

Редакционная коллегия

Дмитрий Олегович Иванов (главный редактор) — доктор медицинских наук, профессор, ректор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Р.А. Насыров (зам. гл. редактора) — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Ю.С. Александрович (зам. гл. редактора) — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.Г. Васильев (зам. гл. редактора) — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

М.А. Пахомова (научный редактор) — ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

В.А. Аверин — доктор психологических наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

В.Г. Арсентьев — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО ВМедА им. С.М. Кирова МО РФ (Санкт-Петербург).

В.Г. Баиров — доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург).

А.А. Баранов — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор, ФГБУ «Научный центр здоровья детей» (Москва).

Д. Венто — доцент (Италия).

А.В. Губин — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по медицинской части (травматология и ортопедия), Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ (Санкт-Петербург).

Е.Н. Имянитов — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Е.А. Корниенко — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Е.И. Краснощекова — доктор биологических наук, ФГБОУ ВО СПбГУ (Санкт-Петербург).

Ю.В. Лобзин — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, президент, ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург).

Л.С. Намазова-Баранова — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва).

В.И. Орел — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

И.Б. Осипов — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Editorial Board

Dmitry O. Ivanov (Editor-in-Chief) — Prof., MD, PhD (medicine), Rector, St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

R.A. Nasyrov (Deputy Editor-in-Chief) — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Yu.S. Alexandrovich (Deputy Editor-in-Chief) — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.G. Vasiliev (Deputy Editor-in-Chief) — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

M.A. Pakhomova (Scientific Editor) — St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

V.A. Averin — Prof., PhD (psychology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

V.G. Arsenteyev — Prof., MD, PhD (medicine). Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Saint Petersburg, Russia).

V.G. Bairov — Prof., MD, PhD (medicine). Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia).

A.A. Baranov — Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), Director of Federal State Budget Institution "Science Center of Children's Health" (Moscow, Russia).

G. Vento — Assoc. Prof. MD, PhD (medicine) (Italy).

A.V. Gubin — Prof., MD, PhD (medicine), Deputy Director for Medical Affairs (Traumatology and Orthopedics), Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

E.N. Imyaninov — Member by Correspondence of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

E.A. Kornienko — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

E.I. Krasnoshchekova — PhD (biology). St. Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

Yu.V. Lobzin — Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), President of Children's Scientific Clinical Center of Infectious Diseases (Saint Petersburg, Russia).

L.S. Namazova-Baranova — Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia).

V.I. Orel — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

I.B. Osipov — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

ПЕДИАТР

Pediatrician (St. Petersburg)

Основан в 2010 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2079-7850 (Print)

ISSN 2587-6252 (Online)

Key title: PEDIATR (Saint Petersburg)

Abbreviated key title: PEDIATR (St.-Peterbg.)

Выходит 6 раз в год.

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ.

Журнал находится в открытом доступе (Open Access).

Учредитель и Издатель:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2)

16+

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС77-89822 от 05.08.2025.

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Включен в RSCI*.

Выпускающий редактор: Барышева А.Ю.

Технический редактор: Барышева А.Ю.

Корректор: Островик С.Ю.

Верстка: Варламова И.Н.

Адрес редакции: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Тел./факс: (812) 295-31-55. E-mail: scrcenter@mail.ru, lt2007@inbox.ru.

Статьи направлять по адресу: scrcenter@mail.ru

Address for correspondence: 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia. Tel/Fax: (812) 295-31-55, scrcenter@mail.ru

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 14.

Тираж 100 экз. Распространяется бесплатно.

Оригинал-макет изготовлен ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Заказ 47.

Дата выхода 04.06.2026.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения издательства.

Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.

* Постановление Правительства РФ от 20.03.2021 г. № 426, вступившее в силу с 01.08.2021, об изменениях, которые вносятся в акты Правительства РФ: 1. в положении о присуждении ученых степеней, утвержденном постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. «О порядке присуждения ученых степеней» ...а) пункт 11 дополнить абзацами следующего содержания: «К публикациям, в которых излагаются основные научные результаты диссертации, в рецензируемых изданиях приравниваются публикации ... в научных изданиях, индексируемых в наукометрической базе данных Russian Science Citation Index (RSCI)».

В.Н. Панферов — доктор психологических наук, профессор, РГПУ им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург).

С.Т. Посохова — доктор психологических наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГУ (Санкт-Петербург).

Н.В. Скрипченко — доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург).

В.Н. Тимченко — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.Д. Харазова — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой, ФГБОУ ВО СПбГУ (Санкт-Петербург).

В.Г. Часнык — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Редакционный совет

Ф. Бистони — профессор, Госпиталь Санта-Мария-Делла-Мизерикордия, Университет Перуджи (Перуджа, Италия).

В.В. Бржеский — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

И.А. Горьковская — доктор психологических наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А. Гром — профессор, отделение ревматологии Детского госпиталя (Цинцинати, США).

В.И. Гузева — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

М.Д. Дидур — доктор медицинских наук, профессор, директор, Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН (Санкт-Петербург).

П.Дж.Дж. Зауер — профессор, Университетский медицинский центр в Детском госпитале Беатрисы (Нидерланды).

Э.В. Земцовский — доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Н.Р. Карелина — доктор медицинских наук, профессор, ЧОУВО СПбМСИ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Д.С. Коростовцев — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

С.А. Лытаев — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Г.Л. Микиртичан — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.В. Микляева — доктор психологических наук, доцент, РГПУ им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург).

Ю.В. Наточин — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (Санкт-Петербург).

С. Нехай — профессор, Университет Говарда (США).

Г.А. Новик — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.Б. Пальчик — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Ф.П. Романюк — доктор медицинских наук, профессор, СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Н.Д. Савенкова — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.С. Симаходский — доктор медицинских наук, профессор, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург).

И.Г. Солдатова — доктор медицинских наук, профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва).

С.Л. Соловьева — доктор психологических наук, профессор, СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ (Санкт-Петербург).

М.В. Столярова — доктор биологических наук, доцент, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Г.А. Суслова — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Н. Татевиан — профессор, Центр медицинских наук Техасского университета (Хьюстон, США).

В.К. Юрьев — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

V.N. Panferov — Prof., PhD (psychology). RSPU A.I. Gertsen (Saint Petersburg, Russia).

S.T. Posokhova — Prof., PhD (psychology). St. Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

N.V. Skripchenko — Prof., MD, PhD (medicine). Children's scientific clinical center of infectious diseases (Saint Petersburg, Russia).

V.N. Timchenko — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.D. Harazova — Prof., PhD (biology). St. Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

V.G. Chasnyk — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Editorial Council

F. Bistoni — Prof., MD, PhD. University of Perugia (Perugia, Italy).

V.V. Brzheskiy — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

I.A. Gorkovaya — Prof., PhD (psychology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A. Grom — Prof., MD, PhD (medicine), Division of Rheumatology. Children's Hospital Medical Center (Cincinnati, USA).

V.I. Guzeva — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

M.D. Didur — Prof., PhD (medicine), Director. Institute of the Human Brain N.P. Bekhtereva (Saint Petersburg, Russia).

P.J.J. Sauer — Prof., MD, PhD. Beatrix Children's Hospital, University Medical Center (Netherlands).

E.V. Zemtsovsky — Prof., PhD (medicine). Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia).

N.R. Karelina — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg Medical and Social Institute (Saint Petersburg, Russia).

D.S. Korostovtsev — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

S.A. Lytaev — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

G.L. Mikiartichan — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.V. Miklaeva — Associate Prof., PhD (psychology). RSPU A.I. Gertsen (Saint Petersburg, Russia).

Yu.V. Natochin — Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS (Saint Petersburg, Russia).

S. Nekhai — Prof., MD, PhD. Howard University (USA).

G.A. Novik — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.B. Pal'chik — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

F.P. Romaniuk — Prof., PhD (medicine), North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia).

N.D. Savenkova — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.S. Simakhodskiy — Prof., PhD (medicine). Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia).

I.G. Soldatova — Prof., MD, PhD (medicine). Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia).

S.L. Solovieva — Prof., PhD (psychology). North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia).

M.V. Stolyarova — Associate Prof., MD, PhD (biology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

G.A. Suslova — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

N. Tatevian — Prof., MD, PhD, University of Texas Health Sciences Center (Houston, USA).

V.K. Yuryev — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Д.О. Иванов, Л.В. Козлова, Л.И. Ильенко, В.В. Деревцов, Г.А. Семашина

Оценка интервала Q–T у доношенных детей первого года жизни, перенесших задержку внутриутробного роста и развития легкой степени (поперечное исследование) 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Т.Е. Таранушенко, Н.А. Паршин, Е.В. Анциферова, О.В. Гавриленко, Т.А. Антипина, Л.А. Филиппова

Динамическое нейросонографическое исследование структурных изменений центральной нервной системы у недоношенных детей с низкой оценкой по шкале Апгар 15

Н.А. Бельх, А.Ю. Жулева, Н.А. Анисеева, Ю.В. Абаленихина, А.А. Никифоров, Л.В. Никифорова, В.В. Горячев

Оценка диагностической значимости определения концентрации сурфактантного белка D в сыворотке крови при внебольничной пневмонии у детей 24

Д.Н. Попов, А.Ю. Корольков, В.Ф. Беженарь, А.А. Смирнов, М.М. Саадулаева, Д.Д. Паскошева, С.Ф. Багненко

Особенности диагностики и хирургической тактики при осложненном течении желчекаменной болезни у беременных и рожениц в многопрофильном стационаре III Б уровня 33

Т.Г. Траль, Г.Х. Топилова, Е.В. Мозговая, М.А. Крышня, А.А. Блаженко, Ю.П. Милютин, О.Н. Беспалова

Развитие фетоплацентарного комплекса у самок крыс в условиях неалкогольной жировой дистрофии печени 43

Ю.С. Жарнакова, А.С. Мартынов, Е.Н. Суспицын, А.С. Васильева, А.С. Абузова, Г.В. Кондратьев, А.М. Сулейманова, Г.Б. Сагоян, Р.В. Гарбузов, С.Н. Алексахина, Е.Н. Имянитов

Анализ мутаций гена *PIK3CA* у пациентов с клиническими проявлениями спектра PROS 52

ОБЗОРЫ

Е.Л. Моисейкова, Е.А. Корниенко, С.Н. Дроздова, Е.А. Николаева

Эозинофильный гастрит у детей: современное состояние проблемы. Обзор литературных данных 64

Н.С. Деданишвили, С.С. Пюрвеев, А.Г. Васильев, Е.Г. Батоццуренова, М.А. Нурмамедова, А.А. Кравцова, И.И. Могилева, Р.В. Кораблев, М.А. Пахомова

Развитие научных представлений об инкретиновой системе 74

С.С. Пюрвеев, В.А. Лебедев, А.Г. Васильев, Н.С. Деданишвили, А.Ю. Юров, Т.Е. Лебедева, П.А. Палатная, А.А. Лебедев

Последствия социальной изоляции и их нейробиологические маркеры. 85

МЕТОДИКИ

А.Н. Путинцев, В.Ю. Воинова, М.П. Сафонова, Д.А. Никольский, Е.А. Рубцова, К.Я. Гусев

Синдромальное ожирение у детей: использование веб-приложения для виртуальной диагностики на примере клинического случая 96

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Е.А. Рябова, М.В. Белянская, Р.М. Абисов, В.М. Менжулов, М.А. Сидненко, Н.Б. Юдина, Э.Г. Аббасова

Атипичное осложненное течение IPeX-синдрома у ребенка грудного возраста (клинический случай) 105

CONTENTS

EDITORIAL

D.O. Ivanov, L.V. Kozlova, L.I. Ilyenko, V.V. Derevtsov, G.A. Semashina

Evaluation of the Q–T interval in full-term infants with mild intrauterine growth and development delay (cross-sectional study)	5
---	---

ORIGINAL STUDIES

T.E. Taranushenko, N.A. Parshin, E.V. Antsiferova, O.V. Gavrilenko, T.A. Antipina, L.A. Filippova

Dynamic neurosonographic study of structural changes in the central nervous system in premature infants with low Apgar score.	15
---	----

N.A. Belykh, A.Yu. Zhuleva, N.A. Anikeeva, Yu.V. Abalenikhina, A.A. Nikiforov, L.V. Nikiforova, V.V. Goryachev

Assessing the diagnostic utility of serum surfactant protein D concentration in childhood community-acquired pneumonia	24
--	----

D.N. Popov, A.Yu. Korolkov, V.F. Bezhenar, A.A. Smirnov, M.M. Saadulaeva, D.D. Paskosheva, S.F. Bagnenko
Features of diagnostics and surgical tactics in complicated course of gallstone disease in pregnant women and women in labor at a III B level hospital

33

T.G. Tral, G.Kh. Tolibova, E.V. Mozgovaya, M.A. Kryshnya, A.A. Blazhenko, Yu.P. Milyutina, O.N. Bespalova

Development of the fetoplacental complex in female rats under conditions of non-alcoholic fatty liver	43
---	----

Yu.S. Zharnakova, A.S. Martyanov, E.N. Suspitsin, A.S. Vasilyeva, A.S. Abuzova, G.V. Kondratiev, A.M. Suleymanova, G.B. Sagoyan, R.V. Garbuzov, S.N. Aleksakhina, E.N. Imyaninov

Molecular analysis of <i>PIK3CA</i> mutations in patients with clinical features of the <i>PIK3CA</i> -related overgrowth spectrum (PROS)	52
---	----

REVIEWS

E.L. Moiseikova, E.A. Kornienko, S.N. Drozdova, E.A. Nikolaeva

Eosinophilic gastritis in children: current state of the problem. a review of the literature	64
--	----

N.S. Dedanishvili, S.S. Pyurveev, A.G. Vasiliev, E.G. Batotsyrenova, M.A. Nurmamedova, A.A. Kravtsova, I.I. Mogileva, R.V. Korablev, M.A. Pahomova

Evolution of the incretin system comprehension	74
--	----

S.S. Pyurveev, V.A. Lebedev, A.G. Vasiliev, N.S. Dedanishvili, A.Yu. Yurov, T.E. Lebedeva, P.A. Palatnaya, A.A. Lebedev
Neurobiological markers and consequences of social isolation

85

METHODS

A.N. Putintsev, V.Yu. Voinova, M.P. Safonova, D.A. Nikolsky, E.A. Rubtsova, K.Ya. Gusev

Syndromic obesity in children: using a Web-based virtual diagnostic application as a case study	96
---	----

CLINICAL CASE

E.A. Ryabova, M.V. Belyanskaya, R.M. Abisov, V.M. Menzhulov, M.A. Sidnenko, N.B. Yudina, E.G. Abbasova

Atypical complicated course of IPEX syndrome in infant (clinical case)	105
--	-----

Оценка интервала $Q-T$ у доношенных детей первого года жизни, перенесших задержку внутриутробного роста и развития легкой степени (поперечное исследование)

Д.О. Иванов¹, Л.В. Козлова², Л.И. Ильенко³, В.В. Деревцов³, Г.А. Семашина³

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

² Смоленская областная детская клиническая больница, Смоленск, Россия

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Реализация механизмов задержки внутриутробного роста и развития в постнатальном онтогенезе в виде риска общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний определила актуальность.

Цель исследования — на основании оценки интервала $Q-T$ на электрокардиограмме у доношенных детей, перенесших задержку внутриутробного роста и развития легкой степени, в динамике первого года жизни выявить периоды с повышенным риском изменений со стороны сердечно-сосудистой системы для раннего вмешательства и улучшения качества жизни.

Материалы и методы. В исследование включили 139 детей от одноплодных беременностей из отделений физиологии новорожденных. Из них 114 родились от матерей с отягощенным анамнезом, в том числе задержкой роста плода (1-я группа, $n=58$) (гипотрофическим (1а подгруппа, $n=45$) и гипопластическим (1б подгруппа, $n=13$) типами) и без таковой (2-я группа, $n=56$). Контрольная группа — практически здоровые дети от первых родов через естественные родовые пути практически здоровых матерей (3 группа, $n=25$). Завершено исследование у 128 детей. Медицинского вмешательства не было. Точки наблюдения: 2–3-и сутки, 1, 3, 6, 12-й месяцы жизни. Измерялся и оценивался интервал $Q-T$ с использованием непараметрических методов статистического анализа, сравнения 95% доверительного интервала.

Результаты. Не установлено значимого укорочения интервала $Q-T_c$ в выборках 1-й группы в 3 и 12 месяцев, 1а подгруппы в 3 месяца, 1б подгруппы на 2–3-и сутки, в 1, 3, 6, 12 месяцев. В выборке 1б подгруппы на 2–3-и сутки в 17 раз чаще $Q-T_1 < T_1-T$ по сравнению с ситуацией, когда $Q-T_1 = T_1-T$, в 3 и 6 месяцев зависимостей не установлено, имело место нарушение соотношения фаз электрической систолы, отсутствовала зависимость $Q-T_c$ и $Q-T_1$ от частоты сердечных сокращений.

Вывод. Периоды с повышенным риском изменений со стороны сердечно-сосудистой системы в выборках 1-й группы являются 3-й и 12-й месяцы жизни ребенка, 1б подгруппы — 2–3-и сутки, 1, 3, 6, 12-й месяцы, 1а подгруппы — 3-й месяц.

Ключевые слова: задержка внутриутробного роста и развития, дети, интервалы $Q-T$, $Q-T_c$, $Q-T_1$, T_1-T

Как цитировать

Иванов Д.О., Козлова Л.В., Ильенко Л.И., Деревцов В.В., Семашина Г.А. Оценка интервала $Q-T$ у доношенных детей первого года жизни, перенесших задержку внутриутробного роста и развития легкой степени (поперечное исследование). *Педиатр*. 2026;17(1):5–14. <https://doi.org/10.56871/PED.2026.44.78.001>.

Evaluation of the $Q-T$ interval in full-term infants with mild intrauterine growth and development delay (cross-sectional study)

Dmitry O. Ivanov¹, Lyudmila V. Kozlova², Lidiya I. Ilyenko³, Vitaly V. Derevtsov³, Galina A. Semashina³

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

² Smolensk Regional Children's Clinical Hospital, Smolensk, Russia

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Background. The implementation of fetal growth and development retardation mechanisms in postnatal ontogenesis in the form of the risk of total mortality and mortality from cardiovascular diseases has determined the relevance.

Aim — based on the assessment of the $Q-T$ interval on the electrocardiogram in full-term infants who have suffered mild intrauterine growth restriction, in the dynamics of the first year of life, identify periods with an increased risk of changes in the cardiovascular system for early intervention and improvement of quality of life.

Materials and methods. 139 children from singleton pregnancies from neonatal physiology departments were included. 114 were born to mothers with a history of fetal growth retardation (group 1, $n=58$) (hypotrophic (subgroup 1a, $n=45$) and hypoplastic (subgroup 1b, $n=13$) types) and without it (group 2, $n=56$). The control group consisted of practically healthy children born from the first birth through the natural birth canal to practically healthy mothers (group 3, $n=25$). 128 completed the study. The children were not subjected to medical intervention. Children's observation points: 2–3 days, 1, 3, 6, 12 month. The $Q-T$ interval was measured and evaluated using nonparametric methods of statistical analysis, comparing the 95% confidence interval.

Results. No significant shortening of the $Q-T_c$ interval was found in the samples of group 1 at 3, 12 month, subgroup 1a at 3 mo., subgroup 1b on days 2–3, at 1, 3, 6, 12 month. In the sample of subgroup 1b on days 2–3, $Q-T_1 < T_1-T$ was 17 times more common compared to the situation when $Q-T_1 = T_1-T$; no dependencies were found at 3, 6 month, there was a violation of the ratio of the phases of electrical systole, there was no dependence of $Q-T_c$ and the $Q-T_1$ on the heart rate.

Conclusion. The periods with an increased risk of changes in the cardiovascular system in the sample of children of group 1 are 3, 12 month, subgroup 1b — 2–3 days, 1, 3, 6, 12 month, subgroup 1a — 3 month.

Keywords: delayed intrauterine growth and development, children, $Q-T$ intervals, $Q-T_c$, $Q-T_1$, T_1-T

To cite this article

Ivanov D.O., Kozlova L.V., Ilyenko L.I., Derevtsov V.V., Semashina G.A. Evaluation of the $Q-T$ interval in full-term infants with mild intrauterine growth and development delay (cross-sectional study). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2026;17(1):5–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/PED.2026.44.78.001>.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Механизмы задержки внутриутробного роста и развития (ЗВУР), вероятно, могут определять перинатальную заболеваемость, последствия, проявляющиеся на протяжении всей жизни, смертность [2, 3, 6, 8]. Реализация их в постнатальном онтогенезе в виде риска общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе риска внезапной смерти, не нашла достаточного отражения в анализируемой литературе и определила актуальность исследования и раннего поиска изменений.

Для этих целей оценка продолжительности интервала Q–T на стандартной электрокардиограмме (ЭКГ) является доступной и позволяет своевременно выделить пациентов с высоким риском изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе риском развития кардиогенных приступов потери сознания, фатальных аритмий и внезапной сердечной смерти [9, 11, 12, 15] и предоставить шанс на получение медицинской помощи.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании оценки интервала Q–T (мс) на стандартной ЭКГ у доношенных детей, перенесших ЗВУР легкой степени, в динамике первого года жизни выявить периоды с повышенным риском изменений со стороны сердечно-сосудистой системы для раннего вмешательства и улучшения качества жизни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено поперечное (одномоментное), выполненное через определенные промежутки времени, исследование. Набор материала осуществлялся на базах отделений физиологии новорожденных и консультативно-диагностических перинатальных центров клиник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова МЗ РФ), г. Санкт-Петербург, и Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (ФГБУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ), г. Санкт-Петербург. Специфических факторов (социальных, экономических, культурных), способных повлиять на внешнюю обобщаемость выводов исследования, не имелось.

Диагноз «задержка роста плода» изначально ставился врачами-гинекологами, а в последующем диагноз «ЗВУР» подтвержден врачами-неонатологами, что отражено документально. Все новорожденные с диагностированным ЗВУР имели показатели массы тела ниже перцентиля P_{10} по сравнению с должноствующей для гестационного возраста. Новорожденные, перенесшие ЗВУР гипотрофического типа, имели массу тела в интервале перцентилей P_{10} – P_3 при нормальной или умеренно сниженной длине тела, а перенесшие ЗВУР гипопластического типа имели массу тела и длину тела ниже перцентиля P_3 .

Включение детей в группы происходило параллельно, с рождения, в течение 6 месяцев, длительность наблюдения за детьми составила 1 год. Точками наблюдения являлись периоды жизни — 2–3-и сутки, 1, 3, 6, 12-й месяцы. Смещение их не произошло. Выполняли сбор и анализ анамнестических данных, клинических, инструментальных и лабораторных показателей у детей. Медицинское вмешательство не проводилось. Все осуществлялось исключительно по добровольному желанию законных представителей.

Критерии включения детей в группы: физиологически протекавшие беременности у практически здоровых матерей и осложненные одноплодные беременности, в том числе с задержкой роста плода разных типов, а также без таковой, у женщин, имевших отягощенный соматический и гинекологический анамнез, родоразрешенные в срок на 37–42-й неделе, ЗВУР легкой степени, наличие зубца T на ЭКГ, выписка из отделений физиологии новорожденных на 3–5-е сутки жизни.

В исследование не включали новорожденных, перенесших ЗВУР, обусловленную наследственными и инфекционными факторами. Дополнительные исследования и выделение подгрупп для проведения дополнительного анализа предварительно не запланировано.

Под наблюдением в течение первого года жизни находились три группы доношенных детей: 1-я группа — дети от матерей с отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом, в том числе с задержкой роста плода ($n=58$), 2-я группа — дети от матерей с отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом, но без таковой ($n=56$), 3-я группа — практически здоровые дети, рожденные от практически здоровых матерей в исходе физиологически протекавших беременностей ($n=25$). В выборке детей 1-й группы ЗВУР гипотрофического типа диагностирован у 45 детей (1а подгруппа), гипопластического — у 13 (1б подгруппа).

В исследование на 2–3-и сутки жизни потенциально включены 350 детей. Из них не оценены по критериям включения 80, отказались участвовать из-за удаленного места проживания по желанию законных представителей 60 и по иным причинам 10, оценены по критериям включения 200.

Из оцененных по критериям включения исключено 25 детей, из соответствующих критериям включения отказались от участия 5 и по другим причинам 6, включено в исследование 164 ребенка.

Для анализа доступны данные 164 ЭКГ: в 1-й группе — 71 (из них 1а подгруппа — 56, 1б подгруппа — 15), во 2-й группе — 68, в 3-й группе — 25.

Проанализировано 820 кардиоциклоов, из них соответствовали критериям включения 139 интервалов Q–T (по одному интервалу у ребенка): в 1-й группе — 58 (из них 1а подгруппа — 45, 1б подгруппа — 13), во 2-й группе — 56, в 3-й группе — 25.

В 1 месяц для анализа доступны данные 154 ЭКГ: в 1-й группе — 63, были по желанию законных представителей 8 детей (в 1а подгруппе — 49, были 7; в 1б подгруппе —

14, выбыл 1), во 2-й группе — 66, выбыли по желанию законных представителей 2 ребенка; в 3-й группе — 25.

Проанализировано 745 кардиоциклов, из них соответствовали критериям включения 149 интервалов Q-T (по одному интервалу у ребенка): в 1-й группе — 61 (из них 1а подгруппа — 48, 1б подгруппа — 13), во 2-й группе — 63, в 3-й группе — 25.

В 3 месяца для анализа доступны данные 142 ЭКГ: в 1-й группе — 56, выбыли по желанию законных представителей 7 детей (в 1а подгруппе — 44, выбыли 5; в 1б подгруппе — 12, выбыл 1, не явился в связи с острым респираторным заболеванием 1); во 2-й группе — 61, выбыли по желанию законных представителей 4 ребенка; в 3-й группе — 25.

Проанализированы 700 кардиоциклов, из них соответствовали критериям включения 140 интервалов Q-T (по одному интервалу у ребенка): в 1-й группе — 55 (из них 1а подгруппа — 44, 1б подгруппа — 11), во 2-й группе — 60, в 3-й группе — 25.

В 6 месяцев для анализа доступны данные 133 ЭКГ: в 1-й группе — 56 (в 1а подгруппе — 43, выбыл по желанию законных представителей 1 ребенок; в 1б подгруппе — 13, явился после острого респираторного заболевания 1 ребенок); во 2-й группе — 52, не явились в связи с острым респираторным заболеванием 9 детей; в 3-й группе — 25.

Проанализированы 665 кардиоциклов, из них соответствовали критериям включения 133 интервалов Q-T (по одному интервалу у ребенка): в 1-й группе — 56 (из них 1а подгруппа — 43, 1б подгруппа — 13), во 2-й группе — 55, в 3-й группе — 25.

В 12 месяцев для анализа доступны данные 130 ЭКГ: закончили исследование в 1-й группе — 49, не явились в связи с острым респираторным заболеванием 7 детей (в 1а подгруппе — 39, не явились 4; в 1б подгруппе — 10, не явились 3); во 2-й группе — 56, явились после острого респираторного заболевания 4 ребенка; в 3-й группе — 25.

Проанализированы 650 кардиоциклов, из них соответствовали критериям включения в анализ 128 интервалов Q-T (по одному интервалу у ребенка): в 1-й группе — 48 (из них 1а подгруппа — 38, 1б подгруппа — 10), во 2-й группе — 55, в 3-й группе — 25.

Всего за время проведения исследования проанализированы 723 ЭКГ, 3580 кардиоциклов и отобраны в исследование 686.

Некоторые сведения о детях, включенных в исследование, отражены в литературе [1–3].

ЭКГ регистрировали по общепринятой методике и в оптимальных условиях [2, 4, 5, 7, 10, 12–14]. Во II стандартном отведении на ЭКГ оценивали длительность интервалов R-R, Q-T, Q-T₁, T₁-T. Для расчета скорректированного интервала Q-T (Q-T_c) использовали формулу Фрамингема. За нормативные значения принимали длительность интервала Q-T_c 332–467 мс [4].

Все стадии исследования соответствовали российскому законодательству, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций.

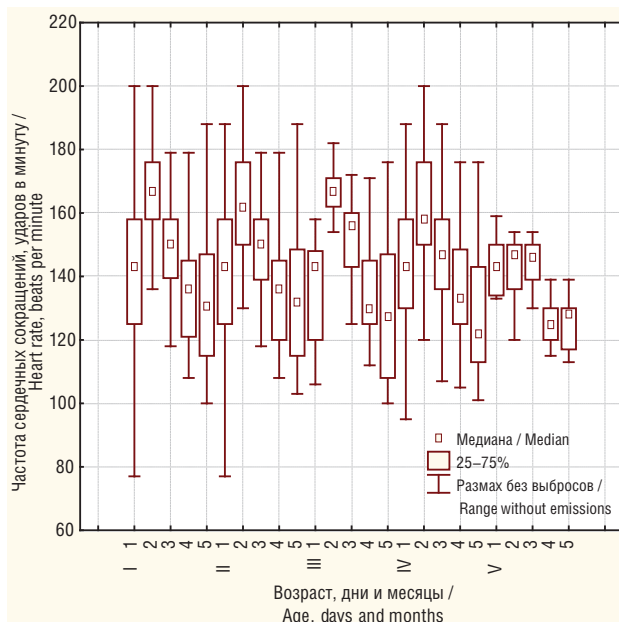


Рис. 1. Диаграмма размаха частоты сердечных сокращений у детей первого года жизни. Здесь и на рис. 2–5 периоды жизни 2–3-и сутки — 1; 1 месяц — 2; 3 месяца — 3; 6 месяцев — 4; 12 месяцев — 5; группы 1, 2 и 3 — I, IV, V; подгруппы 1а, 1б — II, III соответственно (рисунок создан на основании собственных данных авторов статьи)

Fig. 1. Heart rate range chart for infants. Here and in Figs. 2–5, the periods of life are 2–3 days — 1; 1 month — 2; 3 months — 3; 6 months — 4 and 12 months — 5; groups 1, 2, and 3 — I, IV and V, subgroups 1a, 1b — II, III respectively (the figure was created based on the authors' own data)

Выписки из протоколов № 59 от 17.03.2014 г. и № 12/3 от 04.12.2017 г. этических комитетов ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова МЗ РФ и ФГБУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ.

Статистический анализ. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Использовали пакет компьютерных программ для статистического анализа StatSoft STATISTICA v. 6.1. Подсчитывались следующие параметры: количество (n), медиана (Me), квартили (Q₁; Q₃), минимальное (min) и максимальное (max) значения, размах, интерквартильный размах. Использовали методы непараметрического статистического анализа. Сопоставление количественных данных двух независимых выборок выполняли при помощи U-критерия Манна–Уитни, а зависимых — критерия Уилкоксона. Результаты корреляционного анализа показателей оценивали с использованием статистического анализа ранговой корреляции Спирмена. Сравнение относительной частоты в выборках осуществлялось при помощи сравнения 95% доверительного интервала (ДИ) с использованием интернет-калькулятора EpiTools (<https://epitools.ausvet.com.au/ciproportion>). Коррекция результатов исследования не проводилась. Статистически значимыми считали различия при p < 0,05, а также при условии отсутствия пересечения 95% ДИ¹. Ограничением

¹ Для расчета интервала Q-T_c применяли интернет-калькулятор <https://medicalcalc.pro/qt>.

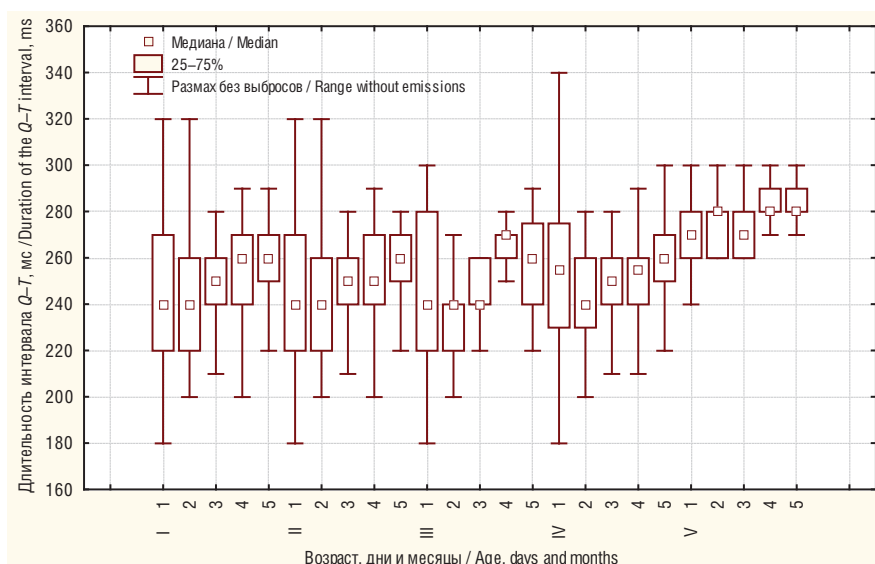


Рис. 2. Диаграмма размаха интервала $Q-T$ у детей первого года жизни (рисунок создан на основании собственных данных авторов статьи)

Fig. 2. $Q-T$ interval range diagram in infants (the figure was created based on the authors' own data)

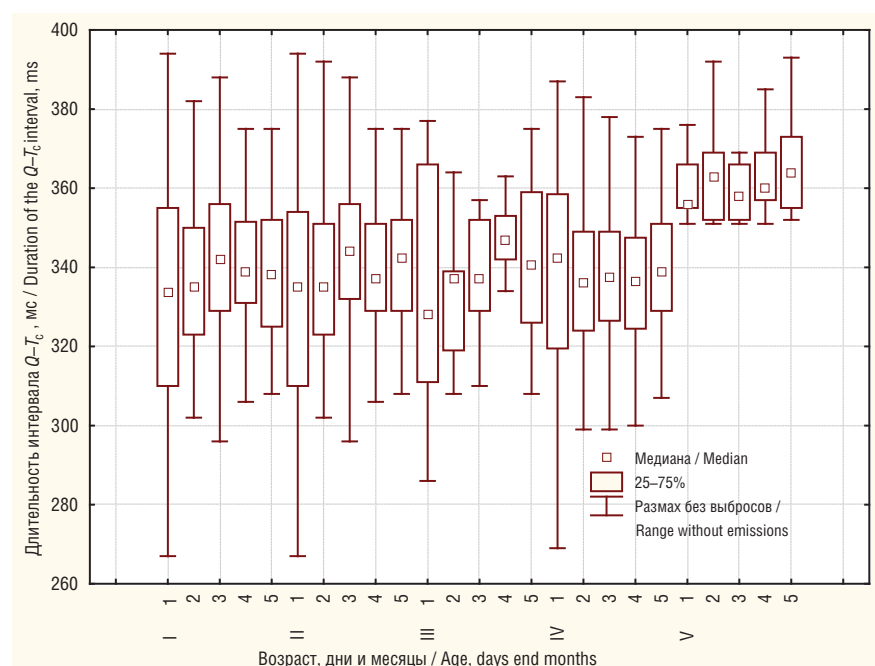


Рис. 3. Диаграмма размаха интервала $Q-T_c$ у детей первого года жизни (рисунок создан на основании собственных данных авторов статьи)

Fig. 3. $Q-T_c$ interval range diagram in infants (the figure was created based on the authors' own data)

исследования следует признать достаточно небольшой размер выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка результата статистического анализа, представленного на рисунке 1, показала, что в выборках детей 1-й и 2-й групп, особенно в 16 подгруппе, с 2–3-х суток до 1 месяца жизни наметился тренд к увеличению ($p < 0,05$) медианы частоты сердечных сокращений (ЧСС) (ударов в минуту). Во всех выборках детей с 1 до 3 и с 3 до 6 месяцев жизни наметился тренд к ее уменьшению ($p < 0,05$). При этом выражен-

ные изменения наблюдались в выборке детей 16 подгруппы с 3 до 6 месяцев жизни.

В выборке детей 1-й группы с 1-го до 3-го месяца жизни наметился тренд к увеличению ($p < 0,05$) медианы интервала $Q-T$ (мс) (рис. 2). В выборке детей 16 подгруппы с 3 до 6 месяцев жизни наметился тренд к ее уменьшению ($p < 0,05$), то есть электрическая систола укорачивалась, тогда как в выборке детей 3-й группы — увеличение ($p < 0,05$).

Результат статистического анализа длительности интервала $Q-T_c$ (мс) представлен на рисунке 3.

В выборках детей 1-й группы, особенно 1б подгруппы, с 2–3-х суток до 1 месяца жизни наметился тренд к увеличению ($p < 0,05$) медианы длительности интервала $Q-T_1$ (мс) (рис. 4).

В выборке детей 1-й группы, особенно 1б подгруппы, с 2–3-х суток до 1 месяца жизни наметился тренд к уменьшению ($p < 0,05$) медианы длительности интервала T_1-T (мс) (рис. 5). В выборках детей 1-й группы, особенно 1а подгруппы, и 2-й группы, с 1-го до 3-го месяца жизни, а также 3-й группы с 3 до 6 месяцев жизни наметился тренд к ее увеличению ($p < 0,05$).

Наличие корреляционной связи ($p < 0,05$) установлено между:

1. ЧСС (ударов в минуту) и интервалом $Q-T$ (мс) в выборке детей 1-й группы на 2–3-и сутки ($r = -0,69$), 1 ($r = -0,5$), 6 ($r = -0,64$) и 12 ($r = -0,29$) месяцев, в выборке детей 1а подгруппы на 2–3-и сутки ($r = -0,68$), 1 ($r = -0,56$) и 6 ($r = -0,66$) месяцев, в выборке детей 1б подгруппы на 2–3-и сутки ($r = -0,78$) и 6 ($r = -0,65$) месяцев, в выборке детей 2-й группы на 2–3-и сутки ($r = -0,6$), 1 ($r = -0,37$), 3 ($r = -0,37$), 6 ($r = -0,49$) и 12 ($r = -0,52$) месяцев, в выборке детей 3-й группы в 1 ($r = -0,56$) и 3 ($r = -0,66$) месяца;

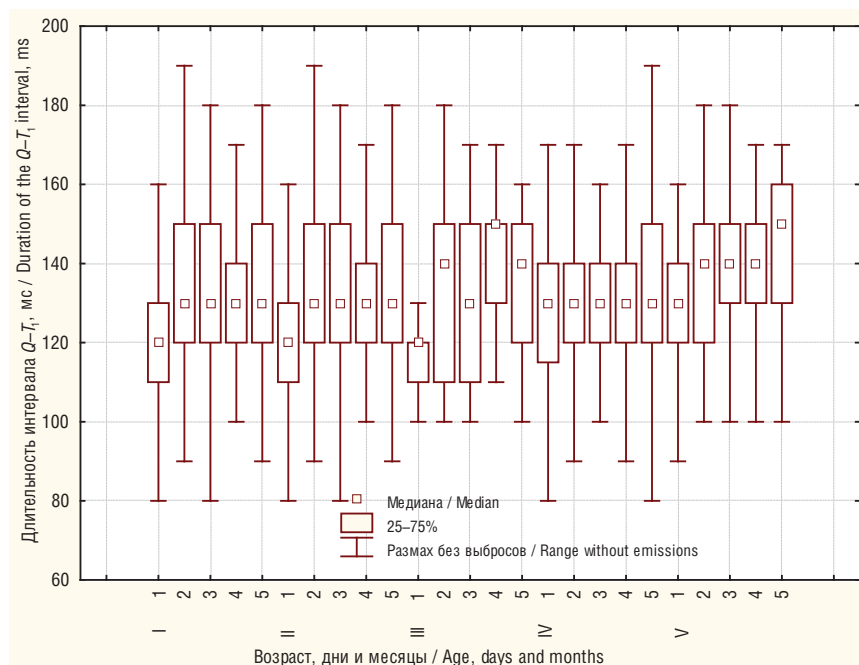


Рис. 4. Диаграмма размаха интервала $Q-T_1$ у детей первого года жизни (рисунок создан на основании собственных данных авторов статьи)

Fig. 4. $Q-T_1$ interval range diagram in infants (the figure was created based on the authors' own data)

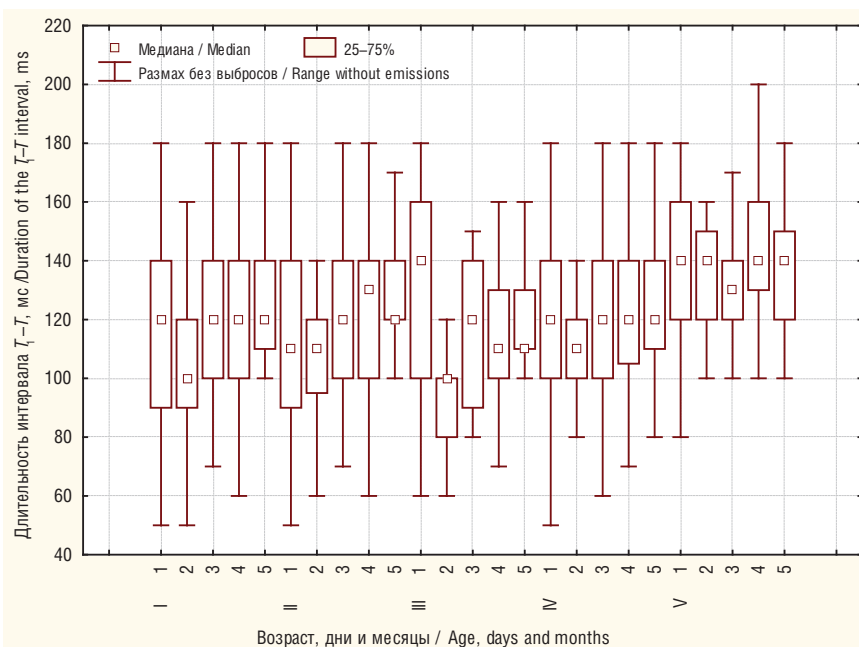


Рис. 5. Диаграмма размаха интервала T_1-T у детей первого года жизни (рисунок создан на основании собственных данных авторов статьи)

Fig. 5. T_1-T interval range diagram in children of the first year of life (the figure was created based on the authors' own data)

2. ЧСС (ударов в минуту) и интервалом $Q-T_c$ (мс) в выборке детей 3-й группы в 3 ($r=-0,5$) и 12 ($r=-0,66$) месяцев;
3. ЧСС (ударов в минуту) и интервалом $Q-T_1$ (мс) на 2-3-и сутки в выборках детей 1-й группы $r=-0,38$ и 1а подгруппы $r=-0,38$; в 6 месяцев в выборке детей 2-й группы $r=-0,38$;
4. ЧСС (ударов в минуту) и интервалом T_1-T (мс) в выборке детей 1-й группы на 2-3-и сутки ($r=-0,5$), 1 ($r=-0,42$) и 6 ($r=-0,45$) месяцев, в выборке детей 1а подгруппы на 2-3-и сутки ($r=-0,48$), в 1 ($r=-0,45$) и 6 ($r=-0,39$) месяцев, в выборке детей 1б подгруппы на 2-3-и сутки ($r=-0,66$) и 6 ($r=-0,73$) месяцев, в выборке детей 2-й группы на 2-3-и сутки ($r=-0,4$) и в 3 ($r=-0,37$) месяца.

Обзор результатов оценки 95% ДИ для интервала $Q-T_c$ (мс) показал, что он укорочен ($p < 0,05$), меньше 350 мс, из них меньше 332 мс, по сравнению с нормативными значениями в выборках детей:

1. 1-й группы на 2-3-и сутки у 71% (95% ДИ 57–82), из них у 68% (95% ДИ 52–82), по сравнению с 29% (95% ДИ 18–43), в 1 месяц у 72% (95% ДИ 59–83), из них у 55% (95% ДИ 39–70), по сравнению с 28% (95% ДИ 17–41), в 6 месяцев у 70% (95% ДИ 56–81), из них у 41% (95% ДИ 26–58), по сравнению с 30% (95% ДИ 19–44);
2. 1а подгруппы на 2-3-и сутки у 73% (95% ДИ 58–85), из них у 67% (95% ДИ 48–82), по сравнению с 27% (95% ДИ 15–42), в 1 месяц у 71% (95% ДИ 56–83), из них у 53% (95% ДИ 35–70), по сравнению с 29% (95% ДИ 17–44), в 6 месяцев у 74% (95% ДИ 59–86), из них у 47% (95% ДИ 29–65), по сравнению с 26% (95% ДИ 14–41), в 12 месяцев у 68% (95% ДИ 51–83), из них у 42% (95% ДИ 23–63), по сравнению с 32% (95% ДИ 18–49);
3. 2-й группы в 1 месяц у 76% (95% ДИ 64–86), из них у 46% (95% ДИ 31–61), по сравнению с 24% (95% ДИ 14–36), в 3 месяца у 77% (95% ДИ 64–87), из них у 37% (95% ДИ 23–52), по сравнению с 23% (95% ДИ 13–36), в 6 месяцев у 77% (95% ДИ 63–87), из них у 52% (95% ДИ 36–68), по сравнению с 23% (95% ДИ 13–37), в 12 месяцев у 75% (95% ДИ 61–85), из них у 41% (95% ДИ 26–58), по сравнению с 25% (95% ДИ 15–39);
4. 3-й группы на 2-3-и сутки, в 1, 3, 6 и 12 месяцев значения не отличались от нормативных у 100% (95% ДИ 86–100).

Обзор результатов оценки 95% ДИ для соотношения интервалов $Q-T_1$ и T_1-T показал, что значимо ($p < 0,05$) в выборках детей:

1. 1-й группы на 2-3-и сутки $Q-T_1 < T_1-T$ у 43% (95% ДИ 50–57) и $Q-T_1 > T_1-T$ у 50% (95% ДИ 37–63) по сравнению с $Q-T_1=T_1-T$ у 7% (95% ДИ 2–17), в 1 месяц $Q-T_1 > T_1-T$ у 64% (95% ДИ 51–76) по сравнению с $Q-T_1=T_1-T$ у 21% (95% ДИ 12–34), в 3 месяца $Q-T_1 > T_1-T$ у 60% (95% ДИ 46–73) по сравнению с $Q-T_1=T_1-T$ у 9% (95% ДИ 3–20) и с $Q-T_1 < T_1-T$ у 31% (95% ДИ 19–45), в 6 месяцев $Q-T_1 > T_1-T$ у 54% (95% ДИ 40–67) по сравнению с $Q-T_1=T_1-T$ у 14% (95% ДИ 6–36), в 12 месяцев $Q-T_1 > T_1-T$ у 62% (95% ДИ 47–75) по сравнению с $Q-T_1=T_1-T$ у 12% (95% ДИ 4–24) и с $Q-T_1 < T_1-T$ у 26% (95% ДИ 15–40);

2. 1а подгруппы на 2-3-и сутки $Q-T_1 > T_1-T$ у 58% (95% ДИ 42–72) и $Q-T_1 < T_1-T$ у 35% (95% ДИ 22–51) по сравнению с $Q-T_1=T_1-T$ у 7% (95% ДИ 1–18), в 1 месяц $Q-T_1 > T_1-T$ у 63% (95% ДИ 47–76) по сравнению с $Q-T_1=T_1-T$ у 21% (95% ДИ 10–23) и с $Q-T_1 < T_1-T$ у 16% (95% ДИ 7–30), в 3 месяца $Q-T_1 > T_1-T$ у 61% (95% ДИ 46–76) и $Q-T_1 < T_1-T$ у 32% (95% ДИ 19–48) по сравнению с $Q-T_1=T_1-T$ у 7% (95% ДИ 1–18), в 6 месяцев $Q-T_1 > T_1-T$ у 51% (95% ДИ 35–67) по сравнению с $Q-T_1=T_1-T$ у 14% (95% ДИ 5–28), в 12 месяцев $Q-T_1 > T_1-T$ у 58% (95% ДИ 41–74) по сравнению с $Q-T_1=T_1-T$ у 13% (95% ДИ 4–28);
3. 1б подгруппы на 2-3-и сутки $Q-T_1 < T_1-T$ у 69% (95% ДИ 39–91) по сравнению с $Q-T_1=T_1-T$ у 8% (95% ДИ 1–36), в 1 месяца $Q-T_1 > T_1-T$ у 69% (95% ДИ 39–91) по сравнению с $Q-T_1 < T_1-T$ у 8% (95% ДИ 1–36), в 12 месяцев $Q-T_1 > T_1-T$ у 75% (95% ДИ 43–95) по сравнению с $Q-T_1=T_1-T$ у 8% (95% ДИ 1–38);
4. 2-й группы на 2-3-и сутки $Q-T_1 < T_1-T$ у 35% (95% ДИ 23–50) и $Q-T_1 > T_1-T$ у 54% (95% ДИ 40–67) по сравнению с $Q-T_1=T_1-T$ у 11% (95% ДИ 4–22), в 1 месяц $Q-T_1 > T_1-T$ у 67% (95% ДИ 54–78) по сравнению с $Q-T_1=T_1-T$ у 11% (95% ДИ 5–22) и с $Q-T_1 < T_1-T$ у 22% (95% ДИ 13–36), в 3 месяца $Q-T_1 > T_1-T$ у 53% (95% ДИ 40–66) по сравнению с $Q-T_1=T_1-T$ у 18% (95% ДИ 10–30), в 6 месяцев $Q-T_1 > T_1-T$ у 60% (95% ДИ 45–73) по сравнению с $Q-T_1=T_1-T$ у 13% (95% ДИ 6–26) и с $Q-T_1 < T_1-T$ у 27% (95% ДИ 16–41), в 12 месяцев $Q-T_1 > T_1-T$ у 58% (95% ДИ 44–71) и $Q-T_1 < T_1-T$ у 38% (95% ДИ 25–52) по сравнению с $Q-T_1=T_1-T$ у 4% (95% ДИ 1–13);
5. 3-й группы на 2-3-и сутки $Q-T_1 > T_1-T$ у 40% (95% ДИ 21–61) и $Q-T_1 < T_1-T$ у 56% (95% ДИ 35–76) по сравнению с $Q-T_1=T_1-T$ у 4% (95% ДИ 0–20), в 12 месяцев $Q-T_1 > T_1-T$ у 60% (95% ДИ 39–79) по сравнению с $Q-T_1=T_1-T$ у 4% (95% ДИ 0–20).

ОБСУЖДЕНИЕ

Характер изменения медианы ЧСС (ударов в минуту) в выборках детей 1-й группы, 1а, 1б подгрупп, 2- и 3-й групп в динамике наблюдения связан с активностью симпатического отдела вегетативной нервной системы, гипоксией [2]. Урежение ЧСС в возрасте с 3 до 6 месяцев было более выражено в выборке детей 1б подгруппы и свидетельствовало об истощении компенсаторных ресурсов.

В исследовании на основании анализа обзора результатов оценки 95% ДИ для интервала $Q-T_c$ (мс) не установлено значимого его изменения в выборке детей 1-й группы в возрасте 3 и 12 месяцев, в выборке детей 1а подгруппы в возрасте 3 месяцев, в выборке детей 1б подгруппы во все исследуемые периоды, в выборке детей 2-й группы на 2-3-и сутки, то есть он не укорачивался. Данный факт указывает на то, что отсутствие короткого интервала $Q-T_c$ (менее 340 мс) и очень короткого (менее 320 мс) ассоциируется

с повышением общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Полагаем, что установленное определяет показания для консультации врача-кардиолога детского с углубленным обследованием сердечно-сосудистой системы у детей, в том числе оценкой интервала $Q-T$ при холтеровском мониторировании ЭКГ, с этапа перинатального центра, а также решение вопроса о молекулярно-генетическом исследовании для поиска уровня и характера поражения ионных каналов.

Углубленная оценка функционального состояния миокарда показала, что полученные данные в выборках детей 1-й группы, 1а, 1б подгрупп, 2- и 3-й групп в подавляющем большинстве случаев согласуются с результатами, документированными у более старших детей [7]. Но в выборке детей 1б подгруппы на 2–3-и сутки в 17 раз чаще ($p < 0,05$) интервал $Q-T_1 < T_1-T$ по сравнению с ситуацией, когда интервал $Q-T_1 = T_1-T$, а в возрасте 3 и 6 месяцев никаких зависимостей не установлено, что указывает на нарушение соотношения интервалов $Q-T_1$ и T_1-T . Именно в выборке этих детей отсутствовала закономерная зависимость интервалов $Q-T_c$ и $Q-T_1$ от ЧСС. Выявленные особенности в выборке детей 3-й группы, возможно, являются нормальными, но в литературе нет данных для сравнения, требуются исследования. Отсутствие изменения продолжительности T_1-T с изменением ЧСС у детей от 3 до 15 лет документировано [7] и допускается нами в выборке детей 3-й группы, но, на наш взгляд, в выборке детей 1б подгруппы не является нормальным.

ВЫВОД

На основании оценки интервала $Q-T$ (мс) установлено, что доношенным детям, перенесшим ЗВУР легкой степени, особенно гипопластический его тип, показано проведение ЭКГ-исследования с консультацией врача-кардиолога детского и решением вопроса об объеме углубленного обследования сердечно-сосудистой системы с рождения. На первом году жизни выявлены периоды с повышенным риском изменений со стороны сердечно-сосудистой системы. Ими оказались у детей, перенесших ЗВУР, 3-й и 12-й месяцы жизни, у детей,

перенесших гипопластический тип ЗВУР, 2–3-и сутки, 1, 3, 6 и 12-й месяцы, у детей, перенесших гипотрофический тип ЗВУР, 3-й месяц жизни. Полагаем, что на эти особенности обратят внимание врачи-неонатологи, педиатры и кардиологи детские, а, возможно, и эндокринологи детские, что позволит на основании анализа и оценки всей совокупности анамнестических данных на ранних этапах развития ребенка своевременно провести персонализированные лечебно-профилактические мероприятия для улучшения качества жизни таких детей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from legal representatives of the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Деревцов В.В. Особенности постнатальной адаптации и система диспансерного наблюдения детей, рожденных с задержкой внутриутробного роста и развития. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2019.
2. Деревцов В.В., Иванов Д.О., Щербак М.Ю., Романюк Ф.П., Чумакова Г.Н., Чистякова Г.Н. Особенности электрокардиограмм у детей грудного возраста, рожденных с задержкой внутриутробного роста и развития: одномоментное исследование. *Педиатрия. Конилиум Medicum*. 2021;(3):231–238. <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.3.200899>.
3. Иванов Д.О., Деревцов В.В. Особенности функционального состояния сердца у детей, рожденных с разными типами легкой степени замедления внутриутробного роста, на первом году жизни. *Педиатрия им. Г.Н. Снегиревского*. 2020;99(1):70–75. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-1-70-75>.
4. Комолятова В.Н., Шабалинова Т.С., Дроздов Д.В., Карпова И.Е., Козловская И.Л., Макаров Л.М. Интервал QT на электрокардиограмме покоя: значение и методы измерения. *Вестник аритмологии*. 2024;31(2):e15–e23. <https://doi.org/10.35336/VA-1301>. EDN: CFZAKD.
5. Макаров Л.М. ЭКГ в педиатрии. М.: Медпрактика-М; 2013.
6. Неудухин Е.В. Теоретическое и практическое значение новых представлений о хронической стрессовой реакции у детей. *Quantum satis*. 2019;2(1):10–19. EDN: UCSQPB.

7. Осколкова М.К., Куприятнова О.О. Электрокардиография у детей. Москва: МЕДпресс; 2001.
8. Смирнова М.В. Здоровье детей подросткового возраста, рожденных с задержкой внутриутробного развития. *Врач-аспирант*. 2013;56(1):92–97. EDN: PVQLER.
9. Anttonen O., Junttila M.J., Rissanen H. et al. Prevalence and prognostic significance of short QT interval in a middle-aged Finnish population. *Circulation*. 2007;116(7):714–720. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676551>.
10. Bogossian H., Linz D., Heijman J. et al. QTc evaluation in patients with bundle branch block. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;30:100636. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100636>.
11. Funada A., Hayashi K., Ino H. et al. Assessment of QT intervals and prevalence of short QT syndrome in Japan. *Clin Cardiol*. 2008;31(6):270–274. <https://doi.org/10.1002/clc.20208>.
12. Kobza R., Roos M., Niggli B. et al. Prevalence of long and short QT in a young population of 41,767 predominantly male Swiss conscripts. *Heart Rhythm*. 2009;6(5):652–657. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.01.009>.
13. Lepeschkin E., Surawicz B. The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram. *Circulation*. 1952;6(3):379–388. <https://doi.org/10.1161/01.cir.6.3.378>.
14. Lester R.M., Paglialunga S., Johnson I.A. QT assessment in early drug development: the long and the short of it. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1324–1357. <https://doi.org/10.3390/ijms20061324>.
15. Moriya M., Seto S., Yano K. et al. Two cases of short QT interval. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30(12):1522–1526. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2007.00901.x>.

REFERENCES

1. Derevczov V.V. Features of postnatal adaptation and the system of dispensary observation of children born with intrauterine growth and development delay. Abstract of Dr. Med. Sci. dissertation. Saint Petersburg; 2019. (In Russ.).
2. Derevtsov V.V., Ivanov D.O., Shcherbakova M.Y., Romanyuk F.P., Chumakova G.N., Chistyakova G.N. Specific features of electrocardiograms in infants with intrauterine growth restriction and developmental delays. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2021;(3):231–238. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.3.200899>.
3. Ivanov D.O., Derevtsov V.V. Peculiarities of heart functional state in children born with different types of intrauterine growth retardation of mild degrees in the first year of life. *Pediatrica n.a. G.N. Speransky*. 2020;99(1):70–75. (In Russ.). <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-1-70-75>.
4. Komolyatova V.N., Shablinova T.S., Drozdov D.V., Karpova I.E., Kozlovskaya I.L., Makarov L.M. QT-interval of the resting ECG: its role and measurement methods. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(2):e15–e23. (In Russ.). <https://doi.org/10.35336/VA-1301>. EDN: CFZAKD.
5. Makarov L.M. ECG in pediatrics. Moscow: Medpraktika-M; 2013. (In Russ.).
6. Neudakhyn E.V. Theoretical and practical significance of new pictures of chronic stress response in children. *Quantum satis*. 2019;1(1):10–19. (In Russ.). EDN: UCSQPB.
7. Oskolkova M.K., Kupriyatnova O.O. Electrocardiography in children. Moscow: MEDpress; 2001. (In Russ.).
8. Smirnova M.V. The health of children of early age, born with a delay fetal development. *Postgraduate Doctor*. 2013;56(1):92–97. (In Russ.).
9. Anttonen O., Junttila M.J., Rissanen H. et al. Prevalence and prognostic significance of short QT interval in a middle-aged Finnish population. *Circulation*. 2007;116(7):714–720. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676551>.
10. Bogossian H., Linz D., Heijman J. et al. QTc evaluation in patients with bundle branch block. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;30:100636. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100636>.
11. Funada A., Hayashi K., Ino H. et al. Assessment of QT intervals and prevalence of short QT syndrome in Japan. *Clin Cardiol*. 2008;31(6):270–274. <https://doi.org/10.1002/clc.20208>.
12. Kobza R., Roos M., Niggli B. et al. Prevalence of long and short QT in a young population of 41,767 predominantly male Swiss conscripts. *Heart Rhythm*. 2009;6(5):652–657. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.01.009>.
13. Lepeschkin E., Surawicz B. The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram. *Circulation*. 1952;6(3):379–388. <https://doi.org/10.1161/01.cir.6.3.378>.
14. Lester R.M., Paglialunga S., Johnson I.A. QT assessment in early drug development: the long and the short of it. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1324–1357. <https://doi.org/10.3390/ijms20061324>.
15. Moriya M., Seto S., Yano K. et al. Two cases of short QT interval. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30(12):1522–1526. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2007.00901.x>.

ОБ АВТОРАХ

Дмитрий Олегович Иванов, д-р мед. наук, профессор, главный внештатный специалист-неонатолог Минздрава России, ректор, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: spb@gpma.ru

AUTHORS' INFO

Dmitry O. Ivanov, MD, PhD, Dr Med Sci, Chief Freelance Neonatologist of the Ministry of Health of Russia, Rector, Head of the Department of Neonatology with courses of Neurology and Obstetrics and Gynecology of the Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: spb@gpma.ru

ОБ АВТОРАХ

Людмила Вячеславовна Козлова, д-р мед. наук, профессор, врач-педиатр, кардиолог детский, неонатолог, советник эксперт, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, президент Смоленского регионального союза педиатров России, Смоленская областная детская клиническая больница, Смоленск, Россия; ORCID: 0000-0003-0625-2877; eLibrary SPIN: 2139-9395; e-mail: milkozlova@yandex.ru

Лидия Ивановна Ильенко, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии № 2, директор Института материнства и детства, заслуженный врач РФ, Российский национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия; ORCID: 0000-0001-8375-4569; eLibrary SPIN: 7606-2863; e-mail: 7660415@gmail.com

* **Виталий Викторович Деревцов**, д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии № 2, Институт материнства и детства, Российский национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова; адрес: Россия, 1117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6; ORCID: 0000-0002-8819-7033; eLibrary SPIN: 2296-1820; e-mail: Vitaly21081981@yandex.ru

Галина Александровна Семашина, ассистент, кафедра госпитальной педиатрии № 2, Институт материнства и детства, заместитель директора центра реализации образовательных программ, Российский национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия; ORCID: 0009-0008-8352-3793; eLibrary SPIN: 6148-4009; e-mail: 7660415@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку. / Corresponding author.

AUTHORS' INFO

Lyudmila V. Kozlova, MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Pediatrician, Pediatric Cardiologist, Neonatologist, Expert Advisor, Honored Doctor of the Russian Federation, Honored Scientist of the Russian Federation, President of the Smolensk Regional Union of Pediatricians of Russia, Smolensk Regional Children's Clinical Hospital, Smolensk, Russia; ORCID: 0000-0003-0625-2877; eLibrary SPIN: 2139-9395; e-mail: milkozlova@yandex.ru

Lidiya I. Ilyenko, MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics № 2, Director of the Institute of Motherhood and Childhood, Honored Doctor of the Russian Federation, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ORCID: 0000-0001-8375-4569; eLibrary SPIN: 7606-2863; e-mail: 7660415@gmail.com

* **Vitaly V. Derevtsov**, MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics № 2, Institute of Motherhood and Childhood, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; address: 1, Building 6, Ostrovityanova str. , Moscow, 1117513, Russia; ORCID: 0000-0002-8819-7033; eLibrary SPIN: 2296-1820; e-mail: Vitaly21081981@yandex.ru

Galina A. Semashina, Assistant Professor, Department of Hospital Pediatrics No. 2, Institute of Motherhood and Childhood, Deputy Director of the Center for the Implementation of Educational Programs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ORCID: 0009-0008-8352-3793; eLibrary SPIN: 6148-4009; e-mail: 7660415@gmail.com

Динамическое нейросонографическое исследование структурных изменений центральной нервной системы у недоношенных детей с низкой оценкой по шкале Апгар

Т.Е. Таранушенко^{1, 2}, Н.А. Паршин^{1, 2}, Е.В. Анциферова^{1, 2}, О.В. Гавриленко²,
Т.А. Антипина², Л.А. Филиппова²

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

² Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства, Красноярск, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Нейросонография является ключевым инструментом для своевременного выявления и оценки структурных изменений центральной нервной системы у недоношенных новорожденных. Особую актуальность этот метод приобретает в группе детей с низкой оценкой по шкале Апгар, поскольку позволяет неинвазивно и в режиме реального времени определить тяжесть повреждений головного мозга, что критически важно для прогнозирования исходов и оптимизации тактики ведения.

Цель — изучение динамики структурных изменений центральной нервной системы у недоношенных детей с низкой оценкой по шкале Апгар при рождении с помощью нейросонографии для выявления особенностей развития гипоксически-ишемических и гипоксически-геморрагических поражений головного мозга.

Материалы и методы. Обследованы 123 недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела (<1500 г), разделенных на группы с оценкой по шкале Апгар 1–3 балла при рождении (n=45) и 4–7 баллов при рождении (n=55), также контрольную группу 8–10 баллов при рождении (n=23). Проведена нейросонография на 1–2-е и 7–8-е сутки жизни.

Результаты. В 1-е сутки жизни нейросонографическая картина была сопоставима во всех группах. К 7-м суткам установлена негативная эволюция поражений мозга у детей с низкой оценкой по Апгар: частота гипоксически-геморрагических поражений в группе 1 (Апгар 1–3 балла) возросла с 34,3 до 50,0%, включая манифестацию тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний III и IV степеней. Диффузное повышение эхогенности паренхимы во 2-е сутки отмечалось во всех группах (65,2–78,2%), однако к 7-м суткам в контрольной группе частота признака снизилась до 53,3% (транзиторный характер), тогда как в группе 1 сохранилась на высоком уровне (76,4%), что свидетельствует о формировании необратимых ишемических изменений.

Выводы. Низкая оценка по шкале Апгар у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении ассоциирована с негативной динамикой структурных изменений центральной нервной системы (нарастание частоты внутрижелудочковых кровоизлияний и стойкая перивентрикулярная гиперэхогенность) к концу первой недели жизни. Сохранение диффузного повышения эхогенности паренхимы более 7 суток является объективным критерием ишемического поражения, в то время как ранняя гиперэхогенность в группе контроля чаще носит транзиторный характер. Полученные данные подтверждают необходимость серийного нейросонографического мониторинга (1–2-е и 7–8-е сутки) для дифференциальной диагностики транзиторных изменений и истинных поражений мозга.

Ключевые слова: недоношенные дети, нейросонография, гипоксически-ишемическое поражение головного мозга, внутрижелудочковое кровоизлияние

Как цитировать

Таранушенко Т.Е., Паршин Н.А., Анциферова Е.В., Гавриленко О.В., Антипина Т.А., Филиппова Л.А. Динамическое нейросонографическое исследование структурных изменений центральной нервной системы у недоношенных детей с низкой оценкой по шкале Апгар. *Педиатр.* 2026;17(1):15–23. <https://doi.org/10.56871/PED.2026.49.47.002>.

<https://doi.org/10.56871/PED.2026.49.47.002>

UDC 616-053.32-073.75+616.831-005.1/4

Dynamic neurosonographic study of structural changes in the central nervous system in premature infants with low Apgar score

Tatiana E. Taranushenko^{1,2}, Nikita A. Parshin^{1,2}, Ekaterina V. Antsiferova^{1,2},
Olga V. Gavrilenko², Tatiana A. Antipina², Liliya A. Filippova²

¹ Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

² Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Welfare, Krasnoyarsk, Russia

ABSTRACT

Background. Neurosonography is a key tool for the timely detection and assessment of structural changes in the central nervous system in premature infants. This method is particularly relevant in infants with low Apgar scores, as it allows for non-invasive and real-time determination of the severity of brain damage, which is critical for predicting outcomes and optimizing management.

The aim — to study the dynamics of structural changes in the central nervous system in premature infants with low Apgar scores at birth using neurosonography to identify the developmental features of hypoxic-ischemic and hypoxic-hemorrhagic brain lesions.

Materials and methods. A total of 123 very-low-birth-weight and extremely-low-birth-weight (<1500 g) premature infants were examined. They were divided into groups with Apgar scores of 1–3 at birth (n=45) and 4–7 at birth (n=55), as well as a control group with Apgar scores of 8–10 at birth (n=23). Neurosonography was performed on days 1–2 and 7–8 of life.

Results. On the first day of life, neurosonographic findings were comparable across all groups. By day 7, a negative evolution of brain damage was observed in infants with low Apgar scores: the incidence of hypoxic-hemorrhagic lesions in Group 1 (Apgar scores of 1–3) increased from 34.3 to 50.0%, including the manifestation of severe severe intraventricular hemorrhage of grades III and IV. A diffuse increase in parenchymal echogenicity on the second day was observed in all groups (65.2–78.2%). However, by the seventh day, the frequency of this sign in the control group decreased to 53.3% (transient), while in Group 1 it remained at a high level (76.4%), indicating the development of irreversible ischemic changes.

Conclusions. Low Apgar scores in premature infants with very low birth weight and extremely low birth weight are associated with negative dynamics of structural changes in the central nervous system (an increase in the incidence of IVH and persistent periventricular hyperechogenicity) by the end of the first week of life. Persistence of diffuse increased parenchymal echogenicity for more than seven days is an objective criterion for ischemic damage, while early hyperechogenicity in the control group is more often transient. The data obtained confirm the need for serial neurosonographic monitoring (days 1–2 and 7–8) to differentiate transient changes from true brain damage.

Keywords: premature infants, neurosonography, hypoxic-ischemic brain injury, intraventricular hemorrhage

To cite this article

Taranushenko T.E., Parshin N.A., Antsiferova E.V., Gavrilenko O.V., Antipina T.A., Filippova L.A. Dynamic neurosonographic study of structural changes in the central nervous system in premature infants with low Apgar score. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2026;17(1):15–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/PED.2026.49.47.002>.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Недоношенные новорожденные представляют значимую группу риска по развитию патологий центральной нервной системы (ЦНС), при этом чем раньше срок рождения, тем выше вероятность ишемического повреждения мозга и внутрижелудочковых кровоизлияний, которые могут привести к серьезным неврологическим последствиям. Прогноз особенно неблагоприятен у новорожденных с экстремально низкой массой тела. Высокая уязвимость структур головного мозга к гипоксическому повреждению обусловлена незрелостью механизмов ауторегуляции церебрального кровотока, которые неспособны в полной мере компенсировать гемодинамические нарушения, обусловленные как перенесенной асфиксией, так и сопутствующими факторами (лабильность системного артериального давления, персистенция фетальных коммуникаций, инфекционно-воспалительный процесс, необходимость респираторной поддержки и др.) [1, 3, 6].

Низкая оценка по шкале Апгар у новорожденных, особенно среди недоношенных детей, справедливо относится к наиболее значимым причинам перинатального повреждения ЦНС, что определяет актуальность проблемы и необходимость получения новых современных данных о характере повреждения головного мозга у недоношенных детей, в том числе при различных значениях массы тела и показателях шкалы Апгар при рождении [13].

Гипоксически-ишемические поражения головного мозга (ГИПГМ) и гипоксически-геморрагические поражения (ГГПГМ), включая внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), являются наиболее распространенными структурными изменениями, наблюдаемыми у недоношенных детей с перенесенной асфиксией при рождении [2]. Эти состояния могут отмечаться сразу после рождения, а также быть отсроченными и обнаруживаться в течение раннего неонатального периода, часто с задержкой клинических или сонографических признаков.

Своевременная диагностика и динамическое наблюдение за состоянием ЦНС играют ключевую роль в диагностике повреждений мозга, а также в предотвращении прогрессирования патологического процесса и формирования неблагоприятных неврологических исходов.

Многочисленные исследования, посвященные нейросонографической диагностике гипоксического повреждения головного мозга у недоношенных новорожденных, демонстрируют важность этого метода для раннего выявления и мониторинга состояния ЦНС [1–3, 7, 11].

Таким образом, неоднозначность взаимосвязи между низкой оценкой по шкале Апгар, характером структурных изменений головного мозга и их динамикой в раннем неонатальном периоде остается предметом продолжающихся дискуссий. Полемика на тему корреляции низкой оценки по шкале Апгар с характером и динамикой структурных изменений головного мозга у недоношенных детей продолжается, что определяет необходимость получения современных научных данных по указанной проблеме.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель настоящего исследования — проведение динамического нейросонографического анализа структурных изменений ЦНС у недоношенных детей с низкой оценкой по шкале Апгар при рождении для уточнения особенностей развития и прогрессирования гипоксически-ишемических и гипоксически-геморрагических поражений головного мозга в раннем неонатальном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено обследование 123 недоношенных новорожденных детей с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела при рождении (ЭНМТ), с низкой оценкой по шкале Апгар.

Критерии включения/исключения пациентов

- Критерии включения в исследование:
 - недоношенные новорожденные дети с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении (масса тела <1500 г);
 - оценка по шкале Апгар <7 баллов в конце первой и пятой минут жизни;
 - получение согласия на участие в исследовании.
- Критерии исключения из исследования:
 - отсутствие информированного добровольного согласия законного представителя ребенка;
 - прерывание стационарного лечения (по настоянию родителей, перевод в другую медицинскую организацию, летальный исход);
 - наличие врожденных пороков развития, несовместимых с жизнью.

Для решения поставленных задач пациенты были разделены на две группы в зависимости от оценки по шкале Апгар при рождении (табл. 1).

Первая группа (группа 1): новорожденные с оценкой по шкале Апгар 1–3 балла в конце первой минуты жизни — 45 детей (22 мальчика, 23 девочки), гестационный возраст 27,4 [25,7; 29,7] недель, масса тела при рождении — 800 [650; 1030] г.

Вторая группа (группа 2): новорожденные с оценкой по шкале Апгар 4–7 баллов в конце первой минуты жизни — 55 детей (27 мальчиков, 28 девочек), гестационный возраст 28,4 [27,0; 29,7] недель, масса тела 900 [860; 1240] г.

Третья группа (контрольная) (группа 3): новорожденные с оценкой по шкале Апгар 8–10 баллов в конце первой минуты — 23 новорожденных (11 мальчиков и 13 девочек), гестационный возраст 29 [27,43; 30] недель, масса тела 1200 [1000; 1350] г.

Сравнительная оценка включенных в исследование новорожденных проводилась в раннем неонатальном периоде в трех точках наблюдения: при рождении, на 1–2-е сутки и на 7–8-е сутки. Первичный осмотр включал сбор антропометрических данных при рождении (масса тела, длина тела, окружность головы, окружность груди) и фиксацию оценки по шкале Апгар.

Основным методом оценки состояния ЦНС была нейросонография, выполняемая в динамике для верификации

Таблица 1. Характеристика новорожденных по антропометрическим данным, степени дыхательных нарушений и длительности госпитализации (Me [Q1; Q3])**Table 1.** Characteristics of newborns by anthropometric data, severity of respiratory distress, and length of hospitalization, (Me [Q1; Q3])

Параметр / Parameter	Группа 1 (Апгар 1–3 б.) / Group 1 (Apgar 1–3) n=45	Группа 2 (Апгар 4–7 б.) / Group 2 (Apgar 4–7) n=55	Группа 3 (Апгар 8–10 б.) / Group 3 (Apgar 8–10)
Гестационный возраст, недели / Gestational age, weeks	27,4 [25,7; 29,7]	28,4 [27,0; 29,7]	29,0 [27,4; 30,0]
Масса, г / Birth weight, g	800 [650; 1030]	900 [860; 1240]	1200 [1000; 1350]
Длина, см / Body length, cm	34,0 [32,5; 38,0]	37,0 [34,0; 40,0]	39,5 [36,0; 41,0]
Окружность головы, см / Head circumference, cm	25,0 [23,0; 27,0]	26,0 [24,0; 28,0]	27,0 [26,0; 29,0]
Окружность груди, см / Chest circumference, cm	22,0 [20,0; 24,0]	24,0 [21,5; 25,0]	25,0 [23,0; 26,0]
Оценка по шкале Сильверман / Silverman score	6 [4; 9]	4 [5; 6]	2 [3; 4]
Койко-дней в отделении анестезиологии-реанимации / Length of stay in the Intensive care unit (days)	23 [11; 48]	11[5; 28]	7 [3; 11]
Койко-дней в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей / Length of stay in the Neonatal unit (days)	61 [47; 77]	47 [38; 60]	36 [32; 52]

Таблица создана на основании собственных данных авторов статьи. / The table was created based on the authors' own data.

структурных изменений головного мозга. Ультразвуковое исследование головного мозга выполнялось на аппарате GE Logiq P5 всем пациентам в динамике: первично — в 1–2-е сутки жизни, повторно — на 6–8-е сутки жизни. Для максимально полной визуализации структур ЦНС применялась комбинированная транскраниально-чрезродничковая методика. Исследование проводилось с использованием микроконвексного и линейного датчиков с частотой 4–12 МГц. Использование высокочастотного линейного датчика позволило детально оценить состояние поверхностных структур мозга и субдурального пространства. С целью исключения «слепых зон» применялось полипозиционное сканирование с доступом через передний (большой), задний и сосцевидные роднички, а также через чешую височной кости. Исследование проводилось в сагиттальной, фронтальной, аксиальной и косых плоскостях. Методика была сфокусирована на верификации структурных изменений паренхимы мозга и ликворной системы (оценка экзогенности, диагностика гипоксически-геморрагических и ишемических поражений). Для данного исследования цветное и энергетическое доплеровское картирование использовалось исключительно для визуализации сосудистой анатомии и подтверждения проходимости основных венозных синусов и артерий, без проведения количественного анализа скоростей кровотока и расчета индексов резистентности.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью персонального компьютера в пакете прикладных программ MS Excel 2021 (Microsoft Corporation, США), STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc., США). Тестирование на нормальность распределения показателей осуществляли с помощью критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Номинальные данные представлены с указанием абсолют-

ных и относительных (%) значений. Проверка на нормальность распределения определяла дальнейшие расчеты с использованием методов пара- и непараметрической статистики. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При сравнении трех групп использовался критерий Краскела–Уоллиса, при обнаружении разницы, проводилось сравнение групп с помощью критерия Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическую значимость различий между двумя несвязанными группами данных определяли с использованием рангового критерия Манна–Уитни. В таблицах приведено не количество детей в группах, а количество новорожденных, у которых присутствовали данные нейросонографического исследования, соответственно, статистические расчеты проводились не на группы выборки, а на количество полученных результатов.

Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации и правилами клинической практики РФ. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом¹.

Ограничения исследования: различия в антропометрических показателях между группами обусловлены трудностью подбора «условно здоровых» недоношенных экстремально низкой массы тела. Вклад фактора глубокой недоношенности в структуру поражений ЦНС учитывался при интерпретации данных.

¹ Исследование проведено с соблюдением этических принципов, предъявляемых Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и «Правилами клинической практики Российской Федерации». Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (выписка из протокола от 16.11.2021 г. № 109/2021).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ структурного состояния ЦНС проводился на основании результатов нейросонографии с определением ГППГМ (внутрижелудочковые кровоизлияния I–IV степеней) (табл. 2, 3) и ГИПГМ (выраженное диффузное повышение эхогенности перивентрикулярных областей, сохраняющееся более суток) (табл. 4).

Гипоксически-геморрагические поражения головного мозга с ВЖК I степени по данным нейросонографии определялись во всех трех группах, без значимых различий с контролем. В третьей группе ВЖК II степени отмечены в одном случае (4,3%), III степени — в двух случаях (8,6%). В первой группе ВЖК II степени выявлены в двух случаях (6,2%), III степени — в одном случае (3,1%). Наиболее тяжелое кровоизлияние (ВЖК IV степени) зарегистрировано только в группе детей с оценкой по шкале Апгар 1–3 балла (1 случай; 3,1%).

Далее проведена оценка ГППГМ по данным нейросонографии на 7-е сутки жизни (табл. 3). ВЖК определялись во всех трех группах, а наиболее тяжелые повреждения, такие как ВЖК III и IV степени, выросли к 7-м суткам в группе детей с более низкой оценкой по шкале Апгар.

Суммарная оценка выявляемости ГППГМ на 1-е и 7-е сутки жизни не показала значимых различий между груп-

пами, при этом как при рождении, так и на 7-е сутки жизни наибольшее количество ГППГМ определялось в 1-й группе (оценка по шкале Апгар 1–3 балла) 11 (34,3%) при рождении и 15 (50,0%) на 7-е сутки жизни.

Полученные данные являются дополнительным обоснованием к проведению динамического контроля за течением ВЖК, геморрагическим синдромом и состоянием гемостаза с обоснованием заместительной гемостатической терапии.

Анализ ГИПГМ головного мозга показал, что в первые двое суток жизни высокая частота выраженного диффузного повышения эхогенности перивентрикулярных зон отмечалась во всех группах без статистически значимых различий (табл. 4).

Проведенная оценка динамического наблюдения к 7-м суткам выявило разнонаправленные тенденции рассматриваемых показателей. В третьей группе (контроля) наблюдалось снижение частоты данного признака, что позволяет интерпретировать исходную гиперэхогенность у этих детей как транзиторное состояние, обусловленное морфофункциональной незрелостью и особенностями васкуляризации зон опережающей миелинизации у глубоко недоношенных.

Напротив, в первой группе детей с низкой оценкой по шкале Апгар 1–3 балла к концу первой недели жизни отмечалось сохранение или нарастание частоты диффузного

Таблица 2. Гипоксически-геморрагические поражения головного мозга при рождении (абс., %)

Table 2. Hypoxic-hemorrhagic brain injury at birth (abs., %)

Гипоксически-геморрагическое поражение головного мозга / Hypoxic-hemorrhagic brain injury	Группа 1 (Апгар 1–3 б.) / Group 1 (Apgar 1–3) n=32	Группа 2 (Апгар 4–7 б.) / Group 2 (Apgar 4–7) n=46	Группа 3 (Апгар 8–10 б.) / Group 3 (Apgar 8–10) n=23	p (критерий Краскелла–Уоллиса) / p (Kruskal–Wallis test)
ВЖК I степени / IVH Grade I	7 (21,8)	7 (15,2)	2 (8,6)	p > 0,05
ВЖК II степени / IVH Grade II	2 (6,2)	2 (4,3)	1 (4,3)	p > 0,05
ВЖК III степени / IVH Grade III	1 (3,1)	0 (0,0)	2 (8,6)	p > 0,05
ВЖК IV степени / IVH Grade IV	1 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	p > 0,05
Всего ГППГМ / Total HHBL	11 (34,3)	9 (19,5)	5 (21,7)	p > 0,05

Примечание: ВЖК — внутрижелудочковые кровоизлияния; ГППГМ — гипоксически-геморрагические поражения.

Note: IVH — intraventricular hemorrhages; HHBL — hypoxic-hemorrhagic brain lesions.

Таблица создана на основании собственных данных авторов статьи. / The table was created based on the authors' own data.

Таблица 3. Гипоксически-геморрагические поражения центральной нервной системы на 7-е сутки жизни в группах детей с разной оценкой по шкале Апгар (абс., %)

Table 3. Hypoxic-hemorrhagic central nervous system lesions on day 7 of life in groups of children with different Apgar scores (abs., %)

Гипоксически-геморрагическое поражение головного мозга / Hypoxic-hemorrhagic brain injury	Группа 1 (Апгар 1–3 б.) / Group 1 (Apgar 1–3) n=30	Группа 2 (Апгар 4–7 б.) / Group 2 (Apgar 4–7) n=39	Группа 3 (Апгар 8–10 б.) / Group 3 (Apgar 8–10) n=17	p (критерий Краскелла–Уоллиса) / p (Kruskal–Wallis test)
ВЖК I степени / IVH Grade I	7 (23,3)	2 (5,1)	1 (5,8)	p > 0,05
ВЖК II степени / IVH Grade II	4 (13,3)	3 (7,6)	2 (11,7)	p > 0,05
ВЖК III степени / IVH Grade III	1 (3,3)	0 (0,0)	1 (5,8)	p > 0,05
ВЖК IV степени / IVH Grade IV	3 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	p > 0,05
Всего ГППГМ / Total HHBL	15 (50,0)	5 (12,8)	4 (23,5)	p > 0,05

Примечание: ВЖК — внутрижелудочковые кровоизлияния; ГППГМ — гипоксически-геморрагические поражения.

Note: IVH — intraventricular hemorrhages; HHBL — hypoxic-hemorrhagic brain lesions.

Таблица создана на основании собственных данных авторов статьи. / The table was created based on the authors' own data.

Таблица 4. Гипоксически-ишемические поражения головного мозга (на 2-е и 7-е сутки жизни) в группах детей с разной оценкой по шкале Апгар (абс., %)

Table 4. Hypoxic-ischemic brain lesions on days 2 and 7 of life in groups of infants with different Apgar scores (abs., %)

Гипоксически-ишемические поражения головного мозга / Hypoxic-ischemic brain lesions	Группа 1 / Group 1 n=32	Группа 2 / Group 2 n=47	Группа 3 (контроль) / Group 3 (Control) n=23	p (критерий Краскелла–Уоллиса) / p (Kruskal–Wallis test)
2-е сутки жизни / Day 2 of life	21 (65,2)	33 (70,2)	18 (78,2)	P >0,05
Гипоксически-ишемические поражения головного мозга / Hypoxic-ischemic brain lesions	Группа 1 / Group 1 n=34	Группа 2 / Group 2 n=39	Группа 3 (контроль) / Group 3 (Control) n=17	p (критерий Краскелла–Уоллиса) / p (Kruskal–Wallis test)
7-е сутки жизни / Day 7 of life	26 (76,4)	27 (69,2)	7 (53,3)	p >0,05

Таблица создана на основании собственных данных авторов статьи. / The table was created based on the authors' own data.

повышения экзогенности. Учитывая, что стабильное повышение экзогенности перивентрикулярных зон (превышающее экзогенность сосудистых сплетений), сохраняющееся более 7 дней, является верифицированным признаком ишемического повреждения, данные изменения в основной группе были классифицированы как необратимые поражения паренхимы мозга. Таким образом, низкая оценка по шкале Апгар при рождении в сочетании с ЭНМТ является предиктором формирования стойких гипоксически-ишемических изменений, в то время как у более зрелых детей аналогичная первичная картина чаще носит обратимый характер.

Нейросонографическая картина в первые сутки жизни была сопоставима у всех недоношенных детей независимо от оценки по шкале Апгар при рождении. Однако в динамике к концу раннего неонатального периода установлена негативная эволюция ультразвуковых признаков в виде нарастания частоты ГППГМ и ГИПГМ в группах с более низкими баллами по Апгар. Выявление отсроченных внутрижелудочковых кровоизлияний на 7-е сутки жизни следует интерпретировать как результат сочетанного влияния интранатального неблагополучия и постнатальных факторов (нестабильность гемодинамики, тяжесть респираторных нарушений, метаболические расстройства), характерных для детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

Обсуждение результатов

Проблема снижения смертности и инвалидизации глубоко недоношенных детей остается приоритетной задачей мирового здравоохранения [13]. Результаты проведенного исследования демонстрируют, что визуальная картина структурного состояния головного мозга в первые сутки жизни сопоставима у недоношенных детей вне зависимости от оценки по шкале Апгар. Однако при динамическом наблюдении установлена негативная эволюция ультразвуковых признаков в виде нарастания частоты ГППГМ и ГИПГМ в группах с низкими баллами по Апгар. Фундаментальные работы в области неонатальной неврологии подчеркивают, что такая отсроченная манифестация обусловлена особой уязвимостью герминативного матрикса и незрелостью механизмов ауторегуляции у детей с ОНМТ и ЭНМТ [12].

Геморрагические поражения (ГППГМ), включая ВЖК различной степени, выявлялись во всех группах, что подтверждает высокий риск кровоизлияний у данной группы детей [1, 2]. Выявление отсроченных ВЖК и формирование стойких зон гиперэкзогенности паренхимы к концу раннего неонатального периода следует интерпретировать как результат совместного воздействия интранатального неблагополучия и постнатальных факторов (гемодинамическая нестабильность, тяжесть респираторных нарушений). Полученные нами данные согласуются с выводами о том, что низкий балл по Апгар и потребность в реанимационных мероприятиях являются ведущими предикторами тяжелых ВЖК и последующей летальности [6, 8, 10].

ГППГМ, включая ВЖК различной степени, выявлялись во всех группах наблюдения. При этом отмечена тенденция к большей частоте и тяжести поражений в группах с более низкой оценкой по Апгар, которая манифестировала к 7-м суткам жизни. Данные наблюдения коррелируют с современными исследованиями, определяющими низкую оценку по Апгар как значимый предиктор риска развития ВЖК у детей с ОНМТ и ЭНМТ, и подчеркивают необходимость динамического нейросонографического контроля для мониторинга эволюции геморрагического поражения ЦНС [10, 14].

Особого внимания заслуживает динамика ГИПГМ. Если в контрольной группе (Апгар 8–10 баллов) высокая экзогенность перивентрикулярных зон в 1–2-е сутки часто носила транзиторный характер, что расценивалось нами как проявление морфофункциональной незрелости паренхимы и особенностей васкуляризации у детей данной возрастной группы, то в группах с низким показателем по Апгар наблюдалось сохранение или прогрессирование гиперэкзогенности паренхимы перивентрикулярных зон к 7-м суткам. Согласно экспертным критериям, персистирование диффузного повышения экзогенности (превышающей экзогенность сосудистого сплетения) более 7 дней является объективным маркером ишемического повреждения, что диктует необходимость пролонгированного нейровизуализационного мониторинга для своевременной диагностики перивентрикулярной лейкомаляции [7, 14]. Использование мониторинга в динамике позволяет эффективно отличать транзиторные состояния от истинного повреждения [11].

Полученные в настоящем исследовании данные согласуются с современными рекомендациями, согласно которым плановый нейровизуализационный скрининг у недоношенных новорожденных из группы риска по церебральным поражениям (в том числе с признаками асфиксии) является необходимой практикой для своевременной диагностики и динамического контроля структурных изменений головного мозга [7, 10, 14].

Клиническая значимость выявленных структурных изменений подтверждается их влиянием на долгосрочный прогноз. Тяжелые ВЖК и стойкая перивентрикулярная ишемия напрямую ассоциированы с риском формирования детского церебрального паралича, задержки нервно-психического развития [4] и развития неонатальных судорог, имеющих риск трансформации в эпилепсию [5, 9].

Таким образом, динамический ультразвуковой мониторинг в течение первой недели жизни является критически важным инструментом для объективизации тяжести состояния и прогнозирования исходов у недоношенных детей, рожденных с низкой оценкой по шкале Апгар.

ВЫВОДЫ

1. Динамическое нейросонографическое исследование выявило значимые различия в эволюции структурных изменений ЦНС: у недоношенных детей с низкой оценкой по Апгар (1–3 и 4–7 баллов) к концу первой недели жизни установлено нарастание частоты гипоксически-геморрагических и гипоксически-ишемических поражений, в то время как в группе контроля аналогичные первичные изменения чаще носили транзиторный характер.

2. Стойкое сохранение диффузного повышения эхогенности перивентрикулярных зон (свыше 7 суток жизни) в сочетании с нарастанием частоты ВЖК в динамике раннего неонатального периода является специфическим маркером поражения головного мозга у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела, рожденных в тяжелом состоянии.

3. Полученные результаты подтверждают диагностическую значимость динамического нейросонографического

мониторинга в критические периоды адаптации (1–2-е и 7–8-е сутки). Проведение серийных исследований позволяет дифференцировать транзиторные изменения, обусловленные незрелостью, от истинных структурных поражений мозга, что соответствует протоколам нейровизуализации у недоношенных детей и необходимо для определения тактики их дальнейшего наблюдения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from legal representatives of the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быкова Ю.К., Ушакова Л.В., Филиппова Е.А. и др. Геморрагические поражения головного мозга у недоношенных детей: патогенез и ультразвуковая диагностика. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2024;12(1):47–57. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2024-12-1-47-57>.
2. Быкова Ю.К., Ушакова Л. В., Филиппова Е.А. и др. Структурные особенности головного мозга глубоко недоношенных новорожденных при ультразвуковом исследовании. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2023;11(2):39–47. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-2-39-47>. EDN: EXQSKN.
3. Зиядуллаева Х.О., Дильмурадова К.Р. Особенности нейросонографии у новорожденных с перинатальными поражениями нервной системы. *Новый день в медицине*. 2023;6(56):121–127. EDN: AAWOCA.
4. Миронова А.К., Самигулина М.Г., Османов И.М. и др. Особенности нервно-психического развития недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021;66(1):59–65. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-1-59-65>.
5. Суворов И.А., Амирханова Д.Ю., Дегтярева А.В. и др. Неонатальные судороги у глубоко недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении: распространенность и трансформация в структурную эпилепсию. *Акушерство и гинекология*. 2021;(10):134–42. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.10.134-142>.
6. Cai Y., Jiang Y., Wang P., et al. Risk factors for early periventricular intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: a retrospective study. *BMC Pediatr*. 2025;25(1):58. <https://doi.org/10.1186/s12887-025-05390-5>.
7. Hand I.L., Shellhaas R.A., Milla S.S. Routine neuroimaging of the preterm brain. *Pediatrics*. 2020;146(5):e2020029082. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-029082>.

8. Piccolo B., Marchignoli M., Pisani F. Intraventricular hemorrhage in preterm newborn: Predictors of mortality. *Acta Biomed.* 2022;93(2):e2022041. <https://doi.org/10.23750/abm.v93i2.11187>.
9. Pisani F., Barilli A.L., Sisti L. et al. Preterm infants with video-EEG confirmed seizures: outcome at 30 months of age. *Brain Dev.* 2008;30(1):20–30. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2007.05.003>
10. Piscopo B.R., Sutherland A.E., Malhotra A. et al. Pathogenesis of preterm intraventricular haemorrhage. *Dev Neurosci.* 2025;1–12. <https://doi.org/10.1159/000546607>.
11. Uzianbaeva L., Yan Y., Joshi T. et al. Methods for monitoring risk of hypoxic damage in fetal and neonatal brains: a review. *Fetal Diagn Ther.* 2022;49(1):1–24. <https://doi.org/10.1159/000520987>.
12. Volpe J.J. *Neurology of the Newborn*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. 1056 p.
13. World Health Organization. *Newborns: reducing mortality*. Geneva: WHO; 2025.
14. Zhang Q., Zhou X. Review on the application of imaging examination for brain injury in premature infants. *Front Neurol.* 2023;14:1100623. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1100623>.

REFERENCES

1. Bykova Yu.K., Ushakova L. V., Filippova E. A. et al. Hemorrhagic brain injury in premature infants: pathogenesis and ultrasound diagnostics. *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2024;12(1):47–57. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2024-12-1-47-57>.
2. Bykova Yu.K., Ushakova L.V., Filippova E.A. et al. Structural features of extremely and very preterm newborns' brains according to cranial ultrasound. *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2023;11(2):39–47. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-2-39-47>. EDN: EXQSKN.
3. Ziyadullaeva Kh.O., Dilmuradova K.R. Features of neurosonography in newborns with perinatal lesions of the nervous system. *New Day in Medicine.* 2023;6(56):121–127. (In Russ.). EDN: AAWOCA.
4. Mironova A.K., Samigulina M.G., Osmanov I.M. et al. Features of the neuropsychic development of premature babies born with very low and extremely low body weight. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2021;66(1):59–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-1-59-65>.
5. Suvorov I.A., Amirkhanova D.Yu., Degtyareva A.V. et al. Neonatal seizures in extremely preterm infants with very and extremely low birth weight: prevalence and transformation into structural epilepsy. *Obstetrics and Gynecology.* 2021;110(1):134–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2021.110.134-142>.
6. Cai Y., Jiang Y., Wang P., et al. Risk factors for early periventricular intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: a retrospective study. *BMC Pediatr.* 2025;25(1):58. <https://doi.org/10.1186/s12887-025-05390-5>.
7. Hand I.L., Shellhaas R.A., Milla S.S. Routine neuroimaging of the preterm brain. *Pediatrics.* 2020;146(5):e2020029082. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-029082>.
8. Piccolo B., Marchignoli M., Pisani F. Intraventricular hemorrhage in preterm newborn: Predictors of mortality. *Acta Biomed.* 2022;93(2):e2022041. <https://doi.org/10.23750/abm.v93i2.11187>.
9. Pisani F., Barilli A.L., Sisti L. et al. Preterm infants with video-EEG confirmed seizures: outcome at 30 months of age. *Brain Dev.* 2008;30(1):20–30. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2007.05.003>
10. Piscopo B.R., Sutherland A.E., Malhotra A. et al. Pathogenesis of preterm intraventricular haemorrhage. *Dev Neurosci.* 2025;1–12. <https://doi.org/10.1159/000546607>.
11. Uzianbaeva L., Yan Y., Joshi T. et al. Methods for monitoring risk of hypoxic damage in fetal and neonatal brains: a review. *Fetal Diagn Ther.* 2022;49(1):1–24. <https://doi.org/10.1159/000520987>.
12. Volpe J.J. *Neurology of the Newborn*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. 1056 p.
13. World Health Organization. *Newborns: reducing mortality*. Geneva: WHO; 2025.
14. Zhang Q., Zhou X. Review on the application of imaging examination for brain injury in premature infants. *Front Neurol.* 2023;14:1100623. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1100623>.

ОБ АВТОРАХ

Татьяна Евгеньевна Таранушенко, д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра педиатрии Института последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия; педиатр отделения анестезиологии-реанимации № 1, Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства, Красноярск, Россия; ORCID: 0000-0003-2500-8001; eLibrary SPIN: 4777-0283; e-mail: tetar@rambler.ru

* **Никита Андреевич Паршин**, канд. мед. наук, ассистент, кафедра педиатрии Института последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, зд. 1;

AUTHORS' INFO

Tatiana E. Taranushenko, MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Pediatrics at the Institute of Postgraduate Education, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia; Pediatrician, Department of Anesthesiology and Intensive Care No. 1, Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Welfare, Krasnoyarsk, Russia; ORCID: 0000-0003-2500-8001; eLibrary SPIN: 4777-0283; e-mail: tetar@rambler.ru

* **Nikita A. Parshin**, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Pediatrics at the Institute of Postgraduate Education, Education, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; address: 1 Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Anesthesiologist-Intensivist, Department

ОБ АВТОРАХ

анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации № 5, Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства, Красноярск, Россия; ORCID: 0000-0002-7991-1063; eLibrary SPIN: 7952-9429; e-mail: parshin14.p@ya.ru

Екатерина Владимировна Анциферова, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии Института последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия; неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей, Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства, Красноярск, Россия; ORCID: 0000-0002-5179-3122; eLibrary SPIN: 3555-4669; e-mail: Anciferova_ekate@mail.ru

Ольга Валериевна Гавриленко, врач ультразвуковой диагностики, отделение ультразвуковой и функциональной диагностики № 2, Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства, Красноярск, Россия; e-mail: Gavril82@list.ru

Татьяна Александровна Антипина, врач ультразвуковой диагностики, Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства, Красноярск, Россия; e-mail: yanat1981@mail.ru

Лилия Анатольевна Филиппова, врач ультразвуковой диагностики, Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства, Красноярск, Россия; e-mail: Fillipova.lili@yandex.ru

AUTHORS' INFO

of Anesthesiology and Intensive Care No. 5, Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Welfare, Krasnoyarsk, Russia; ORCID: 0000-0002-7991-1063; eLibrary SPIN: 7952-9429; e-mail: parshin14.p@ya.ru

Ekaterina V. Antsiferova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics at the Institute of Postgraduate Education, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Krasnoyarsk, Russia; Neonatologist, Department of Neonatal Pathology and Premature Infants, Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Welfare, Krasnoyarsk, Russia; ORCID: 0000-0002-5179-3122; eLibrary SPIN: 3555-4669; e-mail: Anciferova_ekate@mail.ru

Olga V. Gavrilenko, Ultrasound Physician, Ultrasound and Functional Diagnostics Department No. 2, Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Health, Krasnoyarsk, Russia; e-mail: Gavril82@list.ru

Tatiana A. Antipina, Ultrasound Physician, Ultrasound and Functional Diagnostics Department No. 2, Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Health, Krasnoyarsk, Russia; e-mail: yanat1981@mail.ru

Liliya A. Filippova, Ultrasound Physician, Ultrasound and Functional Diagnostics Department No. 2, Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Health, Krasnoyarsk, Russia; e-mail: Fillipova.lili@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку. / Corresponding author.

Оценка диагностической значимости определения концентрации сурфактантного белка D в сыворотке крови при внебольничной пневмонии у детей

Н.А. Белых, А.Ю. Жулева, Н.А. Аникеева, Ю.В. Абаленихина, А.А. Никифоров, Л.В. Никифорова, В.В. Горячев

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В настоящее время существует необходимость поиска новых биомаркеров для оценки тяжести течения внебольничной пневмонии у детей. Традиционные методы диагностики, основанные на анализе лейкоцитарной формулы, уровня С-реактивного белка и прокальцитонина, имеют ограниченную прогностическую ценность из-за низкой специфичности данных показателей. Сурфактантный белок D вырабатывается альвеолярными клетками II типа, отражает степень повреждения легочной ткани.

Цель исследования — оценить диагностическую значимость уровня сурфактантного белка D в сыворотке крови у детей с внебольничной пневмонией различной степени тяжести.

Материалы и методы. Методом иммуноферментного анализа определялась концентрация сурфактантного белка D в сыворотке крови 65 детей с внебольничной пневмонией и у 31 здорового ребенка. Обследованные дети были разделены на три группы: 1-я — пациенты с тяжелой внебольничной пневмонией ($n=20$); 2-я — пациенты с нетяжелой внебольничной пневмонией ($n=45$); 3-я — контрольная группа ($n=31$).

Результаты. Уровни сурфактантного белка D в сыворотке крови у детей с внебольничной пневмонией значимо отличались от показателей контрольной группы ($p < 0,0001$). Зарегистрированы статистически значимые различия между уровнем данного биомаркера у детей с внебольничной пневмонией в зависимости от тяжести течения ($p < 0,0001$). Выявлен комплекс значимых взаимосвязей сывороточной концентрации сурфактантного белка D с клиническими показателями тяжести заболевания и уровнем других маркеров системного воспаления. Установлено, что сурфактантный белок D обладает более высокой дискриминационной способностью по сравнению со стандартными лабораторными маркерами ($AUC = 0,95$; $p < 0,0001$).

Выводы. Концентрация сурфактантного белка D в сыворотке крови является высокочувствительным и специфичным маркером тяжести внебольничной пневмонии у детей. Уровень сурфактантного белка D значимо коррелирует с тяжестью течения внебольничной пневмонии, превосходя по дискриминационной способности традиционные лабораторные параметры.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, дети, сурфактантный белок D, биомаркеры воспаления, прогностические маркеры

Как цитировать

Белых Н.А., Жулева А.Ю., Аникеева Н.А., Абаленихина Ю.В., Никифоров А.А., Никифорова Л.В., Горячев В.В. Оценка диагностической значимости определения концентрации сурфактантного белка D в сыворотке крови при внебольничной пневмонии у детей. *Педиатр.* 2026;17(1):24–32. <https://doi.org/10.56871/PED.2026.16.68.003>.

Assessing the diagnostic utility of serum surfactant protein D concentration in childhood community-acquired pneumonia

Nataliya A. Belykh, Anastasia Yu. Zhuleva, Nataliya A. Anikeeva, Yulia V. Abalenikhina, Alexander A. Nikiforov, Larisa V. Nikiforova, Vladimir V. Goryachev

Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

ABSTRACT

Background. Currently, there is a need to identify new biomarkers for assessing the severity of community-acquired pneumonia in children. Traditional diagnostic methods, which rely on the analysis of leukocyte counts, C-reactive protein levels, and procalcitonin levels, have limited predictive value due to the low specificity of these indicators. Surfactant protein D is produced by alveolar type II cells and reflects the degree of lung tissue damage.

The aim of the study was to evaluate the diagnostic significance of serum surfactant protein D levels in children with community-acquired pneumonia of varying severity.

Materials and methods. The concentration of surfactant protein D in serum was measured using enzyme-linked immunosorbent assay in 65 children with community-acquired pneumonia and 31 healthy children. The participants were divided into three groups: 1st — patients with severe community-acquired pneumonia (n=20); 2nd — patients with non-severe community-acquired pneumonia (n=45); 3rd — control group (n=31).

Results. Serum surfactant protein D concentrations in children with community-acquired pneumonia significantly differed from those in the control group ($p < 0,0001$). Statistically significant differences in serum surfactant protein D concentrations were recorded among children with community-acquired pneumonia depending on disease severity ($p < 0,0001$). A set of significant correlations was identified between the serum surfactant protein D concentration and clinical indicators of disease severity, as well as the levels of other markers of systemic inflammation. It was found that serum surfactant protein D concentration has a higher discriminatory ability compared to standard laboratory markers (AUC=0,95, $p < 0,0001$).

Conclusions. The findings indicate that surfactant protein D is involved in the development of the systemic inflammatory response in community-acquired pneumonia and demonstrate the advantages of measuring this marker for differentiating disease severity.

Keywords: community-acquired pneumonia, children, surfactant protein D, inflammatory biomarkers, prognostic markers

To cite this article

Belykh N.A., Zhuleva A.Yu., Anikeeva N.A., Abalenikhina Yu.V., Nikiforov A.A., Nikiforova L.V., Goryachev V.V. Assessing the diagnostic utility of serum surfactant protein D concentration in childhood community-acquired pneumonia. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2026;17(1):24–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/PED.2026.16.68.003>.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Внебольничная пневмония (ВП) остается одним из наиболее распространенных и потенциально опасных инфекционных заболеваний в детском возрасте, что подтверждается значительной долей госпитализаций, риском развития осложнений и сохраняющейся летальностью в тяжелых случаях [1, 9]. Ключевыми задачами при ведении таких пациентов являются не только точная диагностика, но и объективная стратификация риска для определения оптимальной тактики лечения [4]. Однако оценка тяжести состояния, основанная преимущественно на клинических параметрах, часто носит субъективный характер и может отражать уже развившиеся нарушения [1, 8]. В связи с этим поиск лабораторных биомаркеров, способных объективно оценить степень альвеолярного повреждения и системного воспаления на ранних этапах заболевания, представляется чрезвычайно актуальным для улучшения прогноза и исходов ВП у детей.

Традиционный диагностический алгоритм при ВП базируется на комплексной лабораторной оценке маркеров системного воспаления, включающей анализ лейкоцитарной формулы периферической крови, определение уровней С-реактивного белка (C-reactive protein, CRP) и прокальцитонина (Procalcitonin, PCT) в сыворотке крови [4]. Однако данные показатели имеют низкую специфичность, что существенно ограничивает возможности их клинического применения [8, 13].

Разработка объективных критериев стратификации пациентов по степени тяжести ВП позволит оптимизировать тактику ведения больных и повысить эффективность терапевтических мероприятий. Одним из перспективных маркеров в оценке степени тяжести ВП рассматривается определение концентрации сурфактантного белка D (Surfactant protein D, SP-D) в сыворотке крови [6, 12].

SP-D является членом семейства коллектинов и входит в суперсемейство лектинов С-типа, участвует в распознавании патогенассоциированных молекулярных паттернов. Механизмы защиты реализуются через подавление роста патогенных микроорганизмов, участие в повреждении бактериальной мембраны, стимуляцию фагоцитоза, регуляцию продукции цитокинов и модуляцию воспалительного ответа [7, 11]. Уникальной особенностью SP-D является его способность выступать в качестве бивалентного регулятора воспаления. В зависимости от своей формы (мультимерная или мономерная) SP-D может программировать макрофаги как на провоспалительный, так и на противовоспалительный ответ, что делает его ключевым регулятором иммунного ответа в легочной ткани [3, 5].

Патогенетическая значимость SP-D при ВП обусловлена его способностью отражать степень повреждения легочной ткани. При развитии воспалительного процесса происходит дестабилизация альвеолярно-капиллярного барьера, сопровождающаяся нарушением его селективной проницаемости, что приводит к транслокации SP-D из легочного компартмента в системный кровоток. При этом уровень

SP-D в сыворотке крови находится в прямой зависимости от выраженности структурных повреждений легочной паренхимы [1, 6].

В настоящее время результаты исследований диагностической значимости определения сывороточной концентрации SP-D при ВП неоднозначны, особенно в когорте педиатрических пациентов. Ряд исследователей сообщает о высокой диагностической значимости сывороточного уровня SP-D в оценке тяжести течения ВП, а также демонстрируют наличие множественных корреляционных связей уровня данного биомаркера с ключевыми клиническими параметрами тяжести ВП [6, 10, 11]. Однако некоторые авторы не подтверждают вышеописанной закономерности и указывают на относительно низкий диагностический потенциал SP-D при ВП [2]. И поэтому изучение уровня SP-D как биомаркера тяжелого течения ВП у детей требует проведения дополнительных исследований.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительную оценку диагностической эффективности сывороточного уровня сурфактантного белка D с традиционными маркерами воспаления (прокальцитонин, С-реактивный белок, лейкоциты, нейтрофилы) для стратификации тяжести течения внебольничной пневмонии у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное когортное наблюдательное исследование, в которое были включены 65 пациентов с ВП в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев, поступивших в детское инфекционное отделение ГБУ РО «Городская клиническая больница № 11» и в детское инфекционное отделение ГБУ РО «Областная детская клиническая больница им. Н.В. Дмитриевой» за период с 17.11.2023 по 31.12.2024 г. (средний возраст участников — $11,8 \pm 5,2$ года; девочек — 28 (43,1%), мальчиков — 37 (56,9%)).

Критерии включения: возраст пациентов от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев; подтвержденный диагноз ВП в соответствии с действующими клиническими рекомендациями; отсутствие системных воспалительных аутоиммунных заболеваний, способных повлиять на уровень маркеров системного воспаления; отсутствие заболеваний бронхолегочной системы и сопутствующей патологии, оказывающей влияние на респираторную функцию; отрицательный результат иммунохроматографического экспресс-тестирования на наличие антигенов вирусов SARS-CoV-2, гриппа типов А и В в мазках из носоглотки и ротоглотки; согласие на участие в исследовании (письменное информированное согласие родителей/опекунов).

Участники исследования были разделены на две группы: 1-я группа — пациенты с тяжелой ВП ($n=20$) и 2-я группа — пациенты с нетяжелой ВП ($n=45$). Оценка тяжести ВП проводилась согласно критериям действующих клинических рекомендаций [4]. Контрольную группу составил 31 человек без соматических и инфекционных заболеваний (средний

возраст — $12,1 \pm 5,5$ года; девочек — 15 (48,4%), мальчиков — 16 (51,6%).

Всем пациентам было проведено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, предусмотренное клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ВП у детей [4].

В лабораторных условиях определяли концентрацию сурфактантного белка D (SP-D, нг/мл) в сыворотке крови методом гетерогенного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов ELISA Kit (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd. (Fine Test) Китай), диапазон измерений — 1,563–100 нг/мл, чувствительность — 0,938 нг/мл; концентрацию прокальцитонина (PCT, пг/мл) в сыворотке крови измеряли методом гетерогенного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов ELISA Kit (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd. (FineTest) Китай), диапазон измерений — 31,25–2000 пг/мл, чувствительность — 18,75 пг/мл; концентрацию С-реактивного белка (CRP, мг/л) в сыворотке крови определяли иммунотурбидиметрическим методом, используя наборы реагентов фирмы DiaSys (Германия), диапазон измерений — 2,0–300 мг/л, чувствительность — 2,0 мг/л; количество лейкоцитов ($WBC \times 10^9/\text{л}$) и абсолютное число нейтрофилов ($NE \times 10^9/\text{л}$) по данным клинического анализа крови.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программ SPSS Statistics 23, GraphPadPrism 10.3.0. Непрерывные переменные были представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25–75-й процентиля). Для сравнения двух несвязанных выборок применяли критерий Манна–Уитни, при исследовании трех и более независимых групп использовали критерий Краскела–Уоллиса. Статистически значимыми считали различия при достижении критического уровня значимости $p < 0,05$. Корреляционный анализ осуществляли путем вычисления ранговых коэффициентов корреляции Спирмена. Для оценки диагностической значимости маркеров применяли ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) с определением чувствительности и специфичности. Качество модели оценивали по площади под ROC-кривой (AUC) со стандартной ошибкой, 95 % доверительным интервалом (ДИ) и уровнем статистической значимости (p).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Госпитализация пациентов с ВП осуществлялась в среднем через $6,0 \pm 4,3$ суток с момента манифестации первых клинических признаков заболевания вне зависимости от тяжести патологического процесса.

Среди детей с тяжелой ВП (1-я группа) 11 пациентов (55,0%) находились в тяжелом состоянии уже на момент поступления в стационар, в то время как состояние 9 пациентов (45,0%) расценивалось как среднетяжелое. В процессе дальнейшего наблюдения у детей из 1-й группы отмечалось ухудшение течения заболевания: нарастание дыхательной недостаточности, интоксикации, формирование осложнений, что потребовало усиления и коррекции назначенной

терапии, и в итоге позволило окончательно отнести этих пациентов к данной группе.

При поступлении в стационар у пациентов с нетяжелой ВП (2-я группа) клиническое состояние распределялось следующим образом: 24 человека (53,3 %) находились в состоянии средней тяжести, 20 человек (44,4 %) — в удовлетворительном, их госпитализация была обусловлена социальными показаниями.

У детей с тяжелым течением ВП по сравнению с пациентами 2-й группы статистически значимо чаще встречались такие симптомы интоксикации, как тахикардия (16 человек (80,0%) против 19 (42,2%); $p=0,015$), снижение аппетита (17 человек (85,0%) против 21 (46,7%); $p=0,005$), а также наблюдались проявления дыхательной недостаточности в виде снижения сатурации $<92\%$ (отмечалась только у 13 детей (65,0%) 1-й группы; $p < 0,0001$), одышки смешанного характера с участием в акте дыхания вспомогательной мускулатуры (20 человек (100,0%) против 6 (13,3%); $p < 0,001$), цианоза кожных покровов (11 человек (55,0%) против 1 (2,2%); $p < 0,001$). Наряду с этим у детей с тяжелой ВП отмечались и более серьезные системные нарушения, которые были зафиксированы у 6 пациентов данной группы (30,0 %) ($p < 0,0001$).

При нетяжелом течении ВП рентгенологические изменения были представлены очаговыми поражениями легочной ткани (21 человек; 46,7%), доленая инфильтрация имела место в 11 случаях (24,4%), полисегментарная пневмония отмечалась у 10 пациентов (22,2%), очагово-сливная — у 3 человек (6,7%). У пациентов с тяжелым течением заболевания статистически значимо преобладали полисегментарные инфильтративные изменения в легких (15 человек (75,0%); $p=0,004$), долевые поражения наблюдались в 3 случаях (15,0%), очагово-сливные — в 2 (10,0%). При тяжелой ВП статистически значимо чаще отмечалось двустороннее поражение легочной ткани по сравнению с нетяжелыми ВП ($p=0,001$).

Развитие осложнений наблюдалось в 12 случаях тяжелого течения ВП (60,0%). У 6 пациентов (30,0%) отмечалось наличие плеврального выпота. Деструкция легочной ткани наблюдалась у 4 детей (20,0%), причем у одного пациента заболевание осложнилось сочетанной патологией: деструктивными изменениями в сочетании с гнойным плевритом и абсцессом легкого. В 1 случае (5,0%) развился сепсис, еще у 1 пациента (5,0%) был выявлен ателектаз легочной ткани.

У большинства пациентов установить этиологию ВП не удалось (39 человек; 60%). В 4 случаях тяжелого течения ВП (20%) выполнялось диагностическое пунктирование плевральной полости с последующим обнаружением возбудителя в плевральной жидкости, в результате которого в двух случаях (10,0%) были выявлены *S. pneumoniae*, в 1 (5,0%) — *H. influenzae*, в 2 (10,0%) — сочетание *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. В результате серологического обследования у 16 (35,6%) пациентов с нетяжелым течением ВП и у 2 (10,0%) с тяжелой ВП отмечалось наличие антител класса IgM к *M. pneumoniae* ($p=0,033$). При бактериологическом

исследовании орофарингеальных мазков *S. pneumoniae* выделен у 1 (2,2%) пациента с нетяжелой ВП, и у 3 (15,0%) пациентов с тяжелым течением заболевания ($p=0,048$).

Анализ лабораторных показателей системного воспаления выявил статистически значимые различия между исследуемыми группами пациентов с ВП. У больных с тяжелым течением ВП отмечалось многократное превышение значений большинства маркеров воспаления над показателями контрольной группы, в то время как при нетяжелом течении заболевания большинство параметров оставалось в пределах референсных значений. У пациентов с тяжелой ВП медиана количества лейкоцитов составила $13,7 [9,0; 20,9] \times 10^9/\text{л}$, что в 2,2 раза превышало данный показатель у пациентов группы с нетяжелым течением ВП — $6,3 [5,0; 7,8] \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,0001$). Аналогичная тенденция прослеживалась при оценке абсолютного числа нейтрофилов: при тяжелой ВП медиана была в 2,5 раза выше и составила $9,1 [6,6; 17,2] \times 10^9/\text{л}$ против $4,0 [3,0; 6,3] \times 10^9/\text{л}$ при нетяжелой ВП ($p < 0,0001$).

Медиана сывороточной концентрации РСТ у пациентов с тяжелым течением ВП оказалась в 4,9 раза выше, чем при нетяжелой ВП ($\text{Me}=1520,5 [759,3; 4748,2]$ против $310,5 [215,1; 515,9]$ нг/мл; $p < 0,0001$).

В отношении уровня CRP в сыворотке крови также выявлены статистически значимые различия: Me при тяжелом течении ВП достигала $65,0 [48,0; 96,0]$ мг/л, что в 2,7 раза

выше по сравнению с $24,0 [12,0; 48,0]$ мг/л у пациентов с нетяжелым течением ВП ($p < 0,0001$).

Полученные результаты демонстрируют наличие выраженной системной воспалительной реакции у пациентов с тяжелой ВП, что подтверждается наличием статистически

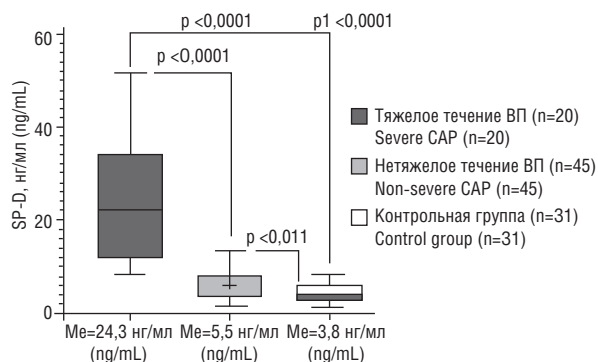


Рис. 1. Сывороточные уровни SP-D у пациентов в исследуемых группах. Уровень значимости p при попарном сравнении вычисляли с помощью критерия Манна–Уитни. Уровень значимости p_1 при сравнении трех групп вычисляли с помощью критерия Краскела–Уоллиса. ВП — внебольничная пневмония (рисунок создан на основании собственных данных авторов статьи)

Fig. 1. Serum SP-D levels in patients across the study groups. The significance level p for pairwise comparisons was calculated using the Mann–Whitney U test. The significance level p_1 for comparisons among the three groups was calculated using the Kruskal–Wallis test. CAP — community-acquired pneumonia (the figure was created based on the authors' own data)

Таблица 1. Коэффициенты корреляции Спирмена между уровнем SP-D в сыворотке крови и другими клиническими и лабораторными переменными у обследованных пациентов

Table 1. Spearman's correlations of serum SP-D with clinical and lab variables in the examined patients

Показатель / Parameter	Сывороточный уровень SP-D, (нг/мл) / Serum SP-D concentration (ng/mL)	
	r^*	Уровень p / $p\text{-value}^*$
Тяжесть внебольничной пневмонии / Severity of community-acquired pneumonia	0,636	<0,0001
Степень дыхательной недостаточности / Degree of respiratory failure	0,656	<0,0001
Частота дыхательных движений в мин / Respiratory rate	0,493	<0,0001
Уровень насыщения крови кислородом, % / Blood oxygen saturation, %	−0,556	<0,0001
Наличие одышки / Presence of dyspnea	0,670	<0,0001
Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания / Use of accessory respiratory muscles	0,636	<0,0001
Потребность в кислородотерапии / Need for oxygentherapy	0,473	<0,0001
Необходимость в коррекции антибиотикотерапии / Need for antibiotic therapy adjustment	0,304	0,016
Объем поражения легочной ткани по данным рентгенологического исследования / Extent of pulmonary involvement on radiographic examination	0,313	0,011
Наличие осложнений / Presence of complications	0,478	<0,0001
PCT, нг/мл (pg/mL)	0,564	<0,0001
CRP, мг/л (mg/L)	0,336	0,006
WBC $\times 10^9/\text{л}$ ($10^9/\text{L}$)	0,339	0,006
NE $\times 10^9/\text{л}$ ($10^9/\text{L}$)	0,373	0,002

* Коэффициент корреляции Спирмена между уровнем SP-D в сыворотке крови и другими лабораторными и клиническими показателями.

* Spearman's correlation coefficient between serum SP-D levels and other laboratory and clinical parameters.

Таблица создана на основании собственных данных авторов статьи / The table was created based on the authors' own data

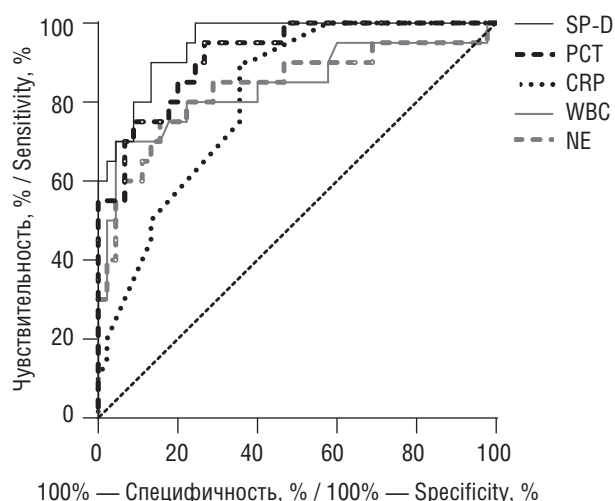


Рис. 2. Чувствительность и специфичность SP-D как предиктора тяжести течения внебольничной пневмонии в сравнении с другими маркерами системного воспаления (рисунок создан на основании собственных данных авторов статьи)

Fig. 2. Sensitivity and specificity of SP-D as a predictor of community-acquired pneumonia severity compared to other systemic inflammation markers (the figure was created based on the authors' own data)

значимых положительных корреляционных взаимосвязей умеренной интенсивности между степенью тяжести заболевания и лабораторными показателями — количеством лейкоцитов ($r=0,54$, $p < 0,001$), абсолютным числом нейтрофилов ($r=0,53$, $p < 0,001$) и концентрацией PCT и CRP в сыворотке крови ($r=0,67$, $p < 0,0001$ и $r=0,54$, $p < 0,001$ соответственно).

Концентрация SP-D в сыворотке крови у пациентов с ВП на момент поступления в стационар продемонстрировала зависимость от тяжести течения заболевания. При тяжелом течении ВП зафиксировано значительное превышение концентрации SP-D по сравнению с пациентами с нетяжелой формой заболевания — медиана была выше в 4,4 раза ($Me=24,33$ [12,18; 35,68] против 5,46 [3,85; 8,14] нг/мл; $p < 0,0001$). При сравнении данных результатов с показателями контрольной группы также выявлены статистически значимые отличия: при тяжелой ВП медиана уровня SP-D превышала аналогичный показатель у здоровых детей в 6,4 раза ($Me=24,33$ [12,18; 35,68] против 3,83 [2,95; 6,19] нг/мл; $p < 0,0001$), тогда как при нетяжелой ВП отмечалось лишь 1,4-кратное превышение значений контрольной группы ($Me=5,46$ [3,85; 8,14] против 3,83 [2,95; 6,19] нг/мл; $p=0,011$) (рис. 1).

Корреляционный анализ по Спирмену выявил комплекс значимых взаимосвязей сывороточной концентрации SP-D с клиническими показателями тяжести заболевания, а также с уровнями других маркеров системного воспаления, что подтверждает его роль в патогенезе воспалительного процесса (табл. 1).

Исследование диагностического потенциала SP-D подтвердило эффективность определения концентрации данного биомаркера в дифференциальной диагностике тяжести ВП (рис. 2).

ROC-анализ продемонстрировал высокую дискриминационную способность данного биомаркера: $AUC=0,95 \pm 0,02$ (95% ДИ 0,90–0,99; $p < 0,0001$). При установлении оптимального порогового значения более 9,8 нг/мл чувствительность составила 90,0% (95% ДИ 69,9–97,2), а специфичность — 86,7% (95% ДИ 73,8–93,7).

При оценке диагностической значимости других маркеров системного воспаления выявлено, что PCT также высокоинформативен для оценки тяжести ВП у детей ($AUC=0,92 \pm 0,03$, 95% ДИ 0,85–0,99; $p < 0,0001$). Тем не менее по специфичности данный маркер уступает SP-D. При пороге отсечения выше 487,8 пг/мл чувствительность составила 95,0% (95% ДИ 76,4–99,1%), специфичность — 73,3% (95% ДИ 59,0–84,0%).

Более низкие показатели дискриминационной способности были выявлены в отношении CRP, лейкоцитов и нейтрофилов. Для CRP AUC составила $0,81 \pm 0,05$ (95% ДИ 0,71–0,91; $p < 0,0001$) при пороге 32,5 мг/л, чувствительность — 90,0% (95% ДИ 69,9–97,2%), специфичность — 64,4% (95% ДИ 49,8–76,8%). Количество лейкоцитов показало AUC $0,84 \pm 0,06$ (95% ДИ 0,72–0,96; $p < 0,0001$) при пороге $8,2 \times 10^9$ /л, чувствительность — 80,0% (95% ДИ 58,4–91,9%), специфичность — 77,8% (95% ДИ 63,7–87,5%). Для нейтрофилов AUC составила $0,84 \pm 0,06$ (95% ДИ 0,71–0,96; $p < 0,0001$) при пороге $6,5 \times 10^9$ /л, чувствительность — 75,0% (95% ДИ 53,1–88,8%), специфичность — 82,2% (95% ДИ 68,7–90,7%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Системная воспалительная реакция при тяжелой ВП характеризуется значительным повышением концентрации маркеров системного воспаления в сыворотке крови. При этом SP-D показал себя как наиболее информативный биомаркер, демонстрируя статистически значимые различия между группами пациентов с различной тяжестью течения ВП.

Выявленное четырехкратное превышение уровня SP-D при тяжелом течении заболевания по сравнению с нетяжелой ВП и шестикратное — относительно контрольной группы согласуется с результатами исследования, в котором также было зафиксировано существенное возрастание сывороточного уровня SP-D у детей с тяжелым течением ВП [11].

Полученные данные о положительной корреляционной связи между уровнем SP-D и клиническими параметрами тяжести ВП находят подтверждение в работе, авторы которой установили связь повышенных концентраций SP-D с длительностью искусственной вентиляции легких и пребыванием в отделении интенсивной терапии [6].

Результаты проведенного ROC-анализа подтверждают диагностическую значимость SP-D и сопоставимы с данными исследования, продемонстрировавшего высокую прогностическую ценность данного маркера при тяжелом течении пневмонии [10].

Способ оценки риска тяжелого течения ВП у детей путем измерения концентрации SP-D в сыворотке крови

принципиально отличается от клинической оценки тем, что обеспечивает объективность, стандартизацию и раннюю идентификацию рисков. В отличие от субъективной интерпретации клинических признаков, метод дает количественные данные, формируя четкую шкалу риска тяжелого течения заболевания с пороговыми значениями. Кроме того, данный метод позволяет выявить риск тяжелого течения ВП на более ранних стадиях, до появления явных клинических симптомов. Таким образом, измерение SP-D дополняет и объективизирует клиническую диагностику, способствуя переходу от реактивного к превентивному ведению больных.

Преимущество SP-D над другими маркерами системного воспаления (PCT, CRP, лейкоциты, нейтрофилы) в диагностике ВП подчеркивает его роль в оценке тяжести патологического процесса. Обнаруженные корреляционные связи с другими маркерами воспаления свидетельствуют об участии SP-D в патогенезе заболевания и подтверждают его значимость в комплексной оценке тяжести состояния пациентов с ВП.

ВЫВОДЫ

Концентрация сурфактантного белка D в сыворотке крови достоверно и значимо повышается у детей с тяжелой внебольничной пневмонией, превышая показатели пациентов с нетяжелым течением заболевания в 4,4 раза и демонстрируя сильную положительную корреляцию со степенью дыхательной недостаточности и объемом поражения легочной ткани.

Сурфактантный белок D обладает высокой дискриминационной способностью для дифференциации тяжелых и нетяжелых внебольничных пневмоний, превосходя по этому параметру традиционные маркеры системного воспаления. Площадь под ROC-кривой (AUC) для сурфактантного белка D составила 0,95, что свидетельствует о его высокой диагностической точности.

При установленном пороговом значении $>9,8$ нг/мл сурфактантный белок D демонстрирует оптимальное сочетание высокой чувствительности (90,0%) и специфичности

(86,7%) для выявления риска тяжелого течения внебольничной пневмонии, превосходя по специфичности прокальцитонин и С-реактивный белок.

Определение сывороточного уровня SP-D может быть рекомендовано в качестве дополнительного объективного лабораторного критерия для ранней стратификации риска и принятия клинических решений у госпитализированных детей с внебольничной пневмонией, особенно в сложных диагностических случаях.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from legal representatives of the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белых Н.А., Жулева А.Ю., Аникеева Н.А. Диагностические и прогностические возможности современных биомаркеров при внебольничных пневмониях у детей. *Профилактическая медицина*. 2025;28(4):130–135. <https://doi.org/10.17116/profmed202528041130>.
2. Ильенкова Н.А., Конуркина Н.С., Перетяшко О.В., Кобаненко В.О. Сурфактантные белки А и D в диагностике внебольничной пневмонии у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2025;20(2):63–69. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2025-2-63-69>.
3. Пахнова Л.Р., Воронина Л.П., Пахнов Д.В. Роль белков сурфактанта в развитии отека легких. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2025;33(1):145–156. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ568729>.
4. Пневмония (внебольничная). Клинические рекомендации — 2025–2026–2027 (08.09.2025). Утверждены Минздравом РФ. М.; 2025.
5. Шустова С.А., Мирошкина Т.А. Защитные механизмы легких. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2020;28(4):567–577. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2020284567-577>.
6. Dahmer M.K., Flori H., Sapru A., Kohne J., Weeks H.M., et al.; BALI and RESTORE Study Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. surfactant protein d is associated with severe pediatric ARDS, prolonged ventilation, and death in children with acute respiratory failure. *Chest*. 2020;158(3):1027–1035. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.041>.

7. de Souza Xavier Costa N., da Costa Sigrist G., Schalch A.S., Bellotti L., Dolhnikoff M., da Silva L.F.F. Lung tissue expression of epithelial injury markers is associated with acute lung injury severity but does not discriminate sepsis from ARDS. *Respir Res.* 2024;25(1):129. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02761-x>.
8. Florin T.A., Ambroggio L., Brokamp C., Zhang Y., Rattan M., Crotty E. et al. Biomarkers and disease severity in children with community-acquired pneumonia. *Pediatrics.* 2020;145(6):e20193728. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3728>. Erratum in: *Pediatrics.* 2020;146(3):e2020011452. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-011452>.
9. Meyer Sauter P.M. Childhood community-acquired pneumonia. *Eur J Pediatr.* 2024;183(3):1129–1136. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05366-6>.
10. Peukert K., Sauer A., Seeliger B., Feuerborn C., Fox M., Schulz S. et al. Increased alveolar epithelial damage markers and inflammatory-regulated cytokines are associated with pulmonary superinfection in ARDS. *J Clin Med.* 2023;12(11):3649. <https://doi.org/10.3390/jcm12113649>.
11. Saleh N.Y., Ibrahim R.A.L., Saleh A.A.H., Soliman S.E.S., Mahmoud A.A.S. Surfactant protein D: a predictor for severity of community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Res.* 2022;91(3):665–671. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01492-9>.
12. Shamim A., Abdul Aziz M., Saeed F., Kumari R., Joseph A.M., Ponnachan P., Kishore U., Masmoudi K. Revisiting surfactant protein D: an immune surveillance molecule bridging innate and adaptive immunity. *Front Immunol.* 2024;15:1491175. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1491175>.
13. Tsao Y.T., Tsai Y.H., Liao W.T., Shen C.J., Shen C.F., Cheng C.M. Differential markers of bacterial and viral infections in children for point of care testing. *Trends Mol Med.* 2020;26(12):1118–1132. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.09.004>.

REFERENCES

1. Belykh N.A., Zhuleva A.Yu., Anikeeva N.A. Diagnostic and prognostic potential of modern biomarkers in community-acquired pneumonia in children. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2025;28(4):130–135. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed202528041130>.
2. Ilyenkova N.A., Konurkina N.S., Peretyatko O.V., Kobanenko V.O. Surfactant proteins A and D in the diagnosis of community-acquired pneumonia in children. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2025;20(2):63–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2025-2-63-69>.
3. Pakhnova L.R., Voronina L.P., Pakhnov D.V. Role of surfactant proteins in development of pulmonary edema. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2025;33(1):145–156. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ568729>.
4. Pneumonia (community-acquired). Clinical guidelines — 2025–2026–2027 (08.09.2025). Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow; 2025.
5. Shustova S.A., Miroshkina T.A. Protective mechanisms of lungs. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2020;28(4):567–577. 2020;28(4):567–577. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2020284567-577>.
6. Dahmer M.K., Flori H., Sapru A., Kohne J., Weeks H.M. et al.; BALI and RESTORE Study Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. surfactant protein d is associated with severe pediatric ARDS, prolonged ventilation, and death in children with acute respiratory failure. *Chest.* 2020;158(3):1027–1035. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.041>.
7. de Souza Xavier Costa N., da Costa Sigrist G., Schalch A.S., Bellotti L., Dolhnikoff M., da Silva L.F.F. Lung tissue expression of epithelial injury markers is associated with acute lung injury severity but does not discriminate sepsis from ARDS. *Respir Res.* 2024;25(1):129. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02761-x>.
8. Florin T.A., Ambroggio L., Brokamp C., Zhang Y., Rattan M., Crotty E. et al. Biomarkers and disease severity in children with community-acquired pneumonia. *Pediatrics.* 2020;145(6):e20193728. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3728>. Erratum in: *Pediatrics.* 2020;146(3):e2020011452. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-011452>.
9. Meyer Sauter P.M. Childhood community-acquired pneumonia. *Eur J Pediatr.* 2024;183(3):1129–1136. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05366-6>.
10. Peukert K., Sauer A., Seeliger B., Feuerborn C., Fox M., Schulz S. et al. Increased alveolar epithelial damage markers and inflammatory-regulated cytokines are associated with pulmonary superinfection in ARDS. *J Clin Med.* 2023;12(11):3649. <https://doi.org/10.3390/jcm12113649>.
11. Saleh N.Y., Ibrahim R.A.L., Saleh A.A.H., Soliman S.E.S., Mahmoud A.A.S. Surfactant protein D: a predictor for severity of community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Res.* 2022;91(3):665–671. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01492-9>.
12. Shamim A., Abdul Aziz M., Saeed F., Kumari R., Joseph A.M., Ponnachan P., Kishore U., Masmoudi K. Revisiting surfactant protein D: an immune surveillance molecule bridging innate and adaptive immunity. *Front Immunol.* 2024;15:1491175. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1491175>.
13. Tsao Y.T., Tsai Y.H., Liao W.T., Shen C.J., Shen C.F., Cheng C.M. Differential markers of bacterial and viral infections in children for point of care testing. *Trends Mol Med.* 2020;26(12):1118–1132. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.09.004>.

ОБ АВТОРАХ

Наталья Анатольевна Белых, д-р мед. наук, доцент, заведующий, кафедра факультетской и поликлинической педиатрии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Россия; ORCID: 0000-0002-5533-0205; e-Library SPIN: 2199-6358; e-mail: nbelyh68@mail.ru

AUTHORS' INFO

Nataliya A. Belykh, MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Head, Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia; ORCID: 0000-0002-5533-0205; e-Library SPIN: 2199-6358; e-mail: nbelyh68@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

* **Анастасия Юрьевна Жулева**, аспирант, кафедра факультетской и поликлинической педиатрии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; адрес: Россия, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; ORCID: 0000-0002-6926-2418; e-Library SPIN: 1380-2974; e-mail: n.panferuhina@mail.ru

Наталья Александровна Аникеева, канд. мед. наук, доцент, кафедра факультетской и поликлинической педиатрии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Россия; ORCID: 0000-0003-1103-2019; e-Library SPIN: 5495-1140; e-mail: natasha782@inbox.ru

Юлия Владимировна Абаленихина, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория изучения фармакокинетики лекарственных веществ центральной научно-исследовательской лаборатории, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Россия; ORCID: 0000-0003-0427-0967; e-Library SPIN: 4496-9027; e-mail: abalenihiina88@mail.ru

Александр Алексеевич Никифоров, канд. мед. наук, доцент, заведующий, Центральная научно-исследовательская лаборатория, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Россия; ORCID: 0000-0001-9742-4528; e-Library SPIN: 8366-5282; e-mail: a.nikiforov@rzgmu.ru

Лариса Владимировна Никифорова, ст. научн. сотрудник, Центральная научно-исследовательская лаборатория, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Россия; ORCID: 0000-0001-6296-9034; e-Library SPIN: 8735-8565; e-mail: a.nikiforov@rzgmu.ru

Владимир Владимирович Горячев, ассистент, кафедра факультетской и поликлинической педиатрии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Россия; ORCID: 0000-0001-9555-6121; e-Library SPIN: 1981-8232; e-mail: wowkamed@rambler.ru

AUTHORS' INFO

* **Anastasia Yu. Zhuleva**, Postgraduate Student, Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; address: 9 Vysokovolt-naya str., Ryazan, 390026, Russia; ORCID: 0000-0002-6926-2418; e-Library SPIN: 1380-2974; e-mail: n.panferuhina@mail.ru

Nataliya A. Anikeeva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia; ORCID: 0000-0003-1103-2019; e-Library SPIN: 5495-1140; e-mail: natasha782@inbox.ru

Yulia V. Abalenikhina, MD, PhD, Dr Med Sci, Leading Scientist, Laboratory for the Study of Pharmacokinetics of Medicinal Substances, Central Research Laboratory, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia; ORCID: 0000-0003-0427-0967; e-Library SPIN: 4496-9027; e-mail: abalenihiina88@mail.ru

Alexander A. Nikiforov, MD, PhD, Associate Professor, Head, Central Research Laboratory, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia; ORCID: 0000-0001-9742-4528; e-Library SPIN: 8366-5282; e-mail: a.nikiforov@rzgmu.ru

Larisa V. Nikiforova, Senior researcher, Central Research Laboratory, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia; ORCID: 0000-0001-6296-9034; e-Library SPIN: 8735-8565; e-mail: a.nikiforov@rzgmu.ru

Vladimir V. Goryachev, Assistant Professor, Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia; ORCID: 0000-0001-9555-6121; e-Library SPIN: 1981-8232; e-mail: wowkamed@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку. / Corresponding author.

Особенности диагностики и хирургической тактики при осложненном течении желчекаменной болезни у беременных и рожениц в многопрофильном стационаре III Б уровня

Д.Н. Попов, А.Ю. Корольков, В.Ф. Беженарь, А.А. Смирнов, М.М. Саадулаева, Д.Д. Паскошева, С.Ф. Багненко

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Холецистэктомия является второй по частоте неакушерской операцией в период гестации. Осложненное течение желчекаменной болезни у беременных требует своевременного междисциплинарного подхода, однако оптимальные сроки и методы хирургического вмешательства остаются предметом дискуссий.

Цель — проанализировать результаты применения различных методов инструментальной диагностики, оценить эффективность и безопасность использования гибридных операций у беременных и рожениц с осложненным течением желчекаменной болезни в многопрофильном стационаре III Б уровня с целью оптимизации тактики диагностики и лечения.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 183 случаев госпитализации беременных с симптомной желчекаменной болезнью. Пациентки проходили обследование с использованием ультразвукового исследования, магнитно-резонансной холангиопанкреатографии, эндоскопической ультрасонографии. Оценивались результаты применения балльной системы прогнозирования риска осложнений и эффективность гибридных операций.

Результаты. У 104 пациенток с печеночной коликой применение балльной системы прогнозирования риска осложнений позволило снизить частоту их развития с 35,0 до 12,5% ($p=0,001$), сократить сроки госпитализации (с 10,5 до 5,1 дня) и частоту экстренных операций (с 18,8 до 7,7%). У пациенток с острым холециститом в 73,5% случаев холецистэктомия выполнена лапароскопическим доступом преимущественно на сроке 32/33 недели. У пациенток с подозрением на холедохолитиаз эндоскопическая ультрасонография позволила выявить мелкие конкременты (<3 мм) в 73,3% случаев при отрицательных данных магнитно-резонансной холангиопанкреатографии. У 37 пациенток с подтвержденным холедохолитиазом успешно выполнены одномоментные гибридные операции (лапароскопическая холецистэктомия + эндоскопическая папиллосфинктеротомия), в 48,6% случаев — по методике «Рандеву». Частота преждевременных родов составила 5,4%, интраоперационных осложнений не было.

Выводы. Использование балльной системы оценки риска осложнений желчекаменной болезни у беременных позволяет снизить частоту их развития. Эндоскопическая ультрасонография более эффективна в диагностике холедохолитиаза у беременных, чем магнитно-резонансной холангиопанкреатографии. Выполнение гибридных операций не сопровождается повышением частоты осложнений и не оказывает негативного влияния на течение беременности.

Ключевые слова: беременность, экстрагенитальная патология, острый холецистит, холедохолитиаз, билиарный панкреатит

Как цитировать

Попов Д.Н., Корольков А.Ю., Беженарь В.Ф., Смирнов А.А., Саадулаева М.М., Паскошева Д.Д., Багненко С.Ф. Особенности диагностики и хирургической тактики при осложненном течении желчекаменной болезни у беременных и рожениц в многопрофильном стационаре III Б уровня. *Педиатр.* 2026;17(1):33–42. <https://doi.org/10.56871/PED.2026.43.88.004>.

Features of diagnostics and surgical tactics in complicated course of gallstone disease in pregnant women and women in labor at a III B level hospital

Dmitrii N. Popov, Andrei Yu. Korolkov, Vitaly F. Bezhenar, Alexandr A. Smirnov, Marina M. Saadulaeva, Dana D. Paskosheva, Sergei F. Bagnenko

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Introduction. Cholecystectomy is the second most common non-obstetric operation during gestation. The complicated course of gallstone disease in pregnant women requires a timely multidisciplinary approach. However, the optimal timing and methods of surgical intervention remain subjects of debate.

Objective. The aim of the study was analyzing the results of using various instrumental diagnostic methods and evaluating the effectiveness and safety of hybrid operations in pregnant women and parturients with complicated course of gallstone disease in a multidisciplinary level IIIB hospital for optimizing diagnostic and treatment tactics.

Materials and methods. A retrospective analysis was performed on 183 cases of hospitalization of pregnant women with symptomatic gallstone disease. Patients underwent examination using ultrasound, magnetic resonance cholangiopancreatography, and endoscopic ultrasonography. The results of a scoring system for predicting the risk of complications and the effectiveness of hybrid surgeries were evaluated.

Results. In 104 patients with biliary colic, the use of a scoring system for predicting the risk of complications reduced the incidence of complications from 35.0 to 12.5% ($p=0.001$), shortened hospital stay (from 10.5 to 5.1 days), and reduced the rate of emergency surgeries (from 18.8 to 7.7%). In patients with acute cholecystitis, cholecystectomy was performed laparoscopically in 73.5% of cases, predominantly at 32/33 weeks of gestation. In patients with suspected choledocholithiasis, endoscopic ultrasonography allowed detection of small calculi (<3 mm) in 73.3% of cases despite negative magnetic resonance cholangiopancreatography findings. In 37 patients with confirmed choledocholithiasis, simultaneous hybrid procedures (laparoscopic cholecystectomy + endoscopic papillosphincterotomy) were successfully performed, with the rendezvous technique used in 48.6% of cases. The rate of preterm birth was 5.4%, and no intraoperative complications occurred.

Conclusions. Using a scoring system to assess the risk of cholelithiasis complications in pregnant women can reduce their incidence. endoscopic ultrasonography is more effective in diagnosing choledocholithiasis in pregnant women than magnetic resonance cholangiopancreatography. Hybrid procedures are not associated with an increased complication rate and do not negatively impact the course of pregnancy.

Keywords: pregnancy, extragenital pathology, acute cholecystitis, choledocholithiasis, biliary pancreatitis

To cite this article

Popov D.N., Korolkov A.Yu., Bezhenar V.F., Smirnov A.A., Saadulaeva M.M., Paskosheva D.D., Bagnenko S.F. Features of diagnostics and surgical tactics in complicated course of gallstone disease in pregnant women and women in labor at a III B level hospital. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2026;17(1):33–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/PED.2026.43.88.004>.

ВВЕДЕНИЕ

Связь осложнений беременности с желчекаменной болезнью (ЖКБ) обнаружена уже в начале XX столетия. Так, исследуя желчный пузырь во время операций кесарева сечения у 309 женщин, было отмечено, что у 75% из них он большой, атоничный, шаровидный, а аспираторная из него желчь — густая, вязкая, тягучая, дегтеобразная [1]. Позже группа авторов показала, что у 75% женщин, которые были беременными, встречаются камни в желчном пузыре, а дебют симптомов ЖКБ часто относится к периоду беременности [2]. А уже в конце XX в. в эксперименте на самках макак было доказано, что эстриол — основной эстроген, обнаруживаемый у беременных женщин, — может вызывать продукцию литогенной желчи [3].

В настоящее время, по данным исследований, частота встречаемости ЖКБ у беременных на 3–7% выше, чем в общей популяции [4]. Наиболее часто заболевание проявляется в виде рецидивирующих печеночных колик, а холецистэктомия — вторая по частоте неакушерская операция, выполняемая в период гестации [5]. При этом у 40% пациентов развиваются такие осложнения ЖКБ, как острый холецистит, острый билиарный панкреатит, холангит, билиарный сепсис [6].

Согласно международным руководствам по применению лапароскопии в период беременности, учитывая низкий риск лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ) для женщины и плода, этот доступ следует рассматривать для всех беременных с симптомным течением заболевания [7]. Однако при этом же, хотя ЛХЭ и может быть безопасно выполнена во время беременности, сроки и показания для данного хирургического вмешательства окончательно не установлены [8]. Эти же международные руководства рекомендуют при возникновении таких осложнений, как механическая желтуха, холангит, острый билиарный панкреатит, выполнять этапное лечение (эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ), литоэкстракция или стентирование) и вторым этапом — отсроченную холецистэктомию, возможность же выполнения одномоментных операций рассматривается только после родоразрешения [7]. Однако нельзя не учитывать тот факт, что при отложенной холецистэктомии частота повторных госпитализаций, связанных с рецидивирующими билиарными событиями, такими как острый билиарный панкреатит, механическая желтуха, холангит, возрастает до 50% [9].

В крупных многопрофильных стационарах III уровня сосредоточены все современные методы диагностики и малоинвазивные хирургические технологии с круглосуточным доступом к их использованию. Такие медицинские учреждения являются «точками концентрации» наиболее тяжелых и сложных категорий пациентов, к которым относятся и беременные с осложненным течением ЖКБ. Накопление опыта и анализ использования малоинвазивных технологий и современных методов диагностики позволит расширить и дополнить лечебно-диагностические алгоритмы при развитии осложненного течения ЖКБ в период гестации.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать результаты применения различных методов инструментальной диагностики, оценить эффективность и безопасность использования гибридных операций у беременных и рожениц с осложненным течением ЖКБ в многопрофильном стационаре III Б уровня с целью оптимизации тактики диагностики и лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Произведен ретроспективный анализ законченных случаев лечения беременных, госпитализированных в экстренном порядке с симптомным течением ЖКБ в ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» (ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, далее — Университет) в период с января 2020 г. по октябрь 2025 г.

Первоначально, при поступлении в Университет, пациентки госпитализировались в Клинику акушерства и гинекологии (с января 2026 г. — Перинатальный центр III Б уровня), где они осматривались врачом — акушером-гинекологом и им выполнялись лабораторные и инструментальные исследования для исключения патологии течения беременности (ультразвуковые исследования (УЗИ) плода, цервикометрия, кардиотокография (КТГ)). После исключения акушерской патологии и при сохраняющемся подозрении на острое хирургическое заболевание пациентки переводились в стационарное отделение скорой медицинской помощи (СОСМП), где осматривались врачом-хирургом и им выполнялись дополнительные лабораторные и инструментальные исследования: клинический и биохимический анализы крови, УЗИ брюшной полости, эзофагофиброгастродуоденоскопия (ЭГДС), магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), эндоскопическая ультрасонография (ЭУС). По результатам дообследования выставлялись показания для выполнения экстренных и неотложных оперативных вмешательств.

Оценивались такие показатели, как объем и структура выполненных оперативных вмешательств, время от начала заболевания до постановки окончательного диагноза, интраоперационные осложнения, осложнения в раннем послеоперационном периоде, частота развития угрозы преждевременных родов в послеоперационном периоде.

Статистический анализ полученных данных проводился в программах Microsoft Excel и StatPlus ver 6.7.2.0, для определения статистической значимости различия использовался t-критерий Стьюдента ($p < 0,05$). Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в период с января 2020 г. по декабрь 2025 г. в клинику Университета было доставлено 183 беременных и рожениц с симптомным течением ЖКБ. Средний возраст госпитализированных женщин составил $28,1 \pm 6,4$ года. Большинство пациенток находилось в III триместре беременности

(62,4%), минимальное число женщин было в I триместре гестации (1,2%).

По результатам проведенных лабораторных и инструментальных исследований у 104 пациенток (56,8%) был установлен диагноз «ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит. Печеночная колика, купированная». С целью прогнозирования риска развития осложнений ЖКБ в период гестации эти пациентки были оценены с помощью балльной системы, разработанной в НИИ хирургии и неотложной медицины Университета (табл. 1) [10].

Пациентки с низким (5–7 баллов) риском ($n=17$; 16,3%) выписывались на амбулаторное лечение с рекомендацией выполнить ЛХЭ после родоразрешения. Пациентки со средним (8–10 баллов) риском ($n=74$; 71,1%) заносятся в чек-лист и наблюдались амбулаторно в течение всей беременности. При возникновении повторного приступа печеночной колики они госпитализировались для выполнения холецистэктомии. Пациентки с высоким (11–14 баллов) риском развития осложнений ($n=13$; 12,5%) госпитализировались на хирургическое отделение, где им в плановом порядке выполнялась холецистэктомия.

Для оценки эффективности предложенного алгоритма проведено сравнение результатов лечения проспективной и ретроспективной групп пациенток. В ретроспективную группу вошли 117 беременных, госпитализированных в экстренном порядке в период с 2014 по 2020 гг. с диагнозом

«ЖКБ. Печеночная колика», лечение которых проводилось согласно имеющимся на тот момент клиническим рекомендациям, без использования разработанного алгоритма. В проспективную группу вошло 104 беременных с диагнозом «ЖКБ. Печеночная колика», пролеченных в период с 2020 по 2025 гг. с использованием разработанной системы оценки риска развития осложнений ЖКБ и соответствующего лечебно-диагностического алгоритма (табл. 2).

Использование предложенной системы оценки риска развития осложнений ЖКБ в период гестации позволило уменьшить среднее время от момента поступления до постановки окончательного диагноза, сократить длительность пребывания в стационаре. Также практически в 3 раза уменьшилась частота развития осложнений ЖКБ после печеночной колики, что в свою очередь привело к снижению частоты экстренных хирургических вмешательств в период гестации и уменьшило частоту экстренных и преждевременных родов. При этом стоит отметить, что активная хирургическая тактика не отразилась на состоянии плода.

У 34 пациенток (18,6%) по результатам лабораторных и инструментальных исследований был установлен диагноз: «ЖКБ. Острый калькулезный холецистит» и выставлены показания к оперативному лечению. Оптимальным сроком гестации для выполнения ЛХЭ был определен период в 32/33 недели гестации, поскольку с учетом высоты стояния дна матки на этом сроке возможно выполнить расстановку троакаров

Таблица 1. Система балльной оценки риска развития осложнений желчекаменной болезни в период гестации

Table 1. Scoring system for assessing the risk of gallstone disease complications during pregnancy

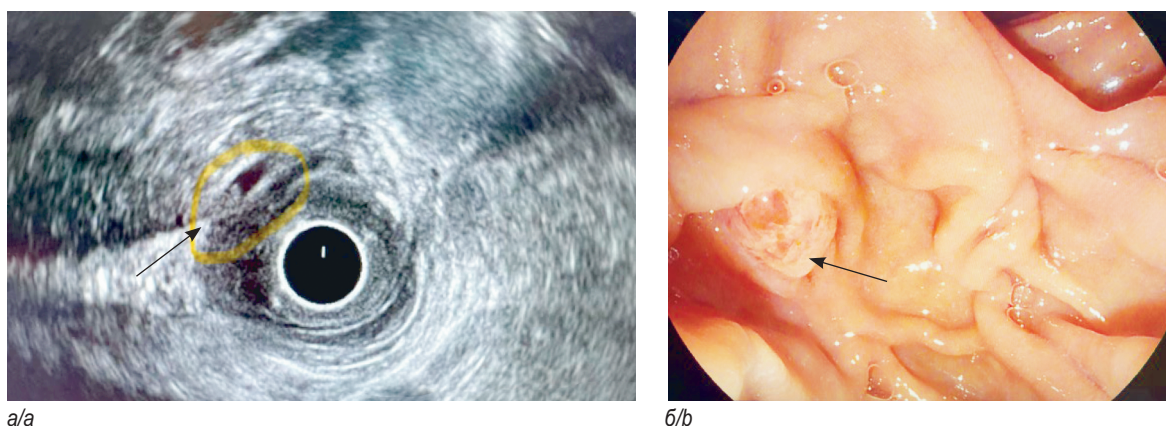
Возраст / Age		
18–25 лет / 18–25 years	26–34 лет / 26–34 years	35 лет и более / 35 years and more
1 балл / 1 score	2 балла / 2 scores	3 балла / 3 scores
Количество беременностей / Number of pregnancies		
Первая беременность / First Pregnancy		Повторная беременность / Repeat pregnancy
1 балл / 1 score		2 балла / 2 scores
Срок беременности на момент первой печеночной колики / Gestational age at the time of the first biliar colic		
I триместр / I trimester of pregnancy	II триместр / II trimester of pregnancy	III триместр / III trimester of pregnancy
3 балла / 3 scores	2 балла / 2 scores	1 балл / 1 score
Анамнез желчекаменной болезни до беременности / History of gallstone disease before pregnancy		
Впервые выявленное при настоящей беременности / First detected during the current pregnancy	Ранее известное бессимптомное течение / Previously known asymptomatic course	Ранее известное симптомное течение / Previously known symptomatic course
1 балл / 1 score	2 балла / 2 scores	3 балла / 3 scores
Количество приступов печеночной колики в течение беременности / Number of hepatic colics during pregnancy		
1 приступ / 1 attack	2 приступа / 2 attacks	3 и более приступов / 3 or more attacks
1 балл / 1 score	2 балла / 2 scores	3 балла / 3 scores
Размер конкрементов в желчном пузыре		
До 1 см	Более 1 см	
3 балла / 3 scores	0 баллов / 0 scores	

Таблица создана на основании собственных данных авторов статьи / The table was created based on the authors' own data

Таблица 2. Анализ результатов использования балльной системы оценки риска развития осложнений желчекаменной болезни в период гестации**Table 2.** Analysis of the results of using the scoring system for assessing the risk of gallstone disease complications during pregnancy

Показатель / Indicator	Ретроспективная группа / Retrospective group, n=117	Проспективная группа / Prospective group, n=104	P-value
Среднее время постановки диагноза, мин / Mean time to diagnosis, min	110,3 (20; 210)	61,1 (20; 125)	<0,001
Среднее количество койко-дней, дни / Mean length of hospital stay, days	10,5 (2; 22)	5,1 (2; 10)	<0,001
Частота осложнений желчекаменной болезни после перенесенных печеночных коликов / Incidence of gallstone disease complications after biliary colic	41 (35,0%)	13 (12,5%)	0,001
Частота экстренных операций во время беременности / Incidence of emergency surgeries during pregnancy	22 (18,8%)	8 (7,7%)	0,017
Частота экстренных срочных и преждевременных родов / Incidence of emergency urgent and premature births	18 (15,4%)	5 (4,3%)	0,011
Средний балл новорожденных по шкале Апгар / Mean neonatal Apgar score	7,6 (6;8)	7,7 (6;8)	0,955

Таблица создана на основании собственных данных авторов статьи / The table was created based on the authors' own data

**Рис. 1.** УЗ-картина конкремента диаметром 2 мм в терминальном отделе холедоха (конкремент указан стрелкой) (а); эндоскопическая картина большого дуоденального сосочка с признаками миграции через него конкремента (стрелкой указан большой дуоденальный сосочек) (б) (фото из личного архива Попова Д.Н., 2022)**Fig. 1.** Ultrasound image of a 2 mm calculus in the terminal part of the common bile duct (the calculus is indicated by the arrow) (a); endoscopic view of the major duodenal papilla with signs of calculus migration through it (the major duodenal papilla is indicated by the arrow) (b) (photo from the private archive Popov D.N., 2022)

с оптимальным углом обзора. Таким образом, с учетом разработанных показаний было выполнено 25 (73,5%) ЛХЭ и 7 (21,6%) открытых холецистэктомий. В двух случаях (4,9%) ЛХЭ было выполнено после родоразрешения операцией кесарева сечения. Интраоперационных осложнений и осложнений в послеоперационном периоде не отмечалось. В 29,4% в раннем послеоперационном периоде потребовалось проведение токолитической терапии. Преждевременные роды в отдаленном периоде были зафиксированы у трех пациенток (8,8%).

У 45 пациенток (24,6%) по результатам лабораторных и инструментальных исследований был заподозрен холедохолитиаз с проявлениями в виде механической желтухи — у 27 пациенток (14,8%), острого холангита — у 9 беременных (4,9%) и у 9 (4,9%) — острого билиарного панкреатита. Всем 45 пациенткам с подозрением на холедохолитиаз была выполнена МРХПГ, по результатам которой наличие кон-

крементов было подтверждено в 15 случаях (33,3%). У 30 пациенток (66,7%) конкременты не были визуализированы, в связи с чем для исключения конкрементов диаметром менее 3 мм и билиарного сладжа им была выполнена эндоскопическая ультрасонография. По результатам последней в 22 случаях (73,3%) было подтверждено наличие билиарного сладжа и конкрементов диаметром менее 3 мм, у остальных 8 пациенток (26,7%) были признаки прохождения конкрементов через папиллу (рис. 1).

Таким образом, диагноз «холедохолитиаз» был установлен у 37 беременных. Всем им выполнялись одномоментные гибридные операции, представляющие собой сочетание лапароскопической или открытой холецистэктомии и различных модификаций эндоскопической санации билиарного тракта. Так, у 11 пациенток (29,7%) была выполнена одномоментная ЛХЭ и эндоскопическая папиллосфинктеротомия по методике pre-cut, которая позволяет избежать или

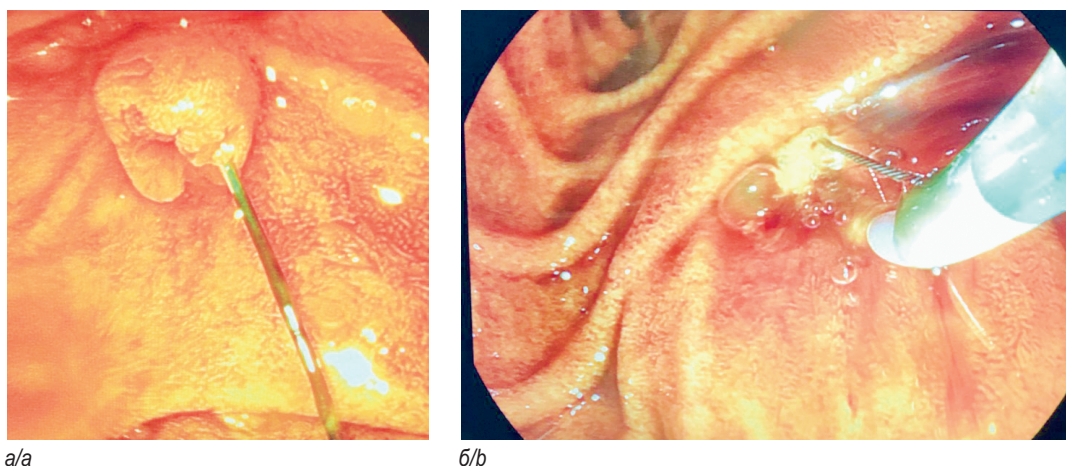


Рис. 2. Струна проведена из пузырного протока через холедох в просвет двенадцатиперстной кишки (а); выполнена канюляция холедоха по проведенной струне и рассечение большого дуоденального сосочка (б) (фото из личного архива Попова Д.Н., 2021)

Fig. 2. A guidewire is passed from the cystic duct through the common bile duct into the duodenum (a); cannulation of the common bile duct over the inserted guidewire and incision of the major duodenal papilla (b) (photo from the private archive Popov D.N., 2021)

максимально минимизировать использование интраоперационного рентгенологического контроля. Такой вариант эндоскопического вмешательства возможно выполнить только при достаточном расширении внепеченочных желчевыводящих путей и диаметре холедоха более 6 мм.

У других 18 беременных (48,6%) с диаметром холедоха менее 6 мм гибридное вмешательство было выполнено по методике «Рандеву» (рис. 2).

Эта методика заключается в том, что после пересечения пузырного протока с помощью зажима для холангиографии диаметром 5 мм через культю пузырного протока проводится полимерный билиарный катетер для холангиографии диаметром 1,8 мм. После контрастирования желчевыводящих путей короткими снимками с помощью рентген-установки билиарный катетер проводится до устья большого дуоденального сосочка. Далее под контролем эндоскопа конец билиарного катетера выводится в просвет двенадцатиперстной кишки. Затем в катетер проводится струна с гибким кончиком. После выведения струны под контролем эндоскопа в просвет двенадцатиперстной кишки билиарный катетер удаляется. С помощью эндоскопического папиллотомы осуществляется селективная канюляция холедоха и выполняется эндоскопическая папиллосфинктеротомия и литоэкстракция по стандартной методике. Данная технология позволяет безопасно выполнить селективную канюляцию холедоха и избежать попадания струны в вирсунгов проток даже при отсутствии билиарной гипертензии.

У 3 пациенток (8,1%) на сроке гестации более 32/33 недель холецистэктомия была выполнена из открытого доступа по Кохеру, а ЭПСТ и литоэкстракция были выполнены по методике pre-cut.

В 5 случаях (14,7%) осложненное течение желчекаменной болезни развилось на доношенном сроке гестации (более 38 недель), в связи с этим первым этапом оперативного вмешательства было выполнено родоразрешение путем

кесарева сечения, а затем одномоментная ЛХЭ и ЭПСТ по стандартной методике.

При выполнении гибридных оперативных вмешательств интраоперационных осложнений отмечено не было. В послеоперационном периоде лишь у одной пациентки (2,7%) развился острый постманипуляционный панкреатит, который протекал в легкой форме и был купирован консервативно в течение трех суток. Летальных исходов отмечено не было. Проведение терапии угрозы прерывания беременности в раннем послеоперационном периоде потребовалась в 5 случаях (13,5%). При анализе отдаленных результатов течения гестации стоит отметить, что преждевременные роды возникли только у 2 пациенток (5,4%).

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном исследовании проведен анализ результатов лечения 183 беременных и рожениц с осложненным течением желчекаменной болезни, госпитализированных в многопрофильный стационар III Б уровня. Полученные данные подтверждают, что ведение данной категории пациенток требует мультидисциплинарного подхода с участием акушеров-гинекологов, хирургов, эндоскопистов и неонатологов, а также наличия современных методов диагностики и малоинвазивных хирургических технологий.

В вышеизложенном исследовании у 56,8% пациенток с симптомным течением ЖКБ был диагностирован хронический калькулезный холецистит без признаков осложнений. Для этой группы пациенток была применена разработанная в НИИ хирургии Университета балльная система оценки риска развития осложнений в период гестации. Внедрение данной системы позволило стратифицировать пациенток на три группы риска и определить оптимальную тактику ведения: от амбулаторного наблюдения с отсроченным оперативным лечением после родов до плановой госпитализации и выполнения холецистэктомии во время беременности.

Сравнение результатов лечения в ретроспективной (2014–2020) и проспективной (2020–2025) группах показало клиническую и статистическую значимость предложенного алгоритма. Среднее время от момента поступления до постановки окончательного диагноза сократилось на 49,2 минуты ($p < 0,001$), длительность пребывания в стационаре уменьшилась более чем в 2 раза (с 10,5 до 5,1 койко-дня, $p < 0,001$). Частота развития осложнений ЖКБ после перенесенной печеночной колики снизилась с 35,0 до 12,5% ($p = 0,001$), а частота экстренных оперативных вмешательств во время беременности — с 18,8 до 7,7% ($p = 0,017$). Эти результаты согласуются с данными международных исследований, указывающих на то, что неоперативное ведение симптомной ЖКБ у беременных ассоциировано с высоким риском повторных госпитализаций и развития осложнений [11, 12]. Важно отметить, что активная хирургическая тактика не оказала негативного влияния на состояние плода: средний балл новорожденных по шкале Апгар в обеих группах был сопоставим ($p = 0,955$), а частота экстренных и преждевременных родов в проспективной группе снизилась более чем в 3 раза (с 15,4 до 4,3%, $p = 0,011$).

У 24,6% пациенток течение ЖКБ осложнилось холедохолитиазом, что потребовало дифференцированного подхода к диагностике и лечению. Наиболее сложным с клинической точки зрения оказалось ведение беременных с подозрением на холедохолитиаз, но без явных признаков билиарной гипертензии. В представленном исследовании всем пациенткам этой группы выполнялась МРХПГ, однако конкременты были визуализированы только у 33,3% из них. Дальнейшее использование эндоскопической ультрасонографии позволило выявить мелкие конкременты (менее 3 мм) и билиарный сладж еще у 73,3% пациенток, у которых МРХПГ не дала диагностически значимых результатов. Полученные данные подтверждают высокую диагностическую ценность ЭУС при подозрении на микролитиаз и билиарный сладж у беременных, что соответствует современным рекомендациям по применению эндоскопических методов в период гестации [13].

Тактическим приоритетом в лечении холецистохоледохолитиаза у беременных стало выполнение одномоментных гибридных операций, сочетающих холецистэктомию и эндоскопическую санацию билиарного тракта. Выбор методики эндоскопического вмешательства определялся диаметром холедоха и наличием билиарной гипертензии. При расширении холедоха более 6 мм предпочтение отдавалось ЭПСТ по методике *pre-cut*, которая позволяет минимизировать использование рентгенологического контроля. В случаях отсутствия билиарной гипертензии и диаметра холедоха менее 6 мм применялась технология «Рандеву», обеспечивающая безопасную селективную канюляцию холедоха за счет проведения струны через пузырный проток под эндоскопическим контролем. Данная методика ранее была описана для лечения холедохолитиаза в общей популяции, однако наше исследование демонстрирует ее безопасность и эффективность у беременных.

Важно подчеркнуть, что в группе пациенток с гибридными оперативными вмешательствами интраоперационных осложнений не было зафиксировано, а частота послеоперационных осложнений оказалась низкой (только один случай острого постманипуляционного панкреатита легкой степени тяжести — 2,7%). Угроза прерывания беременности в раннем послеоперационном периоде потребовала токолитической терапии у 13,5% пациенток, а частота преждевременных родов составила 5,4%, что не превышает популяционные показатели для пациенток с неакушерскими операциями во время беременности [14].

Следует отметить, что в 14,7% случаев осложненное течение ЖКБ развилось на доношенном сроке гестации (более 38 недель), что потребовало этапной тактики: сначала выполнялось родоразрешение путем кесарева сечения, а затем одномоментная холецистэктомия и ЭПСТ. Данный подход соответствует международным рекомендациям, согласно которым при доношенной беременности предпочтительна отсрочка хирургического вмешательства до родоразрешения [15].

Одним из ключевых выводов работы является целесообразность маршрутизации беременных с осложненной ЖКБ в многопрофильные стационары III Б уровня, имеющие в своей структуре перинатальный центр и круглосуточное отделение скорой медицинской помощи. Концентрация беременных с экстрагенитальной хирургической патологией в таких центрах позволяет обеспечить преемственность между акушерской и хирургической службами, своевременное применение всего арсенала диагностических и лечебных малоинвазивных технологий, а также анестезиологическое и реаниматологическое сопровождение с учетом физиологических особенностей текущей беременности.

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует, что использование стратификации риска, активной диагностики (включая ЭУС) и одномоментных гибридных операций у беременных с осложненной ЖКБ позволяет улучшить результаты лечения, снизить частоту осложнений и экстренных оперативных вмешательств, а также минимизировать риски для плода. Предложенная тактика может служить основой для разработки клинических рекомендаций по ведению данной категории пациенток в многопрофильных стационарах III Б уровня.

ВЫВОДЫ

1. Использование балльной системы оценки риска развития осложнений желчекаменной болезни у беременных, заключающейся в стратификации пациенток на три группы риска с соответствующей хирургической тактикой, позволяет уменьшить частоту развития осложнений ЖКБ после перенесенной печеночной колики с 35,0 до 12,5% ($p = 0,001$), а частоту экстренных оперативных вмешательств во время беременности — с 18,8 до 7,7% ($p = 0,017$).

2. При подозрении на холедохолитиаз у беременных использование ЭУС позволяет с более высокой диагностической точностью (100%) по сравнению с МРХПГ (33%)

выявить конкременты диаметром 3 мм и менее в терминальном отделе холедоха.

3. У беременных с сочетанным холецистохоледохолитиазом выполнение одномоментных гибридных хирургических вмешательств не сопровождается повышением частоты послеоперационных хирургических осложнений и частоты осложнений течения беременности.

4. При диаметре холедоха 6 мм и более оптимальным способом выполнения ЭПСТ у беременных является методика *pre-cut*, а в случае диаметра общего желчного протока менее 6 мм — метод «Рандеву». Такой дифференцированный подход сопровождается высокой эффективностью и низкой частотой послеоперационных осложнений.

РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Беременных женщины с осложненным течением ЖКБ необходимо маршрутизировать в многопрофильный стационар III Б уровня, с наличием в его структуре стационарного отделения скорой медицинской помощи и перинатального центра.

2. Всех беременных женщин с симптомным течением хронического калькулезного холецистита рекомендовано распределять по трем группам риска (низкий, средний, высокий) с определением соответствующей тактики ведения.

3. При подозрении на холедохолитиаз необходимо отдавать предпочтение выполнению эндоскопической ультрасонографии, так как она по сравнению с МРХПГ с большей точностью позволяет выявить мелкие конкременты (до 3 мм) в терминальном отделе холедоха.

4. При холецистохоледохолитиазе, осложненном механической желтухой, холангитом или острым билиарным панкреатитом у беременных и рожениц допустимо выполнение одномоментных гибридных хирургических вмешательств.

5. При расширении холедоха более 6 мм возможно выполнение эндоскопической санации билиарного тракта по методике *pre-cut*, в случае же отсутствия билиарной гипертензии и при диаметре общего желчного протока менее

6 мм для безопасной канюляции холедоха ЭПСТ необходимо выполнять с использованием технологии «Рандеву».

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Potter M. Observations of the gallbladder and bile during pregnancy at term. *JAMA*. 1936;106(13):1070–1074. <https://doi.org/10.1001/jama.1936.02770130020006>.
2. Glenn F., McSherry C.K. Pregnancy, cholesterol metabolism and gallstones. *Ann Surg*. 1969;169(5):712–723. <https://doi.org/10.1097/00000658-196905000-00008>.
3. Lynn J., Williams L., O'Brien J., Wittenberg J., Egdaahl R.H. Effects of estrogen upon bile: implications with respect to gallstone formation. *Ann Surg*. 1973;178(4):514–524. <https://doi.org/10.1097/00000658-197310000-00014>.
4. Salari N., Hasheminezhad R., Heidarisharaf P., Khaleghi A., Azizi A., Shohaimi S., Mohammadi M. The global prevalence of gallstones in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2023;19:100237. <https://doi.org/10.1016/j.eurox.2023.100237>.
5. Andersson B., Hedström J., Wide-Swensson D., Nilsson J. The impact of gallstone intervention during pregnancy on maternal and perinatal outcomes: a nationwide population-based cohort study. *Scand J Gastroenterol*. 2025;60(10):992–998. <https://doi.org/10.1080/00365521.2025.2526773>.
6. Hughes D., Hughes A., White P., Silva M. Acute pancreatitis in pregnancy: meta-analysis of maternal and fetal outcomes. *Br J Surg*. 2021;109(1):12–14. <https://doi.org/10.1093/bjs/znab221>.
7. Kumar S., Collings A., Wunker C., Athanasiadis D., DeLong C., Hong J. et al. SAGES guidelines for the use of laparoscopy during pregnancy. *Surg Endosc*. 2024;38(6):2947–2963. <https://doi.org/10.1007/s00464-024-10810-1>.
8. Jelin E., Smink D., Vernon A., Brooks D. Management of biliary tract disease during pregnancy: a decision analysis. *Surg Endosc*. 2008;22(1):54–60. <https://doi.org/10.1007/s00464-007-9220-1>.

9. April M., Rajesh N., Anna V., Nathaniel J., Andrew J. Non-operative management of symptomatic cholelithiasis in pregnancy is associated with frequent hospitalizations. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(4):598–603. <https://doi.org/10.1007/s11605-015-2757-8>.
10. Корольков А.Ю. Китаева М.А., Попов Д.Н. Тактика лечения желчекаменной болезни у беременных. В кн.: VII съезд хирургов Юга России с международным участием, 21–22 октября 2021 г. Тезисы. Пятигорск; 2021. С. 111–112.
11. Jorge A.M., Keswani R.N., Veerappan A., Soper N.J., Gawron A.J. Non-operative management of symptomatic cholelithiasis in pregnancy is associated with frequent hospitalizations. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(4):598–603. <https://doi.org/10.1007/s11605-015-2757-8>.
12. Hassanesfahani M., Villavarajan B., Otusile I. et al. Between guidelines and reality; the complex decision-making of acute cholecystitis in pregnancy. *Langenbecks Arch Surg*. 2025;410(1):211. <https://doi.org/10.1007/s00423-025-03768-8>.
13. Lee J.J., Lee S.K., Kim S.H., Kim G.H., Park D.H., Lee S. et al. Efficacy and safety of pancreatobiliary endoscopic procedures during pregnancy. *Gut Liver*. 2015;9(5):672–678. <https://doi.org/10.5009/gnl14217>.
14. Haataja A., Kokki H., Uimari O., Kokki M. Non-obstetric surgery during pregnancy and the effects on maternal and fetal outcomes: A systematic review. *Scand J Surg*. 2023;112(3):187–205. <https://doi.org/10.1177/14574969231175569>.
15. ACOG Committee Opinion No. 775: Nonobstetric Surgery During Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2019;133(4):e285–e286. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003174>.

REFERENCES

1. Potter M. Observations of the gallbladder and bile during pregnancy at term. *JAMA*. 1936;106(13):1070–1074. <https://doi.org/10.1001/jama.1936.02770130020006>.
2. Glenn F., McSherry C.K. Pregnancy, cholesterol metabolism and gallstones. *Ann Surg*. 1969;169(5):712–723. <https://doi.org/10.1097/00000658-196905000-00008>.
3. Lynn J., Williams L., O'Brien J., Wittenberg J., Egdahl R.H. Effects of estrogen upon bile: implications with respect to gallstone formation. *Ann Surg*. 1973;178(4):514–524. <https://doi.org/10.1097/00000658-197310000-00014>.
4. Salari N., Hasheminezhad R., Heidarisharaf P., Khaleghi A., Azizi A., Shohaimi S., Mohammadi M. The global prevalence of gallstones in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2023;19:100237. <https://doi.org/10.1016/j.eurox.2023.100237>.
5. Andersson B., Hedström J., Wide-Swensson D., Nilsson J. The impact of gallstone intervention during pregnancy on maternal and perinatal outcomes: a nationwide population-based cohort study. *Scand J Gastroenterol*. 2025;60(10):992–998. <https://doi.org/10.1080/00365521.2025.2526773>.
6. Hughes D., Hughes A., White P., Silva M. Acute pancreatitis in pregnancy: meta-analysis of maternal and fetal outcomes. *Br J Surg*. 2021;109(1):12–14. <https://doi.org/10.1093/bjs/znab221>.
7. Kumar S., Collings A., Wunker C., Athanasiadis D., DeLong C., Hong J. et al. SAGES guidelines for the use of laparoscopy during pregnancy. *Surg Endosc*. 2024;38(6):2947–2963. <https://doi.org/10.1007/s00464-024-10810-1>.
8. Jelin E., Smink D., Vernon A., Brooks D. Management of biliary tract disease during pregnancy: a decision analysis. *Surg Endosc*. 2008;22(1):54–60. <https://doi.org/10.1007/s00464-007-9220-1>.
9. April M., Rajesh N., Anna V., Nathaniel J., Andrew J. Non-operative management of symptomatic cholelithiasis in pregnancy is associated with frequent hospitalizations. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(4):598–603. <https://doi.org/10.1007/s11605-015-2757-8>.
10. Korolkov A.Yu. Kitaeva M.A., Popov D.N. Tactics of treatment of cholelithiasis in pregnant women. In: VII Congress of Surgeons of the South of Russia with international participation. Abstract report. Pyatigorsk; 2021. P. 111–112. (In Russ.).
11. Jorge A.M., Keswani R.N., Veerappan A., Soper N.J., Gawron A.J. Non-operative management of symptomatic cholelithiasis in pregnancy is associated with frequent hospitalizations. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(4):598–603. <https://doi.org/10.1007/s11605-015-2757-8>.
12. Hassanesfahani M., Villavarajan B., Otusile I. et al. Between guidelines and reality; the complex decision-making of acute cholecystitis in pregnancy. *Langenbecks Arch Surg*. 2025;410(1):211. <https://doi.org/10.1007/s00423-025-03768-8>.
13. Lee J.J., Lee S.K., Kim S.H., Kim G.H., Park D.H., Lee S. et al. Efficacy and safety of pancreatobiliary endoscopic procedures during pregnancy. *Gut Liver*. 2015;9(5):672–678. <https://doi.org/10.5009/gnl14217>.
14. Haataja A., Kokki H., Uimari O., Kokki M. Non-obstetric surgery during pregnancy and the effects on maternal and fetal outcomes: A systematic review. *Scand J Surg*. 2023;112(3):187–205. <https://doi.org/10.1177/14574969231175569>.
15. ACOG Committee Opinion No. 775: Nonobstetric Surgery During Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2019;133(4):e285–e286. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003174>.

ОБ АВТОРАХ

* **Дмитрий Николаевич Попов**, канд. мед. наук, ассистент, кафедра хирургии госпитальной № 2 с клиникой им. акад. Ф.Г. Углова, заведующий хирургическим отделением № 4 (неотложной хирургии) НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; адрес: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID: 0000-0001-6995-4601; e-Library SPIN: 3847-2304; e-mail: dimtryp@gmail.com

AUTHORS' INFO

* **Dmitry N. Popov**, MD, PhD, Assistant, Hospital Surgery Department No. 2 with Clinic named after Academician F.G. Uglov, Head of the Surgical Department No. 4 (emergency surgery) of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; address: 6–8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia; ORCID: 0000-0001-6995-4601; e-Library SPIN: 3847-2304; e-mail: dimtryp@gmail.com

ОБ АВТОРАХ

Андрей Юрьевич Корольков, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии госпитальной № 2 с клиникой им. акад. Ф.Г. Углова, руководитель отдела общей и неотложной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-7449-6908; e-Library SPIN: 7513-7648; e-mail: korolkov.a@mail.ru

Виталий Фёдорович Беженарь, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии, руководитель клиники акушерства и гинекологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-7807-4929; e-Library SPIN: 6074-5051; e-mail: bez-vitaly@yandex.ru

Александр Александрович Смирнов, д-р мед. наук, руководитель отдела эндоскопии НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-6440-2370; e-Library SPIN: 9990-6293; e-mail: smirnov-1959@yandex.ru

Марина Магомедовна Саадулаева, врач-эндоскопист эндоскопического отделения № 1 НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-7779-7730; e-Library SPIN: 6111-2225; e-mail: manya_sadik@mail.ru

Дана Докковна Паскосева, врач-хирург хирургического отделения № 4 НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: danapaskosheva@icloud.com

Сергей Фёдорович Багненко, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, ректор, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-6380-137X; e-Library SPIN: 3628-6860; e-mail: rector@spb-gmu.ru

AUTHORS' INFO

Andrey Yu. Korolkov, MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Hospital Surgery Department No. 2 with Clinic named after Academician F.G. Uglov, Head of the Department of General and Emergency Surgery of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-7449-6908; e-Library SPIN: 7513-7648; e-mail: korolkov.a@mail.ru

Vitaly F. Bezhenar, MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology, Head of the Clinic of Obstetrics and Gynecology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-7807-4929; e-Library SPIN: 6074-5051; e-mail: bez-vitaly@yandex.ru

Alexandr A. Smirnov, MD, PhD, Dr Med Sci, Head of the Endoscopy Department of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-6440-2370; e-Library SPIN: 9990-6293; e-mail: smirnov-1959@yandex.ru

Marina M. Saadulaeva, Endoscopist, Endoscopy Department No. 1 of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-7779-7730; e-Library SPIN: 6111-2225; e-mail: manya_sadik@mail.ru

Dana D. Paskosheva, Surgeon of Surgical Department No. 4 (emergency surgery) of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: danapaskosheva@icloud.com

Sergey F. Bagненко, MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-6380-137X; e-Library SPIN: 3628-6860; e-mail: rector@spb-gmu.ru

* Автор, ответственный за переписку. / Corresponding author.

Развитие фетоплацентарного комплекса у самок крыс в условиях неалкогольной жировой дистрофии печени

Т.Г. Траль^{1,2}, Г.Х. Толибова¹, Е.В. Мозговая¹, М.А. Крышня¹, А.А. Блаженко¹,
Ю.П. Милютина¹, О.Н. Беспалова¹

¹ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Ожирение и сопровождающий его метаболический дисбаланс являются нарастающей проблемой современного общества. Подобные изменения в организме матери во время беременности приводят к патологии формирования плаценты и негативным перинатальным исходам. Несмотря на большое количество исследований в данной области, до сих пор нет единых подходов к коррекции внутриутробных изменений при неалкогольной жировой болезни печени во время беременности.

Цель исследования — изучить влияние неалкогольной жировой болезни печени на фетоплацентарный комплекс и возможность ее коррекции в экспериментальной модели крыс.

Материалы и методы. В исследование включены 18 беременных самок крыс, на 12 из которых моделировали неалкогольную жировую болезнь печени посредством высококалорийной диеты в течение 35 дней. Животные были распределены на три группы: самки без неалкогольной жировой болезни печени (n=6), беременные с неалкогольной жировой болезнью печени без терапии (n=6) и с терапией препаратом низкомолекулярных сахаров (Гептронг) (n=6). После выведения из опыта провели гистологическое исследование плацент 30 плодов с оценкой структурных и циркуляторных характеристик.

Результаты. Выявлены гистологические изменения структуры плаценты при неалкогольной жировой болезни печени с формированием хронической плацентарной недостаточности, сосудистых и эндокринных нарушений, а также с положительной динамикой выявленных изменений при гепатопротекторной терапии.

Заключение. Результаты исследования продемонстрировали негативное влияние метаболических нарушений при неалкогольной жировой болезни печени с формированием патологических изменений структуры плаценты. Применяемая терапия способствовала восстановлению структурных компонентов плаценты потомства в рамках эксперимента.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, гистология, плацента, Гептронг

Как цитировать

Траль Т.Г., Толибова Г.Х., Мозговая Е.В., Крышня М.А., Блаженко А.А., Милютина Ю.П., Беспалова О.Н. Развитие фетоплацентарного комплекса у самок крыс в условиях неалкогольной жировой дистрофии печени. *Педиатр*. 2026;17(1):43–51. <https://doi.org/10.56871/PED.2026.26.32.005>.

<https://doi.org/10.56871/PED.2026.26.32.005>

UDC 616.36-003.826+611.018+618.36+615.244+57.081.23

Development of the fetoplacental complex in female rats under conditions of non-alcoholic fatty liver

Tatiana G. Tral^{1,2}, Gulrukhsor Kh. Tolibova¹, Elena V. Mozgovaya¹, Marina A. Kryshnya¹, Alexandra A. Blazhenko¹, Yulia P. Milyutina¹, Olesya N. Beshpalova¹

¹Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Background. Obesity and its accompanying metabolic imbalance are a growing problem in modern society. Such changes in the mother's body during pregnancy lead to pathology of placenta formation and negative perinatal outcomes. Despite a large number of studies in this field, there are still no unified approaches to correcting intrauterine changes in non-alcoholic fatty liver disease during pregnancy.

The aim to study the effect of non-alcoholic fatty liver disease on the fetoplacental complex and the possibility of its correction in an experimental rat model.

Materials and methods. The study included 18 pregnant female rats, 12 females were simulated for non-alcoholic fatty liver disease through a high-calorie diet for 35 days. Animals were divided into three groups: without non-alcoholic fatty liver disease (n=6), with non-alcoholic fatty liver disease without therapy (n=6), and with low-molecular-weight sugar (Hepstrong) therapy (n=6). After withdrawal from the experiment, a histological examination of the placentas of 30 fetuses was performed to assess the structural and circulatory characteristics.

Results. Histological changes in the structure of the placenta in non-alcoholic fatty liver disease with the formation of chronic placental insufficiency and vascular disorders, as well as with positive dynamics of the revealed changes during hepatoprotective therapy, were revealed.

Conclusion. The results of the study demonstrated the negative impact of metabolic disorders in non-alcoholic fatty liver disease with the formation of pathological changes in the structure of the placenta. The applied therapy contributed to the restoration of the structural components of the placenta of the offspring in the framework of the experiment.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, histology, placenta, Hepstrong

To cite this article

Tral T.G., Tolibova G.Kh., Mozgovaya E.V., Kryshnya M.A., Blazhenko A.A., Milyutina Yu.P., Beshpalova O.N. Development of the fetoplacental complex in female rats under conditions of non-alcoholic fatty liver. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2026;17(1):43–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/PED.2026.26.32.005>.

ВВЕДЕНИЕ

Избыточный вес женщины до и во время беременности может оказывать влияние на внутриутробное развитие потомства, а также служить фактором риска заболеваний в постнатальном периоде [1–4].

Плацента является важнейшим органом плода во внутриутробном развитии, обеспечивая оптимальный гомеостаз при влиянии внешних и внутренних факторов среды вне зависимости от способа наступления беременности, детерминирующих патологию плаценты [5–7].

Материнское ожирение, характеризующееся метаболическими нарушениями и хроническим воспалением, негативно влияет на функцию плаценты и развитие плода. Ожирение приводит к гиперинсулинемии, которая поддерживает эугликемию при возрастающей инсулинорезистентности и оказывает значительное влияние на плаценту, активируя плацентарный инсулиновый и mTOR-сигнальный путь, а также транспорт глюкозы и аминокислот. Изменение метаболизма липидов, гормонов регуляторов липидного обмена и цитокинов, секретируемых жировой тканью при ожирении, может подавлять функцию плаценты, изменять проницаемость цитоплазматической мембраны микроворсинок синцитиотрофобласта и приводить к задержке внутриутробного роста плода [8–11].

В плаценте от матерей с ожирением зачастую присутствуют воспалительные изменения, а также нарушение структуры виллезного дерева плаценты с уменьшением количества терминальных ворсин, а также площади синцитиотрофобласта ворсин. При ожирении значительно изменяется микроваскуляризация ворсин в сторону снижения количества и площади фетальных капилляров в стромах ворсин, площади материнского кровотока (интервиллезного пространства), нарушая общую сосудистую мальперфузию между матерью и плодом [12, 13].

Важность исходного состояния организма матери до и во время беременности неоспорима, и любые патологические изменения оказывают прямое или косвенное влияние на растущий фетоплацентарный комплекс, а также акушерские и перинатальные исходы. Однако, несмотря на распространенность и увеличение частоты патологии гепатобилиарной системы матери, четкие критерии и способы терапии окончательно не разработаны, что связано непосредственно с безопасностью применения препаратов во время беременности [14–18].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние неалкогольной жировой болезни печени на фетоплацентарный комплекс и возможность ее коррекции в экспериментальной модели крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 18 беременных самок крыс линии Wistar с массой тела от 250 до 300 г, приобретенных в питомнике лабораторных животных ООО «СМК Стезар» в г. Владимире. Для создания неалкогольной жировой болез-

ни печени (НАЖБП) использовали высококалорийную диету (116 ккал в сутки) на протяжении 35 дней в строго установленных условиях вивария НИИ АГиР имени Д.О. Отта, соответственно принципам гуманного обращения с животными, прописанным в Федеральном законе № 708н¹. Для проведения эксперимента беременные животные были распределены на три группы: самки без НАЖБП (n=6), с НАЖБП без терапии (n=6) и с терапией, основанной на препарате низкомолекулярных сахаров, который вводили внутривентрально в дозе 12 мг/с с 16-го по 20-й день гестации. В качестве терапии при НАЖБП в исследовании использовался препарат Гептронг (рег. №: ЛСР-002808/10 от 02.04.2010 г.), который представляет собой раствор низкомолекулярных сахаров, полученных из мёда (Н-пентоза, глюкоза, сахароза, манноза, галактоза, фруктоза, лактоза). Всего было исследовано по 10 плацент из каждой группы исследования. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине (pH 7,2) в течение 24 ч. Гистологическую проводку тканей осуществляли с помощью гистологического процессора Histo-Tek VP1 (Sakura, Япония), парафиновые блоки формировали на приборе модульной системы заливки TES99 (Meditex, Германия). Из полученных блоков изготавливали срезы толщиной 3–4 мкм на микротоме Rotary 3002 (PFM, Германия). Для обзорной окраски использовали гематоксилин и эозин. При световой микроскопии оценивали: гистологическое строение лабиринтной и трофобластической части, микроциркуляторное русло и слой гигантских клеток трофобласта.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гистологическое исследование плацент от самок крыс без патологии печени (1-я группа) выявило соответствие гистологического строения доношенному сроку беременности без патологических изменений.

Базальная часть плаценты крыс представлена слоем гигантских клеток трофобласта (3–4 клетки), за которым следует слой спонгиозотрофобластических клеток, формирующих лакуны с материнской кровью, в которых содержатся гликогеновые клетки.

Деление на трофобластическую и лабиринтную части 3:1. Лабиринтная часть преобладала, была представлена клетками трофобласта со светлым пузырьковидным ядром, обильной цитоплазмой, формирующими тонкие трофобластические колонны. Фетальные капилляры с умеренным равномерным кровенаполнением, наличием эритроцитов (рис. 1).

В плацентах крыс с НАЖБП без терапии (2-я группа) выявлены признаки хронической плацентарной недостаточности в 8 случаях (80%) с нарушением дифференцировки трофобластического и спонгиозного слоев.

Известно, что патология гепатобилиарной системы матери приводит к снижению удельного объема гигантских

¹ Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 708н от 23.08.2010 г. «Об утверждении Правил лабораторной практики». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/12079613/> (дата обращения: 04.02.2026).

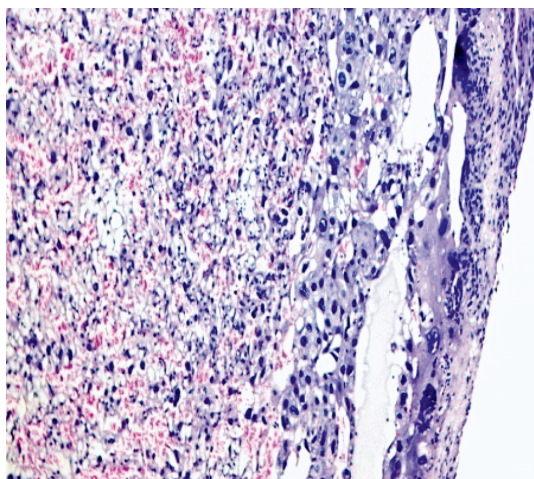


Рис. 1. Плацента крыс на доношенном сроке гестации с нормальным гистологическим строением. Окраска гематоксилином–эозином, $\times 100$ (результаты собственных гистологических исследований)

Fig. 1. Placenta of rats at full-term gestation with normal histological structure. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$ (results of our own histological studies)

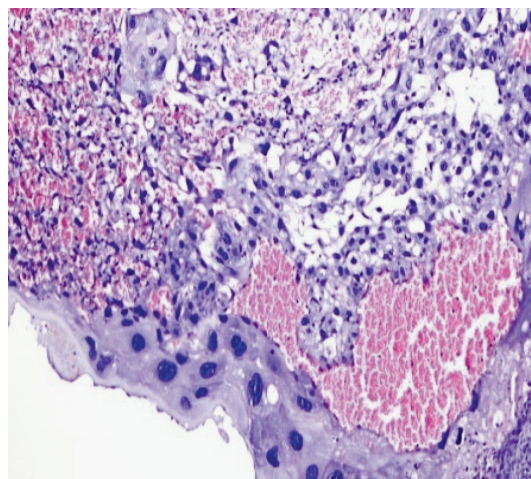


Рис. 3. Плацента крыс на доношенном сроке гестации без патологии при неалкогольной жировой болезни печени после лечения (Гептронг). Окраска гематоксилином–эозином, $\times 100$ (результаты собственных гистологических исследований)

Fig. 3. Placenta of rats at full-term gestation without pathology in non-alcoholic fatty liver disease after treatment (Heptrong). Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$ (results of our own histological studies)

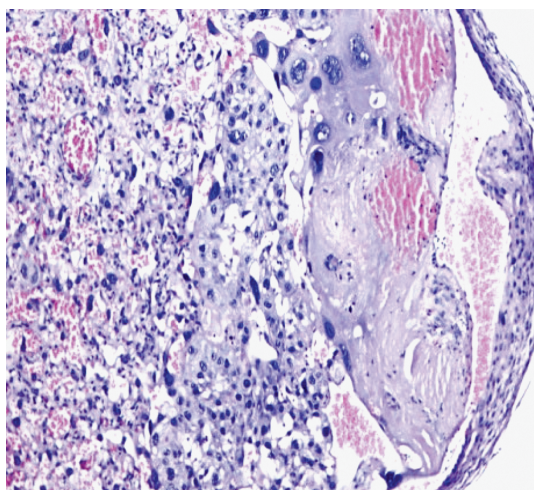


Рис. 2. Хроническая плацентарная недостаточность на доношенном сроке беременности при неалкогольной жировой болезни печени: истончение трофобластического слоя, слабо сформированная гнездность, отсутствие гликогеновых клеток, утолщение трофобластических колонн лабиринтной части. Окраска гематоксилином–эозином, $\times 100$ (результаты собственных гистологических исследований)

Fig. 2. Chronic placental insufficiency in full-term pregnancy with non-alcoholic fatty liver disease: thinning of the trophoblastic layer, poorly formed nesting sites, absence of glycogen cells, thickening of the trophoblastic columns of the labyrinthine part. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$ (results of our own histological studies)

клеток. В исследовании выявлено истончение слоя гигантских клеток трофобласта (до 1–2 клеток) с неравномерным распределением хроматина в ядрах, полиморфностью их строения, что свидетельствует о нарушении эндокринной функции плаценты. Наблюдались очаги повышенного отложения фибриноида. Трофобластический слой истончен, гнездность выражена слабо, гликогеновые клетки в скудном или крайне скудном количестве, присутствовали крупные

трофобластические клетки с неравномерным распределением.

В лабиринтной части отмечалось утолщение трофобластических колонн, неравномерное кровенаполнение фетальных капилляров, их очаговая эктазия, наличие эритроцитов (рис. 2).

В плацентах крыс с НАЖБП после проведения гепатопротекторной терапии (3-я группа) фиксировалось восстановление гистологической структуры плаценты в семи случаях (70%). В трех случаях (30%) признаки хронической плацентарной недостаточности сохранялись: в лабиринтной части присутствовало частичное утолщение трофобластических колонн, эктазия просветов фетальных капилляров, полнокровие с наличием эритроцитов, очаги скопления трофобластических клеток (рис. 3). Слой гигантских клеток трофобласта неравномерный, толщиной преимущественно в три клетки. Трофобластический слой выражен неравномерно, с очаговым скоплением трофобластических клеток и неравномерным распределением лакун, гликогеновые клетки были представлены преимущественно в скудном количестве.

Плацента является многофункциональным провизорным органом, обеспечивающим обменную, трофическую, дыхательную и защитную функции между организмом матери и плода. Нарушения в процессах формирования, созревания и функционирования плаценты, вызванные эндогенными или экзогенными факторами (воспаление, медикаментозная терапия, неправильное питание и воздействие окружающей среды), приводят к осложнениям течения беременности и патологии развития плода [19–22].

Одной из глобальных проблем современного общества является изменение характеристик питания в связи с влиянием социально-экономических, культурных, бытовых норм общества, а с ними и пищевых привычек, что влечет за собой неуклонный и повсеместный рост избыточной массы

тела и ожирения во всех возрастных группах и популяциях. Нарушение питания, избыток массы тела и формирующиеся метаболические нарушения приводят к увеличению распространенности многих хронических метаболических заболеваний, в том числе НАЖБП, вызванной высокожировой и высококалорийной диетой [23, 24].

Исследования по моделированию НАЖБП методом гиперкалорийной диеты показали не только значительное увеличение массы тела, уровня глюкозы, холестерина и инсулина в сыворотке крови, но и ухудшение функции обучения и памяти у молодых особей мышей [25]. В другой работе доказано, что в условиях длительного опыта на модели крыс с гиперкалорийным питанием и гиподинамией кроме биохимических нарушений (дислипидемия, гипергликемия) были также и морфологические проявления структурной патологии в виде стеатогепатита [26]. На модели НАЖБП у самцов крыс выявлено нарушение микроциркуляторного русла в печени с полнокровием и увеличением количества капилляров, реологическими нарушениями в виде формирования сладж-синдрома и тяжелой гипоксии печени [27]. Исследования авторов [28] убедительно доказали, что развитие жировой дистрофии печени приводит к патологии всех видов метаболизма у подопытных животных с тяжелыми нарушениями пигментного и липидного обменов, цитолитическим и холестатическим синдромами. В исследованиях на других моделях животных показано ускоренное созревание и снижение объема капилляров ворсинок плаценты и наличие инфарктов в плаценте при диете с высоким содержанием жиров [29].

Полноценное функционирование гепатобилиарной системы матери при беременности имеет большое значение в формировании оптимальных структурных и функциональных характеристик развивающего фетоплацентарного комплекса. Ожирение во время беременности и патология метаболизма играют ключевую роль в патогенезе дисфункции гомеостаза в плаценте, обусловленного метаболическими, воспалительными нарушениями и окислительным стрессом в микроокружении плаценты с патологией сосудов, кровотока и нарушением снабжения плода кислородом, способствующими развитию осложнений беременности [12, 13, 30, 31].

Данные экспериментальных исследований с созданием различных моделей поражения печени (холестатического, алкогольного, токсического, аутоиммунного) указывают на патологию формирования оптимальных морфофункциональных характеристик плаценты, а также систем и органов плода (иммуногенной, эндокринной, пищеварительной, мочеполовой, кроветворной систем) с последующими негативными перинатальными исходами в виде снижения жизнеспособности и задержки в развитии плодов [32–34].

Гепатопротекторное лечение во время беременности должно быть безопасным как для самой матери, так и для растущего плода и оказывать положительное влияние на плацентарный окислительный стресс, снижать системное воспаление, тем самым восстанавливая нарушенный обмен

веществ в фетоплацентарной системе у матерей с ожирением. Полученные результаты проведенного исследования доказали, что эти условия соблюдаются при использовании препарата Гептронг в эксперименте.

ВЫВОДЫ

1. Полученные данные свидетельствуют о том, что НАЖБП на фоне высококалорийной диеты приводит к морфологическим перестройкам в плаценте с формированием плацентарной недостаточности.

2. Гемодинамические нарушения в плаценте характеризуются нарушениями структурных характеристик лабиринтной части плаценты с эктазией просветов фетальных капилляров и их полнокровием.

3. В плацентах при НАЖБП выявлены нарушения эндокринной функции плаценты с истончением слоя гигантских клеток трофобласта, уменьшением удельного объема гигантских клеток.

4. Использование препарата Гептронг в терапии НАЖБП способно восстановить структурные характеристики плаценты, близкие к физиологическим, что позволит снизить неблагоприятные перинатальные последствия, вызванные ожирением матери.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Г.Х. Толибова, Е.В. Мозговая, О.Н. Беспалова — концепция и дизайн исследования; А.А. Блаженко, М.А. Крышня, Ю.П. Милютин — сбор и обработка материала; Т.Г. Траль — гистологическое исследование; М.А. Крышня, Т.Г. Траль — написание текста; Г.Х. Толибова, Е.В. Мозговая — редактирование текста.

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках фундаментального научного исследования «Медико-биологические матрицы здорового материнства и антенатального программирования плода» (№ FGWN-2025-0005) по государственному заданию Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Эксперименты с животными проводили в соответствии с принципами гуманного обращения с животными, прописанными в Федеральном законе № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики».

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. G.Kh. Tolibova, E.V. Mozgovaya, O.N. Bepalova — the concept and design of the study; A.A. Blazhenko, M.A. Kryshnya, Yu.P. Milyutina — collected the data and performed the analysis; T.G. Tral — histological research; M.A. Kryshnya, T.G. Tral — writing the text; G.Kh. Tolibova, E.V. Mozgovaya — edited the manuscript.

All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding. The study was carried out within the framework of the fundamental scientific research «Biomedical matrices of healthy motherhood and antenatal fetal programming» (No. FGWN-2025-0005) on the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beneventi F., Bellingeri C., De Maggio I. et al. Placental pathologic features in obesity. *Placenta*. 2023;144:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2023.10.011>.
2. Brombach C., Tong W., Giussani D.A. Maternal obesity: new placental paradigms unfolded. *Trends Mol Med*. 2022;28(10):823–835. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.05.013>.
3. Cohen C.C., Perng W., Sauder K.A. et al. Maternal diet quality during pregnancy and offspring hepatic fat in early childhood: the healthy start study. *J Nutr*. 2023;153(4):1122–1132. <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2023.01.039>.
4. De Jesus D.F., Orime K., Kaminska D. et al. Parental metabolic syndrome epigenetically reprograms offspring hepatic lipid metabolism in mice. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2391–2407. <https://doi.org/10.1172/JCI127502>.
5. Соснина А.К., Траль Т.Г., Крылова Ю.С. Функциональная морфология виллезного дерева плацент при доношенной одноплодной беременности, достигнутой методами вспомогательных репродуктивных технологий. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016;65(3):43–51. <https://doi.org/10.17816/JOWD65343-51>.
6. Юсенко С.Р., Траль Т.Г., Толибова Г.Х., Коган И.Ю. Морфологические особенности плацент при хронической плацентарной недостаточности и задержке роста плода. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2022;21(3):95–101. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2022-3-95-101>.
7. Zhang C.X.W., Candia A.A., Sferruzzi-Perri A.N. Placental inflammation, oxidative stress, and fetal outcomes in maternal obesity. *Trends Endocrinol Metab*. 2024;35(7):638–647. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2024.02.002>.
8. Шевлюкова Т.П., Булатова И.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и беременность. *Пермский медицинский журнал*. 2024;41(3):77–85. <https://doi.org/10.17816/pmj41377-85>.
9. Fu Y., Hua Y., Alam N., Liu E. Progress in the study of animal models of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Nutrients*. 2024;16(18):3120. <https://doi.org/10.3390/nu16183120>.
10. Vaughan O.R., Rosario F.J., Powell T.L. et al. Regulation of placental amino acid transport and fetal growth. *Prog Mol Biol TranslSci*. 2017;145:217–251. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2016.12.008>.
11. Kelly A.C., Powell T.L., Jansson T. Placental function in maternal obesity. *Clin Sci (Lond)*. 2020;134(8):961–984. <https://doi.org/10.1042/CS20190266>.
12. Musa E., Salazar-Petres E., Arowolo A. et al. Obesity and gestational diabetes independently and collectively induce specific effects on placental structure, inflammation and endocrine function in a cohort of South African women. *J Physiol*. 2023;601(7):1287–1306. <https://doi.org/10.1113/JP284139>.
13. Nakashima A., Cheng S.B., Kusabiraki T. et al. Endoplasmic reticulum stress disrupts lysosomal homeostasis and induces blockade of autophagic flux in human trophoblasts. *Sci Rep*. 2019;9(1):11466. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47607-5>.
14. Айламазян Э.К., Андреева В.Ю., Кузьминых Т.У. и др. Оптимизация репаративных процессов миометрия после кесарева сечения (клинико-экспериментальное исследование). *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015;64(4):4–12. EDN: UVJMHZ.
15. Пирогова И.Ю., Синицын С.П., Чулков В.С. Клиническая эффективность препарата Гептронг у пациентов с неалкогольной болезнью печени в реальной клинической практике (пилотное исследование). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;184(12):109–118. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-184-12-109-118>.
16. Спириденко Г.Ю., Петров Ю.А., Чернавский В.В., Палиева Н.В. Острый жировой гепатоз беременных: клинические проявления, ранняя диагностика и лечение. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;(2):151. <https://doi.org/10.17513/spno.31656>.
17. Цутиева А.Ш., Дзгоева Ф.Х. Фастфуд и ожирение — под угрозой дети и подростки? *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(1):106–115. <https://doi.org/10.14341/omet12755>.
18. Zhang J., Wang J., Xu D. et al. Promoting glutathione synthesis: a possibility for treating cardiomyopathy induced by a maternal Western diet. *Nutrients*. 2024;16(15):2520. <https://doi.org/10.3390/nu16152520>.
19. Costa M.A. The endocrine function of human placenta: an overview. *Reprod Biomed Online*. 2016;32(1):14–43. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.10.005>.
20. Thornburg K.L., Kolahi K., Pierce M., Valent A., Drake R., Louey S. Biological features of placental programming. *Placenta*. 2016;48(Suppl 1):S47–S53. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.10.012>.
21. Knöfler M., Haider S., Saleh L., Pollheimer J., Gamage T.K., James J. Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(18):3479–3496. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03104-6>.
22. El J.H., Eslick G.D., Weltman M. Systematic review with meta-analysis: Non-alcoholic fatty liver disease and the association with pregnancy outcomes. *Clin Mol Hepatol*. 2022;28(1):52–66. <https://doi.org/10.3350/cmh.2021.0205>.
23. Fernandez C.J., Nagendra L., Pappachan J.M. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an urgent call for global action.

- TouchREV Endocrinol.* 2024;20(1):5–9. <https://doi.org/10.17925/EE.2023.20.1.1>.
24. Zhou J.H., Cai J.J., She Z.G., Li H.L. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. *World J Gastroenterol.* 2019;25(11):1307–1326. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i11.1307>.
 25. Xu B.L., Wang R., Ma L., Dong W., Zhao W., Zhang Z., Wang J., Zhang X. Effects of caloric intake on learning and memory function in juvenile C57BL/6J mice. *Biomed Res Int.* 2015;2015:759803. <https://doi.org/10.1155/2015/759803>.
 26. Бунят А.В., Спасенкова О.М., Карев В.Е., Караваева А.В., Ивкин Д.Ю., Куликов А.Н. и др. Модификация модели неалкогольной жировой болезни печени у крыс при сочетании гиперкалорийной диеты и гиподинамии. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2021;10(4-1):155–165. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-155-165](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-155-165).
 27. Токтогулова Н.А., Тухватшин Р.Р., Шувалова М.С. Влияние гипобарической барокамерной гипоксии на состояние гепатоцитов крыс с неалкогольной жировой дистрофией печени. *Бюллетень науки и практики.* 2022;8(3):157–166. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/76/17>.
 28. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г. и др. Биохимический профиль крыс с неалкогольной жировой болезнью печени различной степени тяжести и его коррекция препаратом Ремасол. *Педиатр.* 2017;8(4):78–85. <https://doi.org/10.17816/PED8478-85>.
 29. Kuo K., Roberts V.H.J., Gaffney J., Takahashi D.L., Morgan T., Lo J.O. et al. Maternal high-fat diet consumption and chronic hyperandrogenemia are associated with placental dysfunction in female rhesus macaques. *Endocrinology.* 2019;160(8):1937–1949. <https://doi.org/10.1210/en.2019-00149>.
 30. Park S.G., Lin C., Gwon L.W. et al. Protection of lycopene against embryonic anomalies and yolk sac placental vasculogenic disorders induced by nicotine exposure. *Biomed Res Int.* 2020;2020:7957045. <https://doi.org/10.1155/2020/7957045>.
 31. Cao B., Liu C., Zhang Q., Dong Y. Maternal high-fat diet leads to non-alcoholic fatty liver disease through upregulating hepatic SCD1 expression in neonate rats. *Front Nutr.* 2020;7:581723. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.581723>.
 32. Блинова Е.В., Хальзова М.С., Блинов Д.С. и др. Гепатопро-текторная активность органического соединения магния у беременных крыс с экспериментальным гепатитом. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2018;81(4):18–21. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-4-18-21>.
 33. Брюхин Г.В., Абдильдин Р.К. Гистохимическая характеристика клеток плаценты самок крыс с экспериментальным поражением печени. *Морфологические ведомости.* 2016;24(1):103–106. EDN: VSLNWT.
 34. Брюхин Г.В., Абдильдин Р.К. Морфологическая характеристика плаценты крыс с экспериментальным токсическим поражением печени. *Фундаментальные исследования.* 2015;(2-9):1887–1890. EDN: TPFAOB.

REFERENCES

1. Beneventi F., Bellingeri C., De Maggio I. et al. Placental pathologic features in obesity. *Placenta.* 2023;144:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2023.10.011>.
2. Brombach C., Tong W., Giussani D.A. Maternal obesity: new placental paradigms unfolded. *Trends Mol Med.* 2022;28(10):823–835. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.05.013>.
3. Cohen C.C., Perng W., Sauder K.A. et al. Maternal diet quality during pregnancy and offspring hepatic fat in early childhood: the healthy start study. *J Nutr.* 2023;153(4):1122–1132. <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2023.01.039>.
4. De Jesus D.F., Orime K., Kaminska D. et al. Parental metabolic syndrome epigenetically reprograms offspring hepatic lipid metabolism in mice. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2391–2407. <https://doi.org/10.1172/JCI127502>.
5. Sosnina A.K., Tral T.G., Krylova Yu.S. Functional morphology of the placental villous tree at term singleton pregnancies, achieved by methods of assisted reproductive technology. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2016;65(3):43–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/JOWD65343-51>.
6. Yusenko S.R., Tral T.G., Tolibova G.Kh., Kogan I.Yu. Placental morphology in chronic placental insufficiency and fetal growth restriction. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2022;21(3):95–101. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2022-3-95-101>.
7. Zhang C.X.W., Candia A.A., Sferruzzi-Perri A.N. Placental inflammation, oxidative stress, and fetal outcomes in maternal obesity. *Trends Endocrinol Metab.* 2024;35(7):638–647. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2024.02.002>.
8. Shevlyukova T.P., Bulatova I.A. Non-alcoholic fatty liver disease and pregnancy. *Perm Medical Journal.* 2024;41(3):77–85. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/pmj41377-85>.
9. Fu Y., Hua Y., Alam N., Liu E. Progress in the study of animal models of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Nutrients.* 2024;16(18):3120. <https://doi.org/10.3390/nu16183120>.
10. Vaughan O.R., Rosario F.J., Powell T.L. et al. Regulation of placental amino acid transport and fetal growth. *Prog Mol Biol TranslSci.* 2017;145:217–251. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2016.12.008>.
11. Kelly A.C., Powell T.L., Jansson T. Placental function in maternal obesity. *Clin Sci (Lond).* 2020;134(8):961–984. <https://doi.org/10.1042/CS20190266>.
12. Musa E., Salazar-Petres E., Arowolo A. et al. Obesity and gestational diabetes independently and collectively induce specific effects on placental structure, inflammation and endocrine function in a cohort of South African women. *J Physiol.* 2023;601(7):1287–1306. <https://doi.org/10.1113/JP284139>.
13. Nakashima A., Cheng S.B., Kusabiraki T. et al. Endoplasmic reticulum stress disrupts lysosomal homeostasis and induces blockade of autophagic flux in human trophoblasts. *Sci Rep.* 2019;9(1):11466. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47607-5>.
14. Aylamazyan E.K., Andreeva V.Yu., Kuzminykh T.U. et al. The optimization of reparative processes after cesarean section (clinical-

- experimental research). *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2015;64(4):4–12. (In Russ.). EDN: UVJMHZ.
15. Pirogova I.Yu., Sinitsyn S.P., Chulkov V.S. Clinical efficacy of Hep-
trong in patients with non-alcoholic liver disease in real clinical
practice (pilot study). *Experimental and Clinical Gastroenterology*.
2020;(12):109–118. (In Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-184-12-109-118>.
 16. Spiridenko G.Yu., Petrov Yu.A., Chernyavsky V.V., Palieva N.V. Acute fatty hepatosis of pregnant women: clinical manifestations, early diagnosis and treatment. *Modern Problems of Science and Education*. 2022;(2):151. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.31656>.
 17. Tsutiyeva A.Sh., Dzgova F.Kh. Fast food and obesity: risks to children and adolescents? *Obesity and Metabolism*. 2022;19(1):106–115. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/omet12755>.
 18. Zhang J., Wang J., Xu D. et al. Promoting glutathione synthesis: a possibility for treating cardiomyopathy induced by a maternal Western diet. *Nutrients*. 2024;16(15):2520. <https://doi.org/10.3390/nu16152520>.
 19. Costa M.A. The endocrine function of human placenta: an overview. *Reprod Biomed Online*. 2016;32(1):14–43. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.10.005>.
 20. Thornburg K.L., Kolahi K., Pierce M., Valent A., Drake R., Louey S. Biological features of placental programming. *Placenta*. 2016;48(Suppl 1):S47–S53. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.10.012>.
 21. Knöfler M., Haider S., Saleh L., Pollheimer J., Gamage T.K., James J. Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(18):3479–3496. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03104-6>.
 22. El J.H., Eslick G.D., Weltman M. Systematic review with meta-analysis: Non-alcoholic fatty liver disease and the association with pregnancy outcomes. *Clin Mol Hepatol*. 2022;28(1):52–66. <https://doi.org/10.3350/cmh.2021.0205>.
 23. Fernandez C.J., Nagendra L., Pappachan J.M. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an urgent call for global action. *TouchREV Endocrinol*. 2024;20(1):5–9. <https://doi.org/10.17925/EE.2023.20.1.1>.
 24. Zhou J.H., Cai J.J., She Z.G., Li H.L. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. *World J Gastroenterol*. 2019;25(11):1307–1326. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i11.1307>.
 25. Xu B.L., Wang R., Ma L., Dong W., Zhao W., Zhang Z., Wang J., Zhang X. Effects of caloric intake on learning and memory function in juvenile C57BL/6J mice. *Biomed Res Int*. 2015;2015:759803. <https://doi.org/10.1155/2015/759803>.
 26. Bunjat A.V., Spasenkova O.M., Karev V.E., Karavaeva A.V., Ivkin D.J., Kulikov A.N. et al. Modification of a model of non-alcoholic fat liver disease in rats with a combination of a hypercaloric diet and hypodynamia. *Drug development & registration*. 2021;10(4):155–165. (In Russ.). [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-155-165](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-155-165).
 27. Toktogulova N.A., Tukhvatshin R.R., Shuvalova M.S. Influence of hypobaric press-chamber hypoxia on the state of rats hepatocytes with non-alcoholic fatty liver. *Bulletin of Science and Practice*. 2022;8(3):157–166. (In Russ.). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/76/17>.
 28. Trashkov A.P., Brus T.V., Vasiliev A.G. et al. Biochemical profile of rats with non-alcoholic fatty liver disease of various gravity and its correction with Remaxol. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(4):78–85. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/PED8478-85>.
 29. Kuo K., Roberts V.H.J., Gaffney J., Takahashi D.L., Morgan T., Lo J.O. et al. Maternal high-fat diet consumption and chronic hyperandrogenemia are associated with placental dysfunction in female rhesus macaques. *Endocrinology*. 2019;160(8):1937–1949. <https://doi.org/10.1210/en.2019-00149>.
 30. Park S.G., Lin C., Gwon L.W. et al. Protection of lycopene against embryonic anomalies and yolk sac placental vasculogenic disorders induced by nicotine exposure. *Biomed Res Int*. 2020;2020:7957045. <https://doi.org/10.1155/2020/7957045>.
 31. Cao B., Liu C., Zhang Q., Dong Y. Maternal high-fat diet leads to non-alcoholic fatty liver disease through upregulating hepatic SCD1 expression in neonate rats. *Front Nutr*. 2020;7:581723. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.581723>.
 32. Blinova E.V., Khal'zova M.A., Blinov D.S. et al. Hepatoprotective activity of organic magnesium derivative in pregnant rats with experimental hepatitis. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2018;81(4):18–21 (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-4-18-2>.
 33. Bryukhin G.V., Abdildin R.K. The histochemical description of placental cells of female rats with experimental liver lesion. *Morphological Bulletin*. 2016;24(1):103–106. (In Russ.). EDN: VSLNWT
 34. Bryukhin G. V., Abdildin R. K. Morphological characteristic of rats placenta with experimental toxic liver injury. *Fundamental Research*. 2015;(2-9):1887–1890. (In Russ.). EDN: TPFAOB.

ОБ АВТОРАХ

* **Татьяна Георгиевна Траль**, д-р мед. наук, заведующая лабораторией иммуногистохимии патологоанатомического отделения, НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта; адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; профессор кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины имени профессора Д.Д. Лохова, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0001-8948-4811; e-Library SPIN: 1244-9631; e-mail: ttg.tral@yandex.ru

AUTHORS' INFO

* **Tatiana G. Tral**, MD, PhD, Dr Med Sci, Head of the Laboratory of Immunohistochemistry of the Pathology Department, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; address: 3 Mendeleevskaya line, Saint Petersburg, 199034, Russia; Professor of the Department of Pathological Anatomy with a course in Forensic Medicine named after Professor D.D. Lohov, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0001-8948-4811; e-Library SPIN: 1244-9631; e-mail: ttg.tral@yandex.ru

ОБ АВТОРАХ

Гулрухсор Хайбуллоевна Толибова, д-р мед. наук, заведующая отделом патоморфологии, НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-6216-6220; e-Library SPIN: 7544-4825; e-mail: gulyatolibova@mail.ru

Елена Витальевна Мозговая, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела акушерства и перинатологии, НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-6460-6816; e-Library SPIN: 5622-5674; e-mail: elmozg@mail.ru

Марина Александровна Крышня, врач — акушер-гинеколог, клинико-диагностическое отделение, НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0000-2502-1578; e-mail: k@mail.ru

Александра Александровна Блаженко, канд. мед. наук, ст. научн. сотрудник, группа фармакологии, НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-8079-0991; e-Library SPIN: 8762-3604; e-mail: alexandrablazhenko@gmail.com

Юлия Павловна Милютин, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория биохимии с клинико-диагностическим отделением, НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-1951-8312; e-Library SPIN: 6449-5635; e-mail: milyutina1010@mail.ru

Олеся Николаевна Беспалова, д-р мед. наук, зам. директора по научной работе, НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-6542-5953; e-Library SPIN: 4732-8089; e-mail: shiggerra@mail.ru

AUTHORS' INFO

Gulruksor Kh. Tolibova, MD, PhD, Dr Med Sci, Head of the Department of Pathomorphology, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-6216-6220; e-Library SPIN: 7544-4825; e-mail: gulyatolibova@mail.ru

Elena V. Mozgovaya, MD, PhD, Dr Med Sci, Leading Researcher at the Department of Obstetrics and Perinatology, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-6460-6816; e-Library SPIN: 5622-5674; e-mail: elmozg@mail.ru

Marina A. Kryshnya, obstetrician-gynecologist at the Clinical Diagnostic Department, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0000-2502-1578; e-mail: k@mail.ru

Alexandra A. Blazhenko, MD, PhD, Senior Researcher, Pharmacology Group, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8079-0991; e-Library SPIN: 8762-3604; e-mail: alexandrablazhenko@gmail.com

Yulia P. Milyutina, Dr Bial Sci, Leading Researcher, Laboratory of Biochemistry with the Clinical and Diagnostic Department, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-1951-8312; e-Library SPIN: 6449-5635; e-mail: milyutina1010@mail.ru

Olesya N. Beshpalova, MD, PhD, Dr Med Sci, Deputy Director for Scientific Work, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-6542-5953; e-Library SPIN: 4732-8089; e-mail: shiggerra@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку. / Corresponding author.

Анализ мутаций гена *PIK3CA* у пациентов с клиническими проявлениями спектра PROS

Ю.С. Жарнакова¹, А.С. Мартыанов¹, Е.Н. Суспицын^{1,2}, А.С. Васильева², А.С. Абузова², Г.В. Кондратьев², А.М. Сулейманова³, Г.Б. Сагоян³, Р.В. Гарбузов^{4,5}, С.Н. Алексахина¹, Е.Н. Имянитов^{1,2}

¹Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

⁴Российская детская клиническая больница, Москва, Россия

⁵Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Спектр синдромов избыточного роста, связанных с мутациями в гене *PIK3CA* (PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum, PROS), объединяет редкие врожденные заболевания, характеризующиеся аномальным развитием и избыточным разрастанием отдельных тканей. Эти состояния обусловлены постзиготными соматическими мутациями, возникающими в раннем эмбриональном периоде. Дефекты *PIK3CA* приводят к активации фосфоинозитид-3-киназного пути (PI3K/AKT/mTOR), который является ключевым сигнальным механизмом, регулирующим апоптоз, рост и пролиферацию клеток. Гиперактивация этого сигнального каскада может способствовать развитию опухолей, сосудистых мальформаций и избыточного роста тканей. Генетические повреждения часто носят мозаичный характер, что создает трудности для молекулярной диагностики. Выявление патогенных вариантов *PIK3CA* приобретает особую практическую важность в связи с появлением эффективной таргетной терапии ингибиторами PI3K.

Цель. Провести анализ спектра и частоты мутаций гена *PIK3CA* у пациентов с клиническими проявлениями PROS и разработать эффективный пошаговый алгоритм молекулярно-генетической диагностики этой группы заболеваний.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужила ДНК, выделенная из патоморфологических образцов пораженной ткани 116 пациентов с клиническими проявлениями спектра PROS. Генетический анализ выполнялся с использованием комплекса методов: аллель-дискриминантной полимеразной цепной реакции (ПЦР), цифровой капельной ПЦР и таргетного высокопроизводительного секвенирования.

Результаты. Мутации *PIK3CA* были выявлены у 56 пациентов (48,3%). Следует отметить, что более 80% выявленных вариантов были представлены распространенными миссенс-заменами (p.E542K, p.E545K, p.H1047R и p.H1047L).

Выводы. Полученные данные подтверждают высокую частоту вовлечения гена *PIK3CA* в патогенез синдромов избыточного роста. Разработан пошаговый алгоритм ДНК-диагностики, основанный на последовательном применении нескольких молекулярно-генетических подходов. На первом этапе целесообразно исключение частых миссенс-мутаций с помощью ПЦР с TaqMan-зондами. Применение цифровой капельной ПЦР (ddPCR) дает возможность детекции низкоуровневого мозаицизма в отношении вышеупомянутых частых вариантов, а включение таргетного высокопроизводительного секвенирования (NGS) в качестве завершающего этапа позволяет идентифицировать редкие варианты *PIK3CA*, не определяемые другими методами. Предложенный алгоритм может быть рекомендован для рутинной диагностики PROS.

Ключевые слова: PROS, *PIK3CA*, мутация, спектр синдромов избыточного роста, сосудистые мальформации

Как цитировать

Жарнакова Ю.С., Мартыанов А.С., Суспицын Е.Н., Васильева А.С., Абузова А.С., Кондратьев Г.В., Сулейманова А.М., Сагоян Г.Б., Гарбузов Р.В., Алексахина С.Н., Имянитов Е.Н. Анализ мутаций гена *PIK3CA* у пациентов с клиническими проявлениями спектра PROS. *Педиатр.* 2026;17(1):52–63. <https://doi.org/10.56871/PED.2026.29.86.006>.

Molecular analysis of *PIK3CA* mutations in patients with clinical features of the *PIK3CA*-related overgrowth spectrum (PROS)

Yuliya S. Zharnakova¹, Aleksandr S. Martyanov¹, Evgeny N. Suspitsin^{1,2}, Anna S. Vasilyeva², Anastasia S. Abuzova², Gleb V. Kondratiev², Amina M. Suleymanova³, Garik B. Sagoyan³, Roman V. Garbuzov^{4,5}, Svetlana N. Aleksakhina¹, Evgeny N. Imyanitov^{1,2}

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint-Petersburg, Russia

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

³N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russia

⁴Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Background. *PIK3CA*-Related Overgrowth Spectrum (PROS) comprises rare congenital conditions characterised by abnormal development and overgrowth of certain tissues. These conditions are caused by postzygotic somatic mutations occurring during early embryogenesis. Defects in *PIK3CA* lead to activation of the phosphoinositide-3-kinase pathway (PI3K/AKT/mTOR), which is a key signaling mechanism regulating apoptosis, cell growth and proliferation. Hyperactivation of this signaling cascade can contribute to the development of tumors, vascular malformations and tissue overgrowth. Genetic lesions are often mosaic in nature, posing challenges for molecular diagnosis. Identification of pathogenic variants of *PIK3CA* is of particular importance due to the advent of effective targeted therapy with PI3K inhibitors.

Aim — to analyze the spectrum and frequency of mutations of the *PIK3CA* gene in patients with clinical manifestations of PROS and develop an effective step-by-step algorithm for the molecular genetic diagnosis of this group of diseases.

Material and methods. The material for the study was DNA isolated from pathomorphological samples of affected tissues from 116 patients. Genetic analysis was performed using a complex of methods: allele-discriminant PCR, digital droplet PCR and targeted next-generation sequencing (NGS).

Results. *PIK3CA* mutations were detected in 56 patients (48.3%). It should be noted that more than 80% of the identified variants were represented by common missense substitutions (p.E542K, p.E545K, p.H1047R and p.H1047L).

Conclusions. The obtained data confirm a high frequency of *PIK3CA* gene involvement in the pathogenesis of overgrowth syndromes. A stepwise DNA diagnostic algorithm based on the sequential application of several molecular genetic approaches has been developed. At the first stage, screening for common missense mutations using PCR with TaqMan probes is recommended. The use of digital droplet PCR (ddPCR) enables the detection of low-level mosaicism for these frequent variants, while the inclusion of targeted next-generation sequencing (NGS) as a final step allows the identification of rare *PIK3CA* variants not detectable by other methods. The proposed algorithm can be recommended for routine PROS diagnostics.

Keywords: PROS, *PIK3CA*, mutation, segmental overgrowth, vascular malformations

To cite this article

Zharnakova Yu.S., Martyanov A.S., Suspitsin E.N., Vasilyeva A.S., Abuzova A.S., Kondratiev G.V., Suleymanova A.M., Sagoyan G.B., Garbuzov R.V., Aleksakhina S.N., Imyanitov E.N. Molecular analysis of *PIK3CA* mutations in patients with clinical features of the *PIK3CA*-related overgrowth spectrum (PROS). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2026;17(1):52–63. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/PED.2026.29.86.006>.

ВВЕДЕНИЕ

PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum (PROS; спектр синдромов избыточного роста, обусловленных мутациями в гене *PIK3CA*) — комплекс редких генетических синдромов, характеризующихся избыточным разрастанием тканей, сосудистыми аномалиями и различными скелетными и кожными изменениями.

Этиология данной патологии связана с постзиготной мутацией в гене *PIK3CA*, возникающей в популяции соматических клеток на ранних этапах эмбрионального развития. Таким образом, в некоторых тканях отмечается присутствие двух или более генетически различных клеточных линий. Мозаичные мутации в соматических клетках обычно возникают спорадически и не наследуются от родителей.

Несмотря на многообразие клинических симптомов, можно выделить характерные проявления расстройств спектра PROS [10]. К ним относятся:

- избыточный рост жировой, мышечной, нервной или костной тканей, приводящий к макросомии, диспропорциональному росту конечностей и другим признакам избыточного развития тканей;
- сосудистые мальформации (капиллярные, венозные и др.); эти аномалии могут проявляться в виде кожных пороков, гемангиом, ангиом и др.;
- эпидермальные невусы и гиперпигментированные пятна, а также другие признаки, не связанные с аномалиями сосудов (макродактилия, увеличение размеров головного мозга, пороки развития почек и т.д.).

Изменения носят врожденный характер или возникают в раннем постнатальном периоде.

Сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR имеет ключевое значение для процессов пролиферации, ангиогенеза, выживания клеток и метаболизма [9]. Чрезмерная активация этого каскада вызывает серьезные нарушения нормальных клеточных функций, что, в свою очередь, приводит к конкурентному росту, метаболическому преимуществу и усиленному ангиогенезу [9, 16]. Мозаичные мутации в генах, активирующих путь PI3K/AKT/mTOR, в настоящее время обнаружены при различных нарушениях тканевого роста [18].

Фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) преобразуют фосфатидилинозитол 4,5-бисфосфат (PIP2) в фосфатидилинозитол 3,4,5-трифосфат (PIP3), который затем взаимодействует с белком AKT на клеточной мембране, где последний подвергается фосфорилированию и активации. Ген *PIK3CA* экспрессируется во всех клетках, кодирует каталитическую субъединицу p110 альфа PI3K и включает пять доменов: адаптер-связывающий (ABD), Ras-связывающий (RBD), C2, спиральный (helical) и киназный. Мутации усиливают активность PI3K, что ведет к увеличению сигналов AKT и mTOR [14], в результате чего происходит аномальный рост пораженных тканей. Дефекты *PIK3CA* относятся к наиболее частым генетическим повреждениям, выявляемым в злокачественных опухолях человека [8]. У пациентов с PROS, как и в случае онкологических заболеваний, наиболее часто затрагиваются киназный и спиральный домены [6].

Молекулярно-генетическое тестирование играет ключевую роль в диагностике пациентов с PROS. Мутации в гене *PIK3CA* возникают на ранних стадиях эмбриогенеза; очень часто они присутствуют лишь в небольшом проценте клеток, что затрудняет молекулярную диагностику. Эффективность детекции мутации зависит не только от ее характера, но и от распределения в тканях [13]. Таким образом, для точной диагностики PROS требуется применение высокочувствительных методов анализа, способных выявлять даже незначительные фракции мутантной ДНК.

На протяжении длительного времени одним из основных методов лечения пациентов с PROS было хирургическое вмешательство, помогающее устранить симптомы, связанные с различными формами PROS и улучшающее внешний вид пациента. Хирургические методы включают коррекционные операции, удаление избыточных тканей и ампутации. Эти процедуры могут сочетаться с интервенционными методами, такими как эмболизация сосудистых мальформаций, для достижения наилучших результатов [2].

Развитие молекулярной биологии, биохимии и фармакологии способствовало открытию ингибиторов сигнального пути PI3K/Akt/mTOR. Ингибиторы mTOR, такие как рапамицин и его аналоги (эверолимус, сиролимус), блокируют активацию мишени рапамицина (mTOR), что приводит к снижению клеточного роста и пролиферации. В некоторых исследованиях доказана эффективность применения сиролимуса для пациентов с PROS [7, 15, 17].

Терапевтический потенциал ингибиторов PI3K при PROS был изначально продемонстрирован на мышиных моделях и небольших группах пациентов [19]. Лечение селективным ингибитором PI3K, аллелисибом, приводит к значительному регрессу гипертрофированных участков тела и улучшению качества жизни пациентов при хорошей переносимости [3, 5, 12]; согласно российскому консенсусу аллелисиб рекомендован в качестве препарата выбора для системной терапии PROS [1].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования является анализ частоты мутаций *PIK3CA* у пациентов с клиническими проявлениями спектра PROS, а также апробация пошагового алгоритма ДНК-диагностики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в исследование включено 116 пациентов, из них 72 женского и 44 мужского пола. Критериями включения в исследование служили: наличие подозрения на PROS, которое подразумевает разрастание тканей (врожденное или начавшееся в раннем детстве) и выполнение хотя бы одного из следующих условий: 1) наличие ≥ 2 из следующих признаков — разрастание жировой, мышечной, нервной или костной ткани; сосудистые мальформации (капиллярные, артериовенозные, лимфатические); эпидермальный невус; 2) наличие ≥ 1 из следующих симптомов — макродактилия, разрастание тканей конечностей, абдоминальной жировой

ткани, крупные лимфатические мальформации, гемимегалэнцефалия, диспластическая мегалэнцефалия, фокальная кортикальная дисплазия, эпидермальный невус.

Средний возраст больных составил 8 лет (2,5 месяцев — 29 лет). По возрасту на момент обследования были выделены следующие группы пациентов: младше 1 года (n=18), от 1 года до 10 лет (n=57) и старше 10 лет (n=41).

На основании характерных клинических признаков, включая гемигипертрофию и различные локализации лимфангиом, к группе синдромов избыточного роста тканей были отнесены 34 пациента. В исследование также включен 41 пациент с сосудистыми мальформациями, являющимися частью PIK3CA-ассоциированного спектра заболеваний. У 10 пациентов наблюдалось сочетание синдрома избыточного роста и сосудистых мальформаций. У 14 пациентов клиническая информация отсутствовала.

В исследование также вошли 17 пациентов с синдромами Клиппеля–Треноне (n=10), CLOVES (Congenital Lipomatous Overgrowth-Vascular malformation-Epidermal nevi-Skeletal anomalies) (n=4), гематогенной тромбофилией (n=1), системным васкулитом (n=1) и врожденной флебэктазией (n=1).

Гистологические материалы пациентов направлены врачами различных лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) России: Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина, Санкт-Петербургский государственный педиатрический

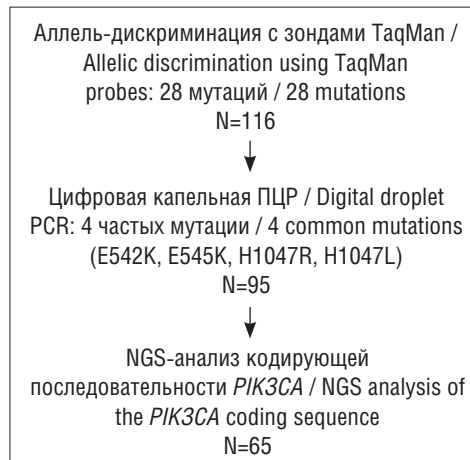


Рис. 1. Алгоритм молекулярно-генетической диагностики мутаций *PIK3CA* (рисунок создан на основании собственных данных авторов статьи)

Fig. 1. Algorithm for molecular genetic diagnostics of *PIK3CA* mutations (the figure was created based on the authors' own data)

медицинский университет (СПбГПМУ), НМИЦ им. В.А. Алмазова, Российская детская клиническая больница (РДКБ) им. Н.Н. Пирогова. Материалом для молекулярно-генетического исследования служили архивные блоки формалин-фиксированных тканей, резецированных в ходе хирургических операций. Выделение ДНК проводилось с помощью коммерческого набора QIAamp DSP DNA FFPE Tissue Kit

Таблица 1. Последовательности праймеров и TaqMan-зондов для аллель-дискриминации

Table 1. Sequences of primers and TaqMan probes for allele discrimination

Исследуемый участок/ Target region	Праймер/Primer TaqMan зонд/ TaqMan probes	Последовательность / Sequence
Экзон 2_1 / Exon 2_1	Прямой / Forward	5'-TCCGTGAGGCTACATTA-3'
	Обратный / Reverse	5'-GTTGCCTACTGGTTCAAT-3'
R88Q	Зонд «wt» / Probe «wt»	[FAM]CAAGACGACTTTGTGACC[BHQ1]
	Зонд «mut» / Probe «mut»	[HEX]ACAAGACAACCTTTGTGACC[BHQ1]
E81K	Зонд «mut» / Probe «mut»	[ROX]CAGAAAGGGAAAAATTTTTGAG[BHQ2]
Экзон 2_2/ Exon 2_2	Прямой / Forward	5'-TCGGCTTTTTCAACCC-3'
	Обратный / Reverse	5'-AGAAAGGGACAACAGTTAAG-3'
R108H	Зонд «wt» / Probe «wt»	[FAM]TAGGCAACCGTGAAGAAA[BHQ1]
	Зонд «mut» / Probe «mut»	[R6G]TAGGCAACCATGAAGAAAAG[BHQ1]
E110del	Зонд «mut» / Probe «mut»	[ROX]CAACCGTGAAAAGATCCTCA[BHQ2]
K111E	Зонд «mut» / Probe «mut»	[CY5]ACCGTGAAGAAGAGATCC[BHQ2]
K111del	Зонд «mut» / Probe «mut»	[CY5.5]CAACCGTGAAGAAATCCTCA[BHQ3]
Экзон 3/ Exon 3	Прямой / Forward	5'-GCTGTGTATGTAATAGAATGTT-3'
	Обратный / Reverse	5'-TTAACCATATCAAATTCACACAC-3'
G118D	Зонд «wt» / Probe «wt»	[FAM]TAAAGGTTTTGCTATCGGC[BHQ1]
	Зонд «mut» / Probe «mut»	[HEX]TAAAGATTTTGCTATCGGCA[BHQ1]
Экзон 5 / Exon 5	Прямой / Forward	5'-TATAAATAGTGAAGTCAAGATAAA-3'
	Обратный / Reverse	5'-ATCAGCATTTGACTTTACCT-3'

Окончание табл. 1 / Ending of the Table 1

Исследуемый участок/ Target region	Праймер/Primer TaqMan зонд/ TaqMan probes	Последовательность / Sequence
N345K	Зонд «wt» / Probe «wt»	[FAM]CCTACGTGAATGTAAATATTCG[BHQ1]
	Зонд «mut» / Probe «mut»	[HEX]CCTACGTGAAAGTAAATATTCG[BHQ1]
Экзон 7_1 / Exon 7_1	Прямой / Forward	5'-AGACTAGTGAATTTTTCTTTGT-3'
	Обратный / Reverse	5'-ACTGGCCAAAGATTCAAAG-3'
C420R	Зонд «wt» / Probe «wt»	[FAM]ACACTGTCCATTGGCA[BHQ1]
	Зонд «mut» / Probe «mut»	[HEX]ACACCGTCCATTGGC[BHQ1]
Экзон 7_2/ Exon 7_2	Прямой / Forward	5'-ACACTGTCCATTGGCA-3'
	Обратный / Reverse	5'-CCAGTAACACCAATAGGGT-3'
E453K	Зонд «wt» / Probe «wt»	[FAM]TCATGGATTAGAAGATTGCTG[BHQ1]
	Зонд «mut» / Probe «mut»	[HEX]TCATGGATTAAAAGATTGCTGA[BHQ1]
E453Q	Зонд «mut» / Probe «mut»	[ROX]TCATGGATTACAAGATTGCTG[BHQ2]
Экзон 10/ Exon 10	Прямой / Forward	5'-CTAGAGACAATGAATTAAGGGAA-3'
	Обратный / Reverse	5'-CATTTTAGCACTTACCTGTGAC-3'
E542K	Зонд «wt» / Probe «wt»	[FAM]TCCTCTCTCTGAAATCACTGAGC[BHQ1]
	Зонд «mut» / Probe «mut»	[HEX]TCCTCTCTCTAAAATCACTGAGCA[BHQ1]
E545K	Зонд «wt» / Probe «wt»	[FAM]CTGAAATCACTGAGCAGGAGAGAAA[BHQ1]
	Зонд «mut» / Probe «mut»	[HEX]CTGAAATCACTAAGCAGGAGAGAAA[BHQ1]
E545A	Зонд «mut» / Probe «mut»	[ROX]AAATCACTGCGCAGGAGAGAAAG[BHQ2]
E545G	Зонд «mut» / Probe «mut»	[CY5]TGAAATCACTGGGCAGGAGAGAAA[BHQ2]
E545D	Зонд «mut» / Probe «mut»	[CY5.5]TCTGAAATCACTGACCAGGAGA[BHQ3]
Q546K	Зонд «wt» / Probe «wt»	[FAM]AAATCACTGAGCAGGAGAGAAAGAT[BHQ1]
	Зонд «mut» / Probe «mut»	[HEX]TGAAATCACTGAGAAGGAGAGAAA[BHQ1]
Q546P	Зонд «mut» / Probe «mut»	[CY5]AAATCACTGAGCCGGAGAGAAAGAT[BHQ2]
Q546R	Зонд «mut» / Probe «mut»	[ROX]AAATCACTGAGCGGGAGAGAAAGAT[BHQ2]
Q546E	Зонд «mut» / Probe «mut»	[CY5.5]GAAATCACTGAGGAGGAGAGAAAG[BHQ3]
Экзон 13/ Exon 13	Прямой / Forward	5'-TCATTAACCTTAACGACATTCTC-3'
	Обратный / Reverse	5'-TGAAAAGAGTCTCAAACACAA-3'
E726K	Зонд «wt» / Probe «wt»	[FAM]AGAAGAAGGATGAAACACAAAA[BHQ1]
	Зонд «mut» / Probe «mut»	[HEX]AGAAGAAGGATAAAACACAAAAG[BHQ1]
Экзон 20/ Exon 20	Прямой / Forward	5'-TTGCATACATTCGAAAGACCC-3'
	Обратный / Reverse	5'-TGCTGTTTAATTGTGTGGAAGA-3'
H1047R	Зонд «wt» / Probe «wt»	[FAM]ATGCACATCATGGTGGCT[BHQ1]
	Зонд «mut» / Probe «mut»	[HEX]ATGCACGTCATGGTGGCT[BHQ1]
H1047L	Зонд «mut» / Probe «mut»	[ROX]ATGCACCTCATGGTGGCT[BHQ1]
M1043I	Зонд «wt» / Probe «wt»	[FAM]TCATGAAACAAATGAATGATGCA[BHQ1]
	Зонд «mut» / Probe «mut»	[HEX]TCATGAAACAAATTAATGATGCA[BHQ1]
M1043V	Зонд «mut» / Probe «mut»	[ROX]TCATGAAACAAGTGAATGATGCA[BHQ2]
N1044K	Зонд «mut» / Probe «mut»	[CY5]TCATGAAACAAATGAAAGATGCA[BHQ2]
N1044Y	Зонд «mut» / Probe «mut»	[CY5.5]TCATGAAACAAATGTATGATGCA[BHQ3]
G1049R	Зонд «wt» / Probe «wt»	[FAM]GCACATCATGGTGGCTGG[BHQ1]
	Зонд «mut» / Probe «mut»	[HEX]GCACATCATCGTGGCTGG[BHQ1]

Таблица создана на основании собственных данных авторов статьи / The table was created based on the authors' own data

Таблица 2. Последовательности праймеров и зондов**Table 2.** Sequences of primers and probes

Исследуемый участок/ Target region	Праймер / Primer TaqMan зонд / TaqMan probes	Последовательность / Sequence
Экзон 10/ Exon 10	Прямой / Forward	5'-CTAGAGACAATGAATTAAGGG-3'
	Обратный / Reverse	5'-CATTTTAGCACTTACCTGTGAC-3'
E542K	Зонд «wt» / Probe «wt»	[FAM]TCCTCTCTCT G AAATCACTGAG[BHQ1]
	Зонд «mut» / Probe «mut»	[HEX]TCCTCTCTCT A AAATCACTGAGC[BHQ1]
E545K	Зонд «wt» / Probe «wt»	[FAM]AAATCACT G AGCAGGAGAAAGA[BHQ1]
	Зонд «mut» / Probe «mut»	[HEX]TGAAATCACT A AGCAGGAGAAAGA[BHQ1]
Экзон 20/ Exon 20	Прямой / Forward	5'-GCATACATTCGAAAGACC-3'
	Обратный / Reverse	5'-GCTGTTTAATTGTGTGGAA-3'
H1047L	Зонд «wt» / Probe «wt»	[FAM]GATGCACATCATGGTGGC[BHQ1]
	Зонд «mut» / Probe «mut»	[HEX]TGATGCACCTTCATGGTGGC[BHQ1]
H1047R	Зонд «wt» / Probe «wt»	[FAM]GATGCACATCATGGTGGC[BHQ1]
	Зонд «mut» / Probe «mut»	[HEX]GATGCACGTCATGGTGGC[BHQ1]

Примечание: жирным шрифтом выделен заменяющийся нуклеотид.

Note: the replacement nucleotide is highlighted in bold.

Таблица создана на основании собственных данных авторов статьи / The table was created based on the authors' own data

(Qiagen). Алгоритм дальнейшей молекулярно-генетической диагностики мутаций *PIK3CA* у пациентов с PROS представлен на рисунке 1.

На первом этапе в качестве метода детекции мутаций была предложена аллель-дискриминация на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием TaqMan-проб, специфичных к 28 патогенным вариантам, расположенным в экзонах 2, 3, 5, 7, 8, 9 и 20 гена *PIK3CA* (табл. 1). В состав реакционной смеси (конечный объем 20 мкл) входили: 1х ПЦР буфер (Applied Biosystems GeneAmp, Thermo Fisher Scientific, Austin, TX), 3,5 ммоль $MgCl_2$, 200 мкмоль каждого из дезоксинуклеотидтрифосфатов (дАТФ, дЦТФ, дГТФ, дТТФ), 0,5 мкмоль прямого и обратного праймеров, по 0,5 мкмоль аллель-специфичных флуоресцентно-меченых зондов, 1МЕ Taq M-полимеразы Intifika («Алкор Био», г. Санкт-Петербург) и 1 мкл исследуемой ДНК. ПЦР-амплификация проводилась в течение 35 циклов.

С учетом того, что содержание мутантной ДНК в исследуемой ткани может быть очень незначительным, для точной диагностики требуется использование высокочувствительных методов. Для этого была разработана тест-система, основанная на применении цифровой капельной ПЦР (ddPCR). Для исследования были выбраны четыре миссенс-мутации *PIK3CA*, затрагивающие «горячие точки» мутагенеза: p.E542K и p.E545K в экзоне 10, а также p.H1047R и p.H1047L в экзоне 20.

Для выявления каждой из замен были разработаны праймеры и аллель-специфические флуоресцентно меченные TaqMan-пробы (табл. 2): один зонд комплементарен аллелю дикого типа, а второй — мутантному варианту.

Цифровая капельная ПЦР проводилась с помощью системы QX200™ (Bio-Rad). Исходный образец ДНК смешивался с ПЦР-реагентами и интеркалирующим красителем

или флуоресцентно меченными зондами, после чего смесь эмульгировалась с минеральным маслом и помещалась в термоциклер. После завершения ПЦР производилось измерение флуоресценции каждой индивидуальной реакции. Капли, в которых произошла амплификация редкого аллеля, демонстрировали флуоресцентный сигнал, соответствующий флуорофору мутантного зонда (HEX), а капли, содержащие аллель дикого типа, оценивались в другом спектральном диапазоне (канал FAM). Результаты анализировались с использованием встроенного программного обеспечения.

В случае негативного результата предыдущих этапов диагностики проводился анализ полной кодирующей последовательности гена *PIK3CA* (транскрипт NM_006218.4) методом таргетного высокопроизводительного секвенирования. Подготовка ДНК-библиотек осуществлялась по протоколу Кара HyperPlus Kit (Roche). Для мультиплексирования использовали уникальные двойные индексы. Обогащение по целевым последовательностям (экзонам, экзон-интронным границам и 5'- и 3'-нетранслируемым областям *PIK3CA*) проводили методом двойной гибридизации с кастомными биотинилированными зондами (НПК «Синтол», Россия). Готовые библиотеки секвенировали на приборе GenoLab M (GeneMind, Китай) с использованием проточной ячейки FCM по 150 циклов в обе стороны. Средняя глубина покрытия составляла 500X, с 99,9% оснований, прочитанных не менее 100 раз. Биоинформатическая обработка включала в себя формирование файлов FASTQ, оценку качества и выравнивание прочтений на геном hg19 с использованием алгоритма BWA. Картированные прочтения исследовались на наличие однонуклеотидных полиморфизмов и небольших инсерций/делеций с помощью инструмента HaploTypeCaller

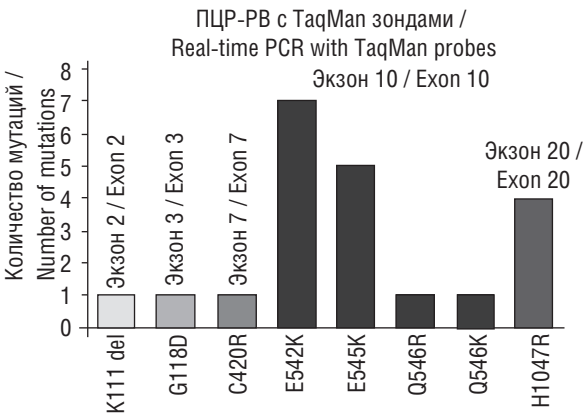


Рис. 2. Спектр мутаций, обнаруженных на этапе ПЦР-РВ с TaqMan зондами (рисунок создан на основании собственных данных авторов статьи)

Fig. 2. The spectrum of mutations detected at the stage of Real-time PCR with TaqMan probes (the figure was created based on the authors' own data)

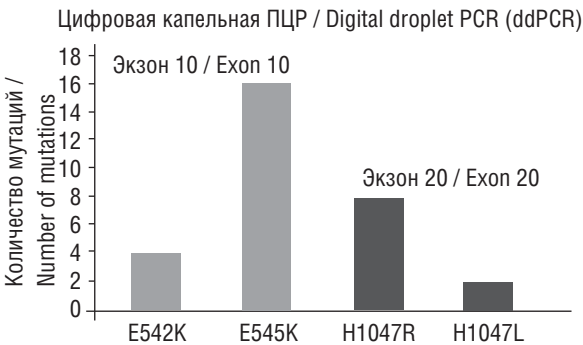


Рис. 3. Спектр мутаций, обнаруженных на этапе ddPCR (рисунок создан на основании собственных данных авторов статьи)

Fig. 3. The spectrum of mutations detected by ddPCR (the figure was created based on the authors' own data)

(GATK4). Для аннотации вариантов и оценки их патогенности использовали инструменты SnpEff, ClinVar, VarSome.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Применение комплекса методов (аллель-дискриминация с TaqMan зондами, цифровая капельная ПЦР, таргетное высокопроизводительное секвенирование) позволило выявить патогенные варианты *PIK3CA* в 56 случаях (48,3%). 46 мутаций (82,2%) представлены четырьмя наиболее распространенными миссенс-заменами (E542K, E545K, H1047R, H1047L).

Использование метода ПЦР-РВ с TaqMan зондами позволило выявить 21 патогенный вариант (рис. 2).

Большинство выявленных мутаций локализовано в 10-м экзоне. Помимо типичных замен (E542K, E545K) были выявлены редкие варианты мутаций — Q546R и Q546K. Кроме того, были обнаружены нечасто встречающиеся мутации во 2-, 3- и 7-м экзонах.

С помощью метода цифровой капельной ПЦР было дополнительно выявлено 30 мутаций (53,6%), причем более

Таблица 3. Спектр патогенных вариантов гена *PIK3CA*, выявленных различными методами

Table 3. The spectrum of pathogenic variants identified by various methods

Экзон / Exon	Мутация / Mutation	Количество / Number	Доля от всех выявленных мутаций / Percentage of all identified mutations
Аллель-дискриминация / Allelic discrimination			
2	K111del	1	21/56 (37,5%)
3	G118D	1	
7	C420R	1	
9	E542K	7	
	E545K	5	
	Q546K	1	
	Q546R	1	
20	H1047R	4	
Цифровая капельная ПЦР / Digital droplet PCR			
9	E542K	4	30/56 (53,6%)
	E545K	16	
20	H1047L	2	
	H1047R	8	
Таргетное секвенирование / Targeted sequencing			
2	G106V	1	5/56 (8,9%)
	N107T	1	
	E109K	1	
6	C378Y	1	
7	C420R	1	

Таблица создана на основании собственных данных авторов статьи / The table was created based on the authors' own data

половины из них представлены часто встречающейся миссенс-заменой E545K в 10-м экзоне (рис. 3).

Средний процент содержания мутантной ДНК в образцах составил 4,1% (0,13–40%).

Наконец, использование таргетного высокопроизводительного секвенирования позволило дополнительно выявить пять мутаций: G106V, N107T и E109K во 2-м экзоне, C378Y в 6-м экзоне и C420R в 7-м экзоне.

Спектр патогенных вариантов, выявленных различными методами, представлен в таблице 3.

Частота выявления мутаций в различных возрастных группах значимо не отличалась, составляя 55% (10/18) у пациентов в возрасте до 1 года, 45,6% (26/57) в группе пациентов 1–10 лет и 48,8% (20/41) среди больных старше 10 лет.

Данные о частоте мутаций у пациентов с разными клиническими фенотипами приведены в таблице 4. Мутации *PIK3CA* выявлены у трех из четырех больных с фенотипом синдрома CLOVES. В группе из 41 пациента с сосудистыми мальформациями 20 человек (48,8%) имели мутации

Таблица 4. Процент выявления мутаций для различных синдромов PROS**Table 4.** Percentage of mutation detection for various PROS syndromes

Клинический фенотип / Clinical phenotype	Доля пациентов с мутациями / Percentage of patients with mutations
Сосудистые мальформации / Vascular malformations	20/41 (48,8%)
Синдром избыточного роста / Overgrowth syndrome	17/34 (50%)
Синдром избыточного роста + сосудистые мальформации / Overgrowth syndrome+Vascular malformations	6/10 (60%)
Синдром Клиппеля–Треноне / Klippel–Treunay syndrome	6/10 (60%)
Синдром CLOVES (Congenital Lipomatous Overgrowth-Vascular malformation-Epidermal nevi-Skeletal anomalies) / CLOVES syndrome	3/4 (75%)
Гематогенная тромбофилия / Hematogenous thrombophilia	0/1
Системный васкулит / Systemic vasculitis	0/1
Врожденная флебэктазия / Congenital phlebectasia	0/1

Таблица создана на основании собственных данных авторов статьи /
The table was created based on the authors' own data

в гене *PIK3CA*. Высокая частота мутаций (50%) выявлена у пациентов с изолированным синдромом избыточного роста. Среди больных, у которых наблюдалось сочетание сосудистых мальформаций и синдрома избыточного роста, мутации были обнаружены в 6 из 10 случаев (60%).

Из 10 пациентов с синдромом Клиппеля–Треноне мутации были выявлены у 6 человек (60%). В то же время среди пациентов с такими клиническими диагнозами, как гематогенная тромбофилия, системный васкулит и врожденная флебэктазия, мутации в гене *PIK3CA* не были выявлены, что может указывать на другие патогенетические механизмы данных заболеваний.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном исследовании проведен комплексный анализ мутаций гена *PIK3CA* у 116 пациентов с клиническими проявлениями спектра PROS с применением трех взаимодополняющих методик — аллельной дискриминации, цифровой капельной ПЦР и таргетного высокопроизводительного секвенирования. Такой многоуровневый подход позволил выявить патогенные варианты в 48,3% случаев. Полученные результаты согласуются с данными других авторов, согласно которым частота выявления патогенных вариантов составила 46–52% при использовании комбинированных методов анализа [4]. Более высокая эффективность обнаружения мутаций (62–67% случаев) в работе P. Kuentz и соавт. [11], вероятно, связана с тем, что в упомянутом исследовании высокопроизводительное секвенирование

выполнялось с большей глубиной прочтений целевых регионов (1000X); кроме того, различия объясняются неоднородностью исследуемых когорт.

Наиболее часто встречающимися оказались миссенс-замены E542K, E545K, H1047R и H1047L, совокупно составляющие более 80% всех выявленных вариантов. Данные мутации локализованы в спиральном и киназном доменах белка p110α, что соответствует известным «горячим точкам» мутагенеза, описанным как при PROS, так и при онкологических заболеваниях [6, 8, 13]. Их функциональная значимость связана с усилением каталитической активности PI3K и гиперактивацией сигнального пути PI3K/AKT/mTOR, что приводит к повышению клеточной пролиферации, ангиогенезу и аномальному росту тканей [9, 16]. Преобладание данных замен в исследуемой когорте подтверждает ключевую роль этих доменов в патогенезе PROS и обосновывает целесообразность первичного скрининга наиболее частых мутаций.

Использование цифровой капельной ПЦР (ddPCR) позволило существенно повысить чувствительность анализа и выявить низкофракционные варианты, содержание которых в образцах составляло от 0,13 до 40%. Это особенно важно, учитывая мозаичную природу мутаций при PROS. По сравнению с аллель-специфической ПЦР метод ddPCR продемонстрировал более высокую эффективность (53,6% выявленных мутаций), что согласуется с наблюдениями G. Mirzaa и соавт., показавших преимущество высокочувствительных технологий при анализе мозаичных вариантов [13].

Применение таргетного высокопроизводительного секвенирования (NGS) позволило дополнительно идентифицировать пять редких замен (G106V, N107T, E109K, C378Y, C420R), не обнаруженных на предыдущих этапах анализа. Таким образом, включение NGS в завершающий этап алгоритма обеспечивает расширение диагностического охвата и возможность детекции нетипичных или новых вариантов [4, 11]. Однако высокая стоимость и трудоемкость делают NGS целесообразным лишь после исключения частых мутаций с помощью более доступных методов.

Анализ взаимосвязи между клиническими фенотипами и генетическими результатами показал, что частота выявления мутаций варьировала от 48,8% при сосудистых мальформациях до 75% при синдроме CLOVES. Более высокая доля положительных результатов при CLOVES- и Клиппель–Треноне-подобных фенотипах может отражать высокую вероятность поражения PI3K-зависимого сигнального пути в данных формах заболевания. Отсутствие мутаций у пациентов с васкулитом и врожденной флебэктазией указывает на генетическую гетерогенность этих состояний и подтверждает необходимость дифференциальной диагностики с другими наследственными и соматическими синдромами избыточного роста.

Интересным наблюдением является сходная частота мутаций во всех возрастных группах (45–55%), что подтверждает врожденный постзиготный характер мутаций. Этот факт согласуется с предположением о раннем

эмбриональном происхождении большинства случаев PROS [9, 13].

В совокупности результаты исследования демонстрируют, что предложенный пошаговый алгоритм молекулярной диагностики обеспечивает высокую точность при оптимальном соотношении затрат и диагностической информативности. Его применение позволяет повысить эффективность выявления мутаций PIK3CA по сравнению с использованием изолированных методов и может быть рекомендовано для внедрения в клиническую практику.

ВЫВОДЫ

1. В результате молекулярно-генетического анализа патоморфологических образцов 116 пациентов с клиническими проявлениями спектра PROS мутации в гене PIK3CA были выявлены у 56 больных (48,3%), что подтверждает высокую частоту вовлечения данного гена в патогенез синдромов избыточного роста.

2. Наиболее распространенными вариантами оказались миссенс-замены p.E542K, p.E545K, p.H1047R и p.H1047L, совокупно составляющие более 80% всех выявленных мутаций. Их локализация в спиральном и киназном доменах гена PIK3CA подтверждает ключевую роль данных областей в гиперактивации сигнального пути PI3K/AKT/mTOR.

3. Применение цифровой капельной ПЦР (ddPCR) позволило достоверно повысить чувствительность анализа и выявлять мутации при низком содержании мутантного аллеля (до 0,13%), что особенно важно при мозаичных формах PROS.

4. Включение таргетного высокопроизводительного секвенирования (NGS) в завершающий этап алгоритма диагностики позволило идентифицировать редкие варианты PIK3CA (G106V, N107T, E109K, C378Y, C420R), не определяемые другими методами.

5. Разработанный пошаговый алгоритм ДНК-диагностики, основанный на последовательном применении ПЦР с TaqMan-зондами, цифровой капельной ПЦР и таргетного секвенирования, обеспечивает высокую диагностическую эффективность при оптимальном соотношении затрат и информативности и может быть рекомендован для рутинного молекулярно-генетического тестирования пациентов с подозрением на PROS.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено с финансовой поддержкой компании «Новартис-Фарма».

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов или их законных представителей на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding. The study was carried out with financial support from "Novartis Pharma".

Consent for publication. The authors obtained written consent from patients or their legal representatives for the publication of medical data.

ЛИТЕРАТУРА

- Сагоян Г.Б., Жуков Н.В., Стрельников В.В., Хагуров Р.А., Сулейманова А.М., Мареева Ю.М. и др. Консенсус по диагностике и лечению PROS (спектр синдромов избыточного роста, ассоциированных с мутацией PIK3CA). *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГуО)*. 2023;10(2):117–130. <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2023-10-2-117-123>.
- Сагоян Г.Б., Клецкая И.С., Имянитов Е.Н., Мареева Ю.М., Жуков Н.В., Хагуров Р.А., Сулейманова А.М. Спектр синдромов избыточного роста, связанных с мутацией PIK3CA. Обзор литературы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГуО)*. 2022;9(1):29–44. <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2022-9-1-29-44>.
- Canaud G., Lopez Gutierrez J.C., Irvine A.D., Vabres P., Hansford J.R., Ankrah N. et al. Alpelisib for treatment of patients with PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Genet Med*. 2023;25(12):100969. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2023.100969>.
- Coubes C., Delobel B., Edery P., Chehadeh S.E., Francannet C., Geneviève D. et al. Molecular diagnosis of PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) in 162 patients and recommendations for genetic testing. *Genet Med*. 2017;19(9):989–997. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.220>.
- Fontelles G.G., Pastor J.P., Morello C.G. Alpelisib to treat CLOVES syndrome, a member of the PIK3CA-related overgrowth syndrome spectrum. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(8):3891–3895. <https://doi.org/10.1111/bcp.15270>.
- Gripp K.W., Baker L., Kandula V., Conard K., Scavina M., Napoli J.A. et al. Nephroblastomatosis or Wilms tumor in a fourth patient with a somatic PIK3CA mutation. *Am J Med Genet A*. 2016;170:2559–2569. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37758>.
- Hillmann P., Fabbro D. PI3K/mTOR pathway inhibition: opportunities in oncology and rare genetic diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5792. <https://doi.org/10.3390/ijms20225792>.

8. Kandoth C., McLellan M.D., Vandin F., Ye K., Niu B., Lu C. et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature*. 2013;502(7471):333–339. <https://doi.org/10.1038/nature12634>.
9. Keppler-Noreuil K.M., Parker V.E., Darling T.N., Martinez-Agosto J.A. Somatic overgrowth disorders of the PI3K/AKT/mTOR pathway & therapeutic strategies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2016;172(4):402–421. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31531>.
10. Keppler-Noreuil K.M., Rios J.J., Parker V.E.R., Semple R.K., Lindhurst M.J., Sapp J.C. et al. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(2):287–295. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36836>.
11. Kuentz P., St-Onge J., Duffourd Y., Courcet J.B., Carmignac V., Jouan T. et al. Genotypes and phenotypes heterogeneity in PIK3CA-related overgrowth spectrum and overlapping conditions: 150 novel patients and systematic review of 1007 patients with PIK3CA pathogenetic variants. *J Med Genet*. 2023 ;60(2):163–173. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2021-108093>.
12. Madsen R.R., Semple R.K. PIK3CA-related overgrowth: silver bullets from the cancer arsenal? *Trends Mol Med*. 2022;28(4):255–257. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.02.009>.
13. Mirzaa G., Timms A.E., Conti V., Boyle E.A., Girisha K.M., Martin B. et al. PIK3CA-associated developmental disorders exhibit distinct classes of mutations with variable expression and tissue distribution. *JCI Insight*. 2016;1(9):e87623. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.87623>.
14. Mirzaa G.M., Conway R.L., Gripp K.W., Lerman-Sagie T., Siegel D.H., de Vries L.S. et al. Megalencephaly-capillary malformation (MCAP) and megalencephaly-polydactyly-polymicrogyria-hydrocephalus (MPPH) syndromes: two closely related disorders of brain overgrowth and abnormal brain and body morphogenesis. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(2):269–291. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34402>.
15. Parker V.E.R., Keppler-Noreuil K.M., Faivre L., Luu M., Oden N.L., De Silva L., et al. Safety and efficacy of low-dose sirolimus in the PIK3CA-related overgrowth spectrum. *Genet Med*. 2019;21(5):1189–1198. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0297-9>.
16. Porta C., Paglino C., Mosca A. Targeting PI3K/Akt/mTOR signaling in cancer. *Front Oncol*. 2014;4:64. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00064>.
17. Sandbank S., Molho-Pessach V., Farkas A., Barzilai A., Greenberger S. Oral and topical sirolimus for vascular anomalies: a multicentre study and review. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(11):990–996. <https://doi.org/10.2340/00015555-3262>.
18. Vanhaesebroeck B., Stephens L., Hawkins P. PI3K signalling: the path to discovery and understanding. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(3):195–203. <https://doi.org/10.1038/nrm3290>.
19. Venot Q., Blanc T., Rabia S.H., Berteloot L., Ladraa S., Duong J.P. et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature*. 2018;558(7711):540–546. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0217-9>.

REFERENCES

1. Sagoyan G.B., Zhukov N.V., Strelnikov V.V., Khagurov R.A., Suleymanova A.M., Mareeva Yu.M. et al. Consensus on the diagnosis and treatment of PROS (PIK3CA-related overgrowth spectrum). Russian version. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2023;10(2):117–130. (In Russ.). <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2023-10-2-117-123>.
2. Sagoyan G.B., Kletskaia I.S., Imyaninov E.N., Mareeva Yu.M., Zhukov N.V., Khagurov R.A., Suleymanova A.M. A spectrum of overgrowth syndromes associated with the PIK3CA mutation. Literature review. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2022;9(1):29–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2022-9-1-29-44>.
3. Canaud G., Lopez Gutierrez J.C., Irvine A.D., Vabres P., Hansford J.R., Ankrah N. et al. Alpelisib for treatment of patients with PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Genet Med*. 2023;25(12):100969. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2023.100969>.
4. Coubes C., Delobel B., Ederly P., Chehadeh S.E., Francannet C., Geneviève D. et al. Molecular diagnosis of PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) in 162 patients and recommendations for genetic testing. *Genet Med*. 2017;19(9):989–997. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.220>.
5. Fontelles G.G., Pastor J.P., Moreillo C.G. Alpelisib to treat CLOVES syndrome, a member of the PIK3CA-related overgrowth syndrome spectrum. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(8):3891–3895. <https://doi.org/10.1111/bcp.15270>.
6. Gripp K.W., Baker L., Kandula V., Conard K., Scavina M., Napoli J.A. et al. Nephroblastomatosis or Wilms tumor in a fourth patient with a somatic PIK3CA mutation. *Am J Med Genet A*. 2016;170:2559–2569. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37758>.
7. Hillmann P., Fabbro D. PI3K/mTOR pathway inhibition: opportunities in oncology and rare genetic diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5792. <https://doi.org/10.3390/ijms20225792>.
8. Kandoth C., McLellan M.D., Vandin F., Ye K., Niu B., Lu C. et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature*. 2013;502(7471):333–339. <https://doi.org/10.1038/nature12634>.
9. Keppler-Noreuil K.M., Parker V.E., Darling T.N., Martinez-Agosto J.A. Somatic overgrowth disorders of the PI3K/AKT/mTOR pathway & therapeutic strategies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2016;172(4):402–421. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31531>.
10. Keppler-Noreuil K.M., Rios J.J., Parker V.E.R., Semple R.K., Lindhurst M.J., Sapp J.C. et al. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(2):287–295. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36836>.
11. Kuentz P., St-Onge J., Duffourd Y., Courcet J.B., Carmignac V., Jouan T. et al. Genotypes and phenotypes heterogeneity in PIK3CA-related overgrowth spectrum and overlapping conditions: 150 novel patients and systematic review of 1007 patients with

- PIK3CA pathogenetic variants. *J Med Genet.* 2023 ;60(2):163–173. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2021-108093>.
12. Madsen R.R., Semple R.K. PIK3CA-related overgrowth: silver bullets from the cancer arsenal? *Trends Mol Med.* 2022;28(4):255–257. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.02.009>.
 13. Mirzaa G., Timms A.E., Conti V., Boyle E.A., Girisha K.M., Martin B. et al. PIK3CA-associated developmental disorders exhibit distinct classes of mutations with variable expression and tissue distribution. *JCI Insight.* 2016;1(9):e87623. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.87623>.
 14. Mirzaa G.M., Conway R.L., Gripp K.W., Lerman-Sagie T., Siegel D.H., de Vries L.S. et al. Megalencephaly-capillary malformation (MCAP) and megalencephaly-polydactyly-polymicrogyria-hydrocephalus (MPPH) syndromes: two closely related disorders of brain overgrowth and abnormal brain and body morphogenesis. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(2):269–291. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34402>.
 15. Parker V.E.R., Keppler-Noreuil K.M., Faivre L., Luu M., Oden N.L., De Silva L., et al. Safety and efficacy of low-dose sirolimus in the PIK3CA-related overgrowth spectrum. *Genet Med.* 2019;21(5):1189–1198. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0297-9>.
 16. Porta C., Paglino C., Mosca A. Targeting PI3K/Akt/mTOR signaling in cancer. *Front Oncol.* 2014;4:64. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00064>.
 17. Sandbank S., Molho-Pessach V., Farkas A., Barzilai A., Greenberger S. Oral and topical sirolimus for vascular anomalies: a multicentre study and review. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(11):990–996. <https://doi.org/10.2340/00015555-3262>.
 18. Vanhaesebroeck B., Stephens L., Hawkins P. PI3K signalling: the path to discovery and understanding. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012;13(3):195–203. <https://doi.org/10.1038/nrm3290>.
 19. Venot Q., Blanc T., Rabia S.H., Berteloot L., Ladraa S., Duong J.P. et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature.* 2018;558(7711):540–546. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0217-9>.

ОБ АВТОРАХ

* **Юлия Сергеевна Жарнакова**, лаборант-исследователь, научная лаборатория молекулярной онкологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; адрес: Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0009-0002-9304-2148; eLibrary SPIN: 4106-1426; e-mail: JuliaZharnakova@yandex.ru

Александр Сергеевич Мартянов, аспирант, научная лаборатория молекулярной онкологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-7690-8328; eLibrary SPIN: 8627-6407; e-mail: aleksandr.martianov@mail.ru

Евгений Николаевич Суспицын, д-р мед. наук, доцент, кафедра медицинской генетики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия; старший научный сотрудник научной лаборатории молекулярной онкологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-9764-2090; eLibrary SPIN: 2362-6304; e-mail: suspitsin@hotmail.com

Анна Сергеевна Васильева, ординатор, кафедра медицинской генетики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0008-1784-4943; e-mail: avasileva@ngc.clinic

Анастасия Сергеевна Абузова, ординатор, кафедра медицинской генетики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0006-0170-6963; eLibrary SPIN: 4363-6666; e-mail: abuzova.a.s@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Yuliya S. Zharnakova**, Research Laboratory Assistant, Scientific Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; address: 68, Leningradskaia str., Saint Petersburg, Pesochny, 197758, Russia; ORCID: 0009-0002-9304-2148; eLibrary SPIN: 4106-1426; e-mail: JuliaZharnakova@yandex.ru

Aleksandr S. Martianov, Postgraduate Student, Scientific Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-7690-8328; eLibrary SPIN: 8627-6407; e-mail: aleksandr.martianov@mail.ru

Evgeny N. Suspitsin, MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Department of Medical Genetics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University Ministry, Saint Petersburg, Russia; Senior Researcher at the Research Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-9764-2090; eLibrary SPIN: 2362-6304; e-mail: suspitsin@hotmail.com

Anna S. Vasilyeva, Resident doctor, Department of Medical Genetics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University Ministry, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0008-1784-4943; e-mail: avasileva@ngc.clinic

Anastasia S. Abuzova, Resident doctor, Department of Medical Genetics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University Ministry, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0006-0170-6963; eLibrary SPIN: 4363-6666; e-mail: abuzova.a.s@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

Глеб Валентинович Кондратьев, ассистент, кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-1462-6907; eLibrary SPIN: 9092-3185; e-mail: spbgvk@mail.ru

Амина Магомедовна Сулейманова, ст. научн. сотрудник, Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Россия; ORCID: 0000-0002-5489-1879; eLibrary SPIN: 8535-1683; e-mail: aminasuleymanova313@yandex.ru

Гарик Барисович Сагоян, ст. научн. сотрудник, Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Россия; ORCID: 0000-0002-7846-3473; eLibrary SPIN: 6304-0159; e-mail: sagoyan-garik@mail.ru

Роман Вячеславович Гарбузов, д-р мед. наук, научный сотрудник, Научно-исследовательский институт хирургии детского возраста, Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; заведующий отделением, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, заведующий междисциплинарным центром реконструктивно-пластической и сосудистой хирургии, Российская детская клиническая больница, Москва, Россия; ORCID: 0000-0002-5287-7889; eLibrary SPIN: 7590-2400; e-mail: 9369025@mail.ru

Светлана Николаевна Алексахина, канд. биол. наук, ст. научн. сотрудник, научная лаборатория молекулярной онкологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2149-7728; eLibrary SPIN: 6898-4687; e-mail: aleksahina@niioncologii.ru

Евгений Наумович Имянитов, д-р мед. наук, профессор, заведующий, научный отдел биологии опухолевого роста, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия; заведующий кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-4529-7891; eLibrary SPIN: 1909-7323; e-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru

AUTHORS' INFO

Gleb V. Kondratiev, Assistant Professor, Department of Oncology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University Ministry, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-1462-6907; eLibrary SPIN: 9092-3185; e-mail: spbgvk@mail.ru

Amina M. Suleymanova, Senior Researcher, Oncology Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russia; ORCID: 0000-0002-5489-1879; eLibrary SPIN: 8535-1683; e-mail: aminasuleymanova313@yandex.ru

Garik B. Sagoyan, Senior Researcher, Oncology Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russia; ORCID: 0000-0002-7846-3473; eLibrary SPIN: 6304-0159; e-mail: sagoyan-garik@mail.ru

Roman V. Garbuzov, MD, PhD, Dr Med Sci, Researcher, Research Institute of Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Head of the Department, physician specializing in X-ray endovascular diagnostics and treatment, head of the interdisciplinary center for reconstructive plastic and vascular surgery, Moscow, Russia; ORCID: 0000-0002-5287-7889; eLibrary SPIN: 7590-2400; e-mail: 9369025@mail.ru

Svetlana N. Aleksakhina, PhD, Senior researcher, Scientific Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2149-7728; eLibrary SPIN: 6898-4687; e-mail: aleksahina@niioncologii.ru

Evgeny N. Imyanitov, MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Scientific Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia; Head of the Department of General and Molecular Medical Genetics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-4529-7891; eLibrary SPIN: 1909-7323; e-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru

* Автор, ответственный за переписку. / Corresponding author.

Эозинофильный гастрит у детей: современное состояние проблемы. Обзор литературных данных

Е.Л. Моисейкова, Е.А. Корниенко, С.Н. Дроздова, Е.А. Николаева

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Эозинофильный гастрит — редкое хроническое, иммуноопосредованное заболевание из группы эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний, рост которых отмечается в последнее десятилетие, в том числе и у детей. Эозинофильный гастрит характеризуется неспецифическими симптомами поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта и эозинофильной инфильтрацией стенки желудка на различную глубину. Распространенность эозинофильного гастрита у детей оценивается на уровне 7,1–17,6 на 100 000, с максимальной частотой в возрасте 5 лет. В патогенезе ключевую роль играет Th2-опосредованное воспаление, индуцируемое пищевыми аллергенами, что подтверждается высокой коморбидностью с атопией и эффективностью элиминационных диет. Клиническая картина варьирует от диспепсических симптомов при поражении слизистой оболочки до признаков пилоростеноза при инфильтрации мышечного слоя. Диагностика основана на гистологическом исследовании множественных биоптатов (не менее 4 из тела и антрального отдела). Согласно консенсусу 2024 г., диагностическим порогом для желудка является наличие ≥ 30 эозинофилов в поле зрения при большом увеличении. Эндоскопическая картина часто неспецифична, а нормальная на вид слизистая оболочка не исключает диагноз и требует биопсии даже из неизмененных участков. В терапии первой линии у детей раннего возраста рассматриваются элементные или эмпирические элиминационные диеты. Для индукции и поддержания ремиссии применяются топические (будесонид) или системные кортикостероиды. Перспективным направлением является использование биологической терапии, в частности дупилумаба (моноклональные антитела к рецептору IL-4 α), эффективность которого при сочетанных формах эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний показана в ряде исследований, однако его роль при изолированном эозинофильном гастрите требует уточнения в рандомизированных контролируемых испытаниях. Поскольку эозинофильный гастрит является редким заболеванием, не имеет патогномичных клинических симптомов и эндоскопических изменений, на сегодняшний день отсутствуют единые стандарты диагностики, дифференциальной диагностики, лечения и динамического наблюдения за больными. В настоящее время подход к ведению таких пациентов индивидуальный, с учетом тяжести состояния, которая определяется по совокупности данных. На основе анализа современных литературных источников в статье представлены данные о распространенности, патогенезе, основных клинических проявлениях, лабораторных, эндоскопических и гистологических изменениях, подходах к терапии.

Ключевые слова: эозинофильный гастрит, эозинофилия, анемия, гипоальбуминемия, эозинофильная инфильтрация, элиминационная диета, топические стероиды, системные стероиды

Как цитировать

Моисейкова Е.Л., Корниенко Е.А., Дроздова С.Н., Николаева Е.А. Эозинофильный гастрит у детей: современное состояние проблемы. Обзор литературных данных. *Педиатр.* 2026;17(1):64–73. <https://doi.org/10.56871/PED.2026.69.52.007>.

Eosinophilic gastritis in children: current state of the problem. A review of the literature

Ekaterina L. Moiseikova, Elena A. Kornienko, Svetlana N. Drozdova, Evdokia A. Nikolaeva

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

ABSTRACT

Eosinophilic gastritis is a rare chronic, immune-mediated disorder belonging to the group of eosinophilic gastrointestinal diseases, whose incidence has increased over the past decade, including in children. Eosinophilic gastritis is characterized by nonspecific symptoms of upper gastrointestinal tract involvement and eosinophilic infiltration of the gastric wall at varying depths. The prevalence of eosinophilic gastritis in children is estimated at 7.1–17.6 per 100,000, with a peak incidence at age 5 years. Th2-mediated inflammation induced by food allergens plays a key role in its pathogenesis, as evidenced by its high comorbidity with atopy and the effectiveness of elimination diets. The clinical presentation varies from dyspeptic symptoms with mucosal involvement to signs of pyloric stenosis with muscularis infiltration. Diagnosis is based on histological examination of multiple biopsies (at least four from the corpus and antrum). According to the 2024 consensus, the diagnostic threshold for gastric ulceration is the presence of ≥ 30 eosinophils per high-power field. Endoscopic findings are often nonspecific, and normal-appearing mucosa does not exclude the diagnosis and requires biopsy even from intact areas. Elemental or empirical elimination diets are considered first-line treatment for young children. Topical (budesonide) or systemic corticosteroids are used to induce and maintain remission. A promising approach is the use of biological therapy, particularly dupilumab (a monoclonal antibody to the IL-4 α receptor). Its efficacy in combined forms of eosinophilic gastritis has been demonstrated in several studies. However, its role in isolated eosinophilic gastritis requires clarification in randomized controlled trials. Since eosinophilic gastritis is a rare disease with no pathognomonic clinical symptoms or endoscopic changes, there are currently no uniform standards for diagnosis, differential diagnosis, treatment, or follow-up. Currently, the approach to managing such patients is individualized, taking into account the severity of the condition, which is determined based on a combination of data. Based on an analysis of current literature, this article presents data on the prevalence, pathogenesis, main clinical manifestations, laboratory, endoscopic, and histological changes, and treatment approaches.

Keywords: eosinophilic gastritis, eosinophilia, anemia, hypoalbuminemia, eosinophilic infiltration, elimination diet, topical steroids, systemic steroids

To cite this article

Moiseikova E.L., Kornienko E.A., Drozdova S.N., Nikolaeva E.A. Eosinophilic gastritis in children: current state of the problem. A review of the literature. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2026;17(1):64–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/PED.2026.69.52.007>.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие отмечается рост эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний (ЭГИЗ) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе и у детей. Это группа хронических иммуноопосредованных заболеваний ЖКТ, которые характеризуются неспецифическими гастроинтестинальными симптомами и эозинофильной инфильтрацией различных отделов ЖКТ на различную глубину, что приводит в процессе прогрессирования к развитию структурных изменений, известных как феномен ремоделирования. В основе данного феномена лежит гипертрофия гладких мышц, субэпителиальное отложение коллагена с развитием фиброза, что в итоге приводит к сужению просвета полого органа, формированию стриктур и стенозов. ЭГИЗ могут манифестировать в любом возрасте, включая ранний детский, а также иметь одновременно сочетанную локализацию, затрагивая два отдела ЖКТ и более. По мере течения заболевания возможно вовлечение новых отделов ЖКТ. Необходимым условием для установления диагноза ЭГИЗ, помимо наличия клинической симптоматики и патологической эозинофильной инфильтрации стенки органа при гистологическом исследовании биоптатов, является исключение других возможных причин тканевой эозинофилии.

ТЕРМИНОЛОГИЯ

Согласно опубликованным в феврале 2022 г. Международным согласительным рекомендациям по номенклатуре ЭГИЗ, они включают в себя поражения пищевода (эозинофильный эзофагит, ЭоЭ) и ЭГИЗ без эозинофильного эзофагита, к которым относится эозинофильный гастрит (ЭоГ), эозинофильный энтерит (ЭоН) с уточнением отдела тонкой кишки с подтвержденным эозинофильным воспалением — эозинофильный дуоденит (ЭоД), эозинофильный еунит (ЭоЕ), эозинофильный илеит (ЭоИ) и эозинофильный колит (ЭоК) [9]. При сочетанном эозинофильном поражении желудка и различных отделов кишки рекомендуется использовать трактовку согласно топическому принципу, например эозинофильный гастрит и энтерит, эозинофильный гастрит и колит, эозинофильный дуоденит и колит. Однако консенсус не достигнут в отношении ЭГИЗ без эзофагита в сочетании с эозинофильным эзофагитом. Наиболее оптимальным представляется в качестве основного диагноза указывать локализацию вовлеченного органа или органов с преобладающей эозинофильной инфильтрацией и обуславливающего клиническую симптоматику заболевания.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В группе ЭГИЗ наиболее частым поражением является ЭоЭ. Известны и хорошо изучены патогенез и клинические проявления, разработаны критерии диагностики и тактика ведения пациентов, что отражено в соответствующих российских и международных протоколах [3, 6]. Однако до настоящего времени отсутствуют рекомендательные документы по диагностике и тактике ведения пациентов с ЭГИЗ без ЭоЭ. Низкая распространенность и отсутствие

глобальных метаанализов затрудняют понимание вопросов эпидемиологии, а ограниченное количество систематических обзоров и плацебо-контролируемых клинических исследований не позволяет сформировать единые стандарты диагностики, дифференциальной диагностики, лечения и динамического наблюдения больных ЭГИЗ без ЭоЭ. Все вышеперечисленное может приводить к диагностическим ошибкам и задержке сроков установления правильного диагноза до двух лет и более [31]. Ведение этой группы пациентов преимущественно основывается на эмпирическом подходе с учетом основных патогенетических механизмов развития заболевания, личном опыте, а также анализе литературных данных с описанием клинических случаев данной патологии.

Эозинофильный гастрит (ЭоГ) как самостоятельная нозологическая форма ЭГИЗ в последние годы также чаще диагностируется у детей. Распространенность ЭоГ составляет 6,3:100 000 человек, а ЭоГ в сочетании с ЭоН — 4:100 000. При этом отмечено преобладание ЭоГ среди женщин и увеличение распространенности с возрастом. Так, самая высокая распространенность выявлена в возрастной когорте 60–64 года [12]. Результаты 10-летнего наблюдения 373 пациентов с ЭГИЗ без ЭоЭ, среди которых было 317 детей, показали, что ЭоГ чаще был диагностирован у детей с частотой 7,1:100 000 человек. При этом наибольшая распространенность отмечалась у детей до 5 лет (16,7:100 000 у девочек и 17,6:100 000 у мальчиков) [23]. Многоочаговое эозинофильное воспаление, затрагивающее два органа или более, чаще встречается в детском возрасте, чем у взрослых (68% у детей и 37% у взрослых) [23].

ПАТОГЕНЕЗ

В патогенезе первичного ЭоГ, как и других форм ЭГИЗ, ведущую роль играют генетические факторы и сенсибилизация к пищевым аллергенам. ЭоГ рассматривается как форма пищевой аллергии со смешанным механизмом развития аллергического воспаления. Так, коморбидность с другими аллергическими заболеваниями или наличие пищевой сенсибилизации в анамнезе, выявление сенсибилизации к двум или более пищевым либо сочетанию пищевых и респираторных аллергенов, а также эффективность элиминационных диет, свойственны большинству пациентов с ЭГИЗ, в том числе и с ЭоГ. Сопутствующие аллергические заболевания зарегистрированы у 30,5% пациентов с ЭоГ с преобладанием в возрасте до 19 лет, у которых они присутствовали в 58,9% [12]. По другим данным, наличие атопических заболеваний выявлено у 50% пациентов с ЭоГ и ЭоД [29]. Клиническая ремиссия на фоне элиминации основных пищевых аллергенов (молоко, яйцо, пшеница, соя, орехи, рыба и морепродукты) отмечалась у 82% детей с ЭоГ, а гистологическая — у 78% [14].

Поиск генетических маркеров ЭоГ показал существенные генетические отличия у пациентов с ЭоГ от пациентов с другими заболеваниями желудка (рак желудка, *Helicobacter pylori*-ассоциированный гастрит) [19]. Выявлена экспрессия

ряда генов у пациентов с ЭОГ антрального отдела желудка как потенциальных биомаркеров заболевания [32].

Пищевые аллергены распознаются антиген-презентирующими клетками с последующей презентацией Т-лимфоцитам и активацией Т-хелперов 2-го типа (Th2), высвобождением цитокинов IL-4, IL-5, IL-13 и гиперэкспрессией эотаксина-3 клетками эпителия слизистой оболочки с последующей стимуляцией пролиферации эозинофилов в костном мозге, выходом их в периферический кровоток и увеличением продолжительности их жизни. Гиперпродукция эотаксина-3 вызывает хемоаттракцию эозинофилов в слизистую оболочку желудка с последующей дегрануляцией и высвобождением большого количества биологически активных субстанций, таких как ферменты (эозинофильная пероксидаза, эозинофильная коллагеназа), токсичные белки (основной белок, эозинофильный катионный белок, эозинофильный нейротоксин), цитокины (IL-3, IL-5, GM-CSF), хемокины (CXCL8), лейкотриены (C4, D4, E4), липидные медиаторы (тромбоцитарный активирующий фактор) [4]. Высвобождение цитотоксических веществ приводит к повреждению тканей и нарушению барьерной функции эпителия, а в дальнейшем — к вовлечению в процесс фибробластов и эндотелиоцитов с развитием гиперплазии базального слоя эпителия и гладкомышечных клеток, активации фиброгенеза и ангиогенеза в подслизистом слое, итогом которых является потеря эластичности мышечной ткани и формирование стриктур [2].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Клинические проявления ЭОГ неспецифичны и зависят от глубины поражения. В большинстве случаев эозинофильное воспаление ограничивается слизистой оболочкой желудка, и ведущими симптомами являются эпигастральная и/или за грудиной боль, тяжесть, чувство раннего насыщения, тошнота, рецидивирующие эпизоды рвот, реже симптомы желудочного кровотечения (при формировании язвенных дефектов). При вовлечении мышечного слоя вследствие интенсивной эозинофильной инфильтрации происходит утолщение стенки органа и нарушение его двигательной функции, что клинически проявляется резкими схваткообразными болями в эпигастрии, рвотой застойным желудочным содержимым, формированием пилоростеноза [14, 21]. Поражение серозной оболочки редко наблюдается при ЭОГ и, как правило, бывает лишь при сочетанном поражении желудка и кишечника. Проявляется серозный подтип эозинофильным асцитом с возможным развитием перитонита, а также симптомами поражения слизистой и мышечной оболочки [16].

Лабораторные изменения характеризуются периферической эозинофилией, гипопроотеинемией, гипоальбуминемией и железодефицитной анемией. Анемия развивается вследствие нарушения всасывания железа или скрытого желудочно-кишечного кровотечения и, как правило, рефрактерна к терапии препаратами железа. Эозинофилия в

крови выявляется у большинства пациентов с atopическим анамнезом и только у 30% пациентов, не имеющих atopических заболеваний [8]. По нашим наблюдениям, у большинства пациентов эозинофилия составляет от 15 до 30%. Выявлена также прямая корреляция выраженности периферической эозинофилии с тяжестью течения заболевания и плотностью эозинофильной инфильтрации в слизистой оболочке желудка (СОЖ) [18]. Однако в настоящее время не получено убедительных данных в пользу чувствительности и специфичности данного показателя как маркера заболевания или показателя активности тканевого воспаления [19]. При наличии эрозивно-язвенных изменений может выявляться положительная реакция на скрытую кровь в кале.

Эндоскопическая картина ЭОГ неспецифична, однако, по имеющимся литературным и собственным данным, изменения характеризуются отеком и эритемой слизистой оболочки, наличием геморрагий и/или эрозий, чаще множественных, язвенных дефектов, локализующихся преимущественно в пилороантральном отделе, а также нодулярностью, зернистостью слизистой оболочки, утолщением складок тела желудка, наличием единичных или множественных воспалительных полипов, расположенных в виде цепочки, напоминающей «бамбуковое соединение» (“bamboo joint-like appearance”). Возможно формирование пилоростеноза.

В ряде работ также можно встретить данные о наличии неизменной слизистой оболочки при ЭОГ. Так, из 142 пациентов с ЭОГ неизменная слизистая оболочка желудка отмечена в 62% случаев, тогда как эритема — в 24%, эрозии и язвы — в 8%, нодулярность — в 8%, рыхлость слизистой оболочки — в 6% [24]. Отмечено также, что нормальный вид слизистой оболочки желудка при ЭОГ чаще отмечается у детей (60%), тогда как у взрослых только в 22% [17]. Следовательно, с целью более точной диагностики у пациентов с анамнезом и симптомами, указывающими на вероятное наличие ЭОГ, даже в случае неизменной слизистой оболочки желудка, необходима множественная биопсия из тела и антрального отдела желудка, взятая из измененных и неизмененных участков (минимум 4 биоптата из тела и антрального отдела желудка). Для исключения вовлечения других локализаций рекомендована также биопсия из пищевода и двенадцатиперстной кишки [19].

Гистология. Поскольку основным критерием диагностики ЭГИЗ является гистологическое обнаружение эозинофильного воспаления в слизистой оболочке или других слоях ЖКТ, вопрос о пороговом количестве эозинофилов, выше которого диагноз ЭГИЗ может считаться подтвержденным, является принципиально важным. В норме в слизистой оболочке фундального отдела единичные (1–2 в поле зрения) эозинофилы расположены в собственной пластинке между железами, в антральном отделе — между железами и в базальных слоях, выполняя физиологические функции, преимущественно регенерации. Межэпителиально эозинофилы в норме не определяются [15]. До недавнего времени количественный порог эозинофилов для установления диагноза ЭГИЗ оставался предметом дискуссий [1]. В настоящее

Таблица 1. Пиковые пороговые количественные значения эозинофилов для диагностики эозинофильного гастрита у детей [20]**Table 1.** Peak threshold quantitative values of eosinophils for the diagnosis of eosinophilic gastritis in children [20]

Отдел желудочно-кишечного тракта / Section of the gastrointestinal tract	Пиковые пороговые значения эозинофилов в поле зрения при большом увеличении / Peak eosinophil counts in high-resolution imaging fields	Пиковые пороговые значения эозинофилов при цифровом анализе / Peak eosinophil counts in digital analysis (eos/mm ²)
Желудок / Stomach	≥30	≥110
Двенадцатиперстная кишка / Duodenum	≥50	≥185
Терминальный отдел подвздошной кишки / Terminal ileum	≥60	≥220
Слепая и восходящая ободочная кишка / Cecum and ascending colon	≥110	≥370
Поперечная и нисходящая ободочная киш- ка / Transverse and descending colon	≥80	≥300
Прямая и сигмовидная кишка / Rectum and sigmoid colon	≥60	≥220

время гистологические критерии ЭГИЗ, в том числе и ЭоГ, определены и опубликованы в совместном обзоре ESBHAN/NASPGHAN по детскому возрасту (табл. 1) [20]. Диагноз ЭоГ устанавливается при наличии ≥30 эозинофилов в поле зрения при большом увеличении. При использовании цифрового анализа предметных стекол рекомендовано считать диагностическим ≥110 эозинофилов на мм².

Помимо превышающего порог количества эозинофилов к признакам ЭоГ также относятся эозинофильные скопления в поверхностных слоях расширенной собственной пластинки, обеднение эпителиальных клеток муцином и фовеолярная гиперплазия, увеличение количества межэпителиальных эозинофилов, дегрануляция эозинофилов, эозинофильные криптиты и/или абсцессы, обнаружение эозинофилов в подслизистой и мышечной оболочке, а также признаки хронического процесса, такие как фиброз собственной пластинки, гиперплазия гладких мышц [23]. Анализ биоптатов СОЖ 40 детей в возрасте 8–16 лет с ЭоГ показал нарушение рельефа слизистой оболочки, очаговую десквамацию эпителия, периваскулярный отек, эрозии, кровоизлияния, микротромбозы, очаги деструкции желез в собственной пластинке, фиброз и пролиферацию фибробластов в базальных и поверхностных отделах собственной пластинки [30]. Дополнительными критериями при наличии эозинофильной инфильтрации являются признаки хронического воспаления, такие как атрофия, фиброз и гиперплазия гладких мышц собственной пластинки слизистой оболочки желудка.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика ЭоГ чаще всего проводится с *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастритом, болезнью Крона с поражением желудка, гиперэозинофильным синдромом и системными заболеваниями соединительной ткани [21]. В некоторых случаях следует исключать вирусные и паразитарные инвазии, аутоиммунный гастрит, инвазивную аденокарциному [19].

ЛЕЧЕНИЕ

Единый алгоритм терапии ЭоГ на сегодняшний день отсутствует. Тем не менее основными целями терапии являются достижение клинической и гистологической ремиссии, поддержание нормальных показателей роста и развития, профилактика осложнений.

В качестве основных стратегий рассматривается элиминационная диета, использование ингибиторов протонной помпы (ИПП), топических и системных кортикостероидов. При выборе индивидуальной лечебной тактики необходимо учитывать тяжесть заболевания (клиническую картину, выраженность анемии и гипопротеинемии), наличие сочетанного эозинофильного поражения, осложнений (желудочное кровотечение, пилоростеноз), а также сопутствующие заболевания и нутритивный статус пациента. Решение о назначении конкретного препарата, длительности и дозах индукционного курса, а также о дозах и длительности поддерживающей терапии, сроках гистологического контроля эффективности терапии принимается индивидуально. В случае прекращения медикаментозного лечения необходим обязательный динамический эндоскопический и гистологический контроль. Вопрос о коррекции терапии в случае рецидива симптомов также возможен только после проведения морфологического подтверждения обострения эозинофильного воспаления [19].

Элиминационная диета является терапией первой линии и включает назначение высокогидролизированных или аминокислотных смесей и эмпирическую элиминацию 4 или 6 наиболее распространенных пищевых аллергенов, таких как молоко, яйца, соя, пшеница, орехи, рыба, морепродукты. Особенно эффективна диетотерапия у детей раннего возраста, обычно она позволяет достигнуть клинико-гистологической ремиссии даже без лекарственной терапии [26]. Показана высокая эффективность элиминационных диет у 17 детей с ЭоГ, которые получали элементную или эмпирическую диету. Клиническое улучшение отмечено у 82%, а гистологическое — у 78% детей [14]. Однако невысокая

приверженность к длительному соблюдению диеты, особенно у подростков, требует дополнительного назначения медикаментозной терапии.

Системные или топические кортикостероиды являются препаратами выбора для индукции ремиссии у пациентов с ЭоГ. В литературе описаны случаи эффективного использования преднизолона у детей раннего возраста с ЭоГ с признаками пилоростеноза и сопутствующей энтеропатией с потерей белка [13, 28]. Системные стероиды способствуют быстрому наступлению клинической и гистологической ремиссии у большинства больных, однако существуют проблемы при их использовании. С одной стороны, это развитие гормонорезистентности, с другой стороны — быстрое развитие рецидива заболевания после отмены препарата, что может потребовать длительной поддерживающей терапии. Средняя доза преднизолона составляет 0,5–1 мг/кг в сутки (не более 40 мг) в течение двух недель с последующим снижением и отменой или переходом на поддерживающую дозу 2,5–5 мг. Длительность курса поддерживающей терапии определяется индивидуально. Среди топических кортикостероидов для индукции терапии и поддержания ремиссии используется будесонид в виде кишечнорастворимой формы (буденофальк). Высокая местная стероидная активность и низкая биодоступность препарата позволяет минимизировать системные побочные эффекты. Для лечения ЭоГ таблетку или гранулы буденофалька измельчают, перемешивают необходимое количество с водой или фруктовым пюре и принимают, исключая в течение часа прием пищи или жидкости. Ввиду отсутствия рекомендаций о дозах, режиме и длительности приема препарата при ЭоГ используется стандартная схема, как в случае терапии воспалительных заболеваний кишечника. Средняя суточная доза составляет 9 мг (3 мг 3 раза в день) с последующим снижением до 6 мг и далее до 3 мг с возможностью использования препарата в данной дозе в течение длительного времени. В клиническом исследовании, проведенном в 2019 г., для лечения детей с эозинофильным гастритом и энтеритом младше 1 года использовали дозы буденофалька 1 мг 2 раза в день, детям 1–7 лет — 1 мг 3 раза в день, детям 7–12 лет — 2 мг 3 раза в день в виде вязкой формы с раскрытием капсул. При этом эффективность комбинации диеты и будесонида была сопоставима с эффективностью преднизолона [11].

При наличии эрозивно-язвенных поражений желудка у пациентов с ЭоГ показано назначение ИПП в стандартных дозах из расчета по омепразолу 1 мг/кг в сутки в течение четырех недель [20].

Среди биологических препаратов дупилумаб является единственным лекарственным средством, официально рекомендованным для лечения ЭоЭ с возраста 1 года, в том числе в Российской Федерации [3]. Дупилумаб представляет собой человеческие моноклональные антитела к субъединице альфа рецептора IL-4R α , селективно блокирующие сигнальные пути IL-4 и IL-13, в связи с чем может быть эффективным у пациентов с рефрактерным течением

эозинофильного гастрита и множественными атопическими заболеваниями [5].

Показана эффективность дупилумаба в достижении ремиссии у 12 взрослых пациентов (средний возраст 37,1 год) с ЭоГ, ЭоД или их сочетанием. Так, пиковое значение эозинофилов у пациентов с ЭоГ снизилось с 80,5 до 7,5, а при ЭоД — с 39 до 16 [29]. В данном сообщении у всех пациентов наблюдался ЭоЭ в стадии гистологической ремиссии на фоне приема дупилумаба. Авторы делают заключение о возможной эффективности препарата у пациентов с сочетанным вариантом ЭГИЗ. Однако остается неясным вопрос об эффективности препарата при изолированном ЭоГ, поскольку не исключается возможность спонтанной ремиссии, что требует проведения плацебо-контролируемых исследований. Описана эффективность дупилумаба у пациентов с ЭоГ и бронхиальной астмой [27]. Использование дупилумаба у 4 взрослых пациентов с множественной локализацией эозинофильного воспаления (двойной — ЭоЭ+ЭоГ, тройной — ЭоЭ+ЭоГ+ЭоН, четверной — ЭоЭ+ЭоН+ЭоК) способствовало достижению и поддержанию ремиссии в течение 12–18 месяцев после начала индукции препаратом [25]. Описаны клинические случаи успешного использования дупилумаба у 3 детей с рефрактерным к терапии сочетанным ЭГИЗ (у одного ребенка ЭоЭ, ЭоГ и ЭоД, у второго ребенка — ЭоЭ, ЭоГ, ЭоД и ЭоЕ, у третьего ребенка — ЭоЭ и ЭоЕ) и сопутствующими тяжелыми атопическими заболеваниями. У всех детей гистологическая ремиссия достигнута во всех пораженных участках ЖКТ, кроме тощей кишки у второго пациента [22]. В настоящее время проводится вторая фаза клинических исследований дупилумаба при ЭоГ и сочетании ЭоГ и ЭоД у детей старше 12 лет [7, 10]. Таким образом, дупилумаб может рассматриваться как потенциально перспективный препарат для лечения ЭоГ у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эозинофильный гастрит на сегодняшний день остается сложной и недостаточно изученной формой эозинофильных заболеваний желудочно-кишечного тракта. В настоящее время разработана номенклатура эозинофильных заболеваний ЖКТ, определены и приняты гистологические диагностические критерии количественного содержания эозинофилов в тканях желудка. Трудности диагностики ЭГИЗ обусловлены, прежде всего, неспецифичностью и вариабельностью клинической картины, а также высокой частотой сочетанного поражения разных отделов ЖКТ. Вопросы лечебной тактики на сегодняшний день остаются нерешенными, отсутствует единый алгоритм выбора терапии, недостаточно данных о возможности использования биологических препаратов, длительности поддерживающей терапии, сроках эндоскопического и гистологического контроля. Основой лечебной стратегии является эмпирический и индивидуальный подход, определяемый тяжестью поражения, сочетанной патологией и наличием осложнений. Многочисленные вопросы требуют дальнейшего изучения

этой проблемы с целью формирования единого подхода к диагностике, лечению, динамическому контролю, что будет способствовать совершенствованию медицинской помощи этой категории больных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в концепцию исследования, сбор, анализ, интерпретацию данных для работы, составление и пересмотр статьи, окончательное утверждение версии для публикации и соглашаются нести ответственность за все аспекты исследования

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бережная И.В., Гончарова Л.В., Майкова И.Д. и др. Эозинофильный гастрит у ребенка. Как заподозрить? Критерии диагностики. *Доктор.Ру.* 2022;21(7):45–51. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-7-45-51>.
2. Кайбышева В.О., Щелоченков С.В., Щелоченкова Т.Д. и др. Эозинофильный гастрит, энтерит, колит — малоизученные варианты группы эозинофильных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Обзор литературы. *Доказательная гастроэнтерология.* 2025; 14(2):50–67. <https://doi.org/10.17116/dokgastro20251402150>.
3. Кайбышева В.О., Драпкина О.М., Бернс С.А. и др. Диагностика и лечение эозинофильного эзофагита. Методические рекомендации. М.; 2024.
4. Корниенко Е.А., Моисейкова Е.Л., Лобода Т.Б. и др. Эозинофильный колит: современные представления и дифференциальный диагноз. *Вопросы детской диетологии.* 2021;19(6):55–67. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-6-55-67>.
5. Курбачева О.М., Дынева М.Е., Ильина Н.И. Дупилумаб: основные аспекты применения при Т2-опосредованных заболеваниях. *Медицинский совет.* 2021;16(1):186–196. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-186-196>.
6. Эозинофильный эзофагит. Клинические рекомендации. М.: 2022.
7. A Trial to Learn if Dupilumab is Safe for and Helps Adult and Adolescent Participants With Eosinophilic Gastritis with or Without Eosinophilic Duodenitis (ENGAGE). Accessed February 26, 2025.
8. Caldwell J.M., Collins M.H., Stucke E.M., Putnam P.E., Franciosi J.P., Kushner J.P. et al. Histologic eosinophilic gastritis is a systemic disorder associated with blood and extragastric eosinophilia, TH2 immunity, and a unique gastric transcriptome. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(5):1114–1124. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.026>.
9. Dellon E.S., Gonsalves N., Abonia J.P. et al. International consensus recommendations for eosinophilic gastrointestinal disease nomenclature. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(11):2474–2484.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.02.017>.
10. Dupilumab in Eosinophilic Gastritis. Accessed February 26, 2025.
11. Fang S., Song Y., Zhang S., Li C. Retrospective study of budesonide in children with eosinophilic gastroenteritis. *Pediatr Res.* 2019;86(4):505–509. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0444-2>.
12. Jensen E.T., Martin C.F., Kappelman M.D., Dellon E.S. Prevalence of Eosinophilic gastritis, gastroenteritis and colitis: estimates from a National Administrative Database. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(1):36–42. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000865>.
13. Kellermayer R., Tatevian N., Klish W., Shulman R.-J. Steroid responsive eosinophilic gastric outlet obstruction in a child. *World J Gastroenterol.* 2008;14(14):2270–2271. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.2270>.
14. Ko H.M., Morotti R.A., Yershov O., Chehade M. Eosinophilic gastritis in children: clinicopathological correlation, disease course and response to therapy. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(8):1277–1285. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.166>.
15. Koutrina E., Paterlib A., Nonia M., Gutiérrez-Junquerac C. et al. Distribution of eosinophils in the gastrointestinal tract of children with no organic disease. *Ann Gastroenterol.* 2020;33(5):508–515. <https://doi.org/10.20524/aog.2020.0518>.
16. Li K., Gechong R., Shuang L., Tianming X., Kai G., Ji L., Jingan L. Eosinophilic gastroenteritis: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Chin Med J. (Engl).* 2023;136(1):899–909. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002511>.
17. Lwin T., Melton S.D., Genta R.M. Eosinophilic gastritis: histopathological characterization and quantification of the normal gastric eosinophil content. *Mod Pathol.* 2011;24(4):556–563. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.221>.
18. Matsushita T., Maruyama R., Ishikawa N., Harada Y. et al. The number and distribution of eosinophils in the adult human gastrointestinal tract: a study and comparison of racial and environmental factors. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(4):521–527. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000370>.
19. Papadopoulou A., Amil-Dias J., Auth M. K.-H., Chehade M., Collins M., Gupta S. et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines on childhood eosinophilic gastrointestinal disorders beyond eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;78(1):122–152. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003877>.

20. Papadopoulou A., Amil-Dias J., Oliva S. et al. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis in children: An update from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;79(2):394–437. <https://doi.org/10.1002/jpn3.12188>.
21. Papadopoulou A., Koutri E. Eosinophilic gastrointestinal diseases in Childhood. *Ann Nutr Metab.* 2018;73(suppl 4):18–28. <https://doi.org/10.1159/000493668>.
22. Patel N., Goyal A., Thaker A. et al. A case series on the use of dupilumab for treatment of refractory eosinophilic gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;75(2):192–195. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003512>.
23. Pesek R.D., Reed C.C., Muir A.B., Fulkerson P.C., Menard-Katcher C., Gary W.F. et al. Increasing rates of diagnosis, substantial co-occurrence, and variable treatment patterns of eosinophilic gastritis, gastroenteritis, and colitis based On 10-years data across a multicenter consortium. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(6):984–994. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000228>.
24. Pesek R.D., Reed C.C., Collins M.H., Muir A.B., Fulkerson P.C., Menard-Katcher C. et al. Association between endoscopic and histologic findings in a multicenter retrospective cohort of patients with non-esophageal eosinophilic gastrointestinal disorders. *Dig Dis Sci.* 2020;65(7):2024–2035. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05961-4>.
25. Visaggi P., Bini L., Castagnaro E., Cairolì G., Testi F., Mitilini M. et al. Efficacy of dupilumab for induction and maintenance of remission in patients with eosinophilic gastritis, enteritis, and colitis with concomitant eosinophilic esophagitis. *Neurogastroenterol Motil.* 2025;37(12):e70177. <https://doi.org/10.1111/nmo.70177>.
26. Prussin C. Eosinophilic gastroenteritis and related eosinophilic disorders. *Gastroenterol. Clin North Am.* 2014;43(2):317–327. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2014.02.013>.
27. Takeshige T., Koyama R., Motomura H., Okajima A., Nishioki T., Watanabe J. et al. Effective use of dupilumab for eosinophilic gastritis concomitant with severe asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2024 Dec 18;20(1):68. <https://doi.org/10.1186/s13223-024-00940-5>.
28. Trounce J.Q., Tanner M.S. Eosinophilic gastroenteritis. *Arch Dis Child.* 1985;60(12):1186–1188. <https://doi.org/10.1136/adc.60.12.1186>.
29. Twan Sia, Leon Bacchus, Riki Tanaka, Raisa Khuda, Shibani Mallik, John Leung. Dupilumab can induce remission of eosinophilic gastritis and duodenitis: a retrospective case series. *Clin Transl Gastroenterol.* 2024;15(1):e00646. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000646>.
30. Bobrova V.I., Horobets A.O., Proshchenko J.I., Levadna L.O., Selska Z.V. Eosinophilic gastritis in children: morphological and immunohistochemical diagnostic criteria. *Wiadomości Lekarskie.* 2121;LXXIV(7):1722–1727. <https://doi.org/10.36740/WLek202107129>.
31. Votto M., Lenti M.V., De Silvestri A., Bertaina F., Bertozzi M., Caimmi S. Evaluation of diagnostic time in pediatric patients with eosinophilic gastrointestinal disorders according to their clinical features. *Ital J Pediatr.* 2023;49(1):9. <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01410-1>.
32. Zadeh-Esmaeel M.M., Rezaei-Tavirani M., Ali Ahmadi N., Vafae R. Evaluation of gene expression change in eosinophilic gastroenteritis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2019;12(3):239–245.

REFERENCES

1. Berezhnaya I.V., Goncharova L.V., Maikova I.D. et al. Eosinophilic gastritis in a child. How to suspect? Diagnostic criteria. *Doctor. Ru.* 2022;21(7):45–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-7-45-51>.
2. Kaibysheva V.O., Shchelochenkova S.V., Shchelochenkova T.D. et al. Eosinophilic gastritis, enteritis, and colitis: understudied subtypes within the spectrum of eosinophilic gastrointestinal disorders. A literature review. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2025;14(2):50–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/dokgastro20251402150>.
3. Kaibysheva V.O., Drapkina O.M., Burns S.A. et al. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. Methodological recommendations. M.; 2024. (In Russ.).
4. Kornienko E.A., Moiseyeva E.L., Loboda T.B. Eosinophilic colitis: current views and differential diagnosis. *Voprosy detskoy dietologii.* 2021;19(6):55–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-6-55-67>.
5. Kurbacheva O.M., Dyneva M.E., Ilina N.I. Dupilumab: basic aspects and applications to T2-mediated diseases. *Medical Council.* 2021;(16):186–196. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-186-196>.
6. Eosinophilic esophagitis. Clinical guidelines. Moscow: 2022. (In Russ.).
7. A Trial to Learn if Dupilumab is Safe for and Helps Adult and Adolescent Participants With Eosinophilic Gastritis with or Without Eosinophilic Duodenitis (ENGAGE). Accessed February 26, 2025.
8. Caldwell J.M., Collins M.H., Stucke E.M., Putnam P.E., Franciosi J.P., Kushner J.P. et al. Histologic eosinophilic gastritis is a systemic disorder associated with blood and extragastric eosinophilia, TH2 immunity, and a unique gastric transcriptome. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(5):1114–1124. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.026>.
9. Dellon E.S., Gonsalves N., Abonia J.P. et al. International consensus recommendations for eosinophilic gastrointestinal disease nomenclature. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(11):2474–2484.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.02.017>.
10. Dupilumab in Eosinophilic Gastritis. Accessed February 26, 2025.
11. Fang S., Song Y., Zhang S., Li C. Retrospective study of budesonide in children with eosinophilic gastroenteritis. *Pediatr Res.* 2019;86(4):505–509. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0444-2>.
12. Jensen E.T., Martin C.F., Kappelman M.D., Dellon E.S. Prevalence of Eosinophilic gastritis, gastroenteritis and colitis: estimates from a National Administrative Database. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(1):36–42. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000865>.

13. Kellermayer R., Tatevian N., Klish W., Shulman R.-J. Steroid responsive eosinophilic gastric outlet obstruction in a child. *World J Gastroenterol.* 2008;14(14):2270–2271. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.2270>.
14. Ko H.M., Morotti R.A., Yershov O., Chehade M. Eosinophilic gastritis in children: clinicopathological correlation, disease course and response to therapy. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(8):1277–1285. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.166>.
15. Koutria E., Paterlib A., Nonia M., Gutiérrez-Junquerac C. et al. Distribution of eosinophils in the gastrointestinal tract of children with no organic disease. *Ann Gastroenterol.* 2020;33(5):508–515. <https://doi.org/10.20524/aog.2020.0518>.
16. Li K., Gechong R., Shuang L., Tianming X., Kai G., Ji L., Jingan L. Eosinophilic gastroenteritis: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Chin Med J. (Engl).* 2023;136(1):899–909. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002511>.
17. Lwin T., Melton S.D., Genta R.M. Eosinophilic gastritis: histopathological characterization and quantification of the normal gastric eosinophil content. *Mod Pathol.* 2011;24(4):556–563. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.221>.
18. Matsushita T., Maruyama R., Ishikawa N., Harada Y. et al. The number and distribution of eosinophils in the adult human gastrointestinal tract: a study and comparison of racial and environmental factors. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(4):521–527. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000370>.
19. Papadopoulou A., Amil-Dias J., Auth M. K-H., Chehade M., Collins M., Gupta S. et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines on childhood eosinophilic gastrointestinal disorders beyond eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;78(1):122–152. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003877>.
20. Papadopoulou A., Amil-Dias J., Oliva S. et al. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis in children: An update from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;79(2):394–437. <https://doi.org/10.1002/jpn3.12188>.
21. Papadopoulou A., Koutria E. Eosinophilic gastrointestinal diseases in Childhood. *Ann Nutr Metab.* 2018;73(suppl 4):18–28. <https://doi.org/10.1159/000493668>.
22. Patel N., Goyal A., Thaker A. et al. A case series on the use of dupilumab for treatment of refractory eosinophilic gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;75(2):192–195. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003512>.
23. Pesek R.D., Reed C.C., Muir A.B., Fulkerson P.C., Menard-Katcher C., Gary W.F. et al. Increasing rates of diagnosis, substantial co-occurrence, and variable treatment patterns of eosinophilic gastritis, gastroenteritis, and colitis based on 10-years data across a multicenter consortium. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(6):984–994. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000228>.
24. Pesek R.D., Reed C.C., Collins M.H., Muir A.B., Fulkerson P.C., Menard-Katcher C. et al. Association between endoscopic and histologic findings in a multicenter retrospective cohort of patients with non-esophageal eosinophilic gastrointestinal disorders. *Dig Dis Sci.* 2020;65(7):2024–2035. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05961-4>.
25. Visaggi P., Bini L., Castagnaro E., Cairoli G., Testi F., Mitilini M. et al. Efficacy of dupilumab for induction and maintenance of remission in patients with eosinophilic gastritis, enteritis, and colitis with concomitant eosinophilic esophagitis. *Neurogastroenterol Motil.* 2025;37(12):e70177. <https://doi.org/10.1111/nmo.70177>.
26. Prussin C. Eosinophilic gastroenteritis and related eosinophilic disorders. *Gastroenterol. Clin North Am.* 2014;43(2):317–327. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2014.02.013>.
27. Takeshige T., Koyama R., Motomura H., Okajima A., Nishioki T., Watanabe J. et al. Effective use of dupilumab for eosinophilic gastritis concomitant with severe asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2024 Dec 18;20(1):68. <https://doi.org/10.1186/s13223-024-00940-5>.
28. Trounce J.Q., Tanner M.S. Eosinophilic gastroenteritis. *Arch Dis Child.* 1985;60(12):1186–1188. <https://doi.org/10.1136/adsc.60.12.1186>.
29. Twan Sia, Leon Bacchus, Riki Tanaka, Raisa Khuda, Shibani Mallik, John Leung. Dupilumab can induce remission of eosinophilic gastritis and duodenitis: a retrospective case series. *Clin Transl Gastroenterol.* 2024;15(1):e00646. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000646>.
30. Bobrova V.I., Horobets A.O., Proshchenko J.I., Levadna L.O., Selska Z.V. Eosinophilic gastritis in children: morphological and immunohistochemical diagnostic criteria. *Wiadomości Lekarskie.* 2121;LXXIV(7):1722–1727. <https://doi.org/10.36740/WLek202107129>.
31. Votto M., Lenti M.V., De Silvestri A., Bertaina F., Bertozzi M., Caimmi S. Evaluation of diagnostic time in pediatric patients with eosinophilic gastrointestinal disorders according to their clinical features. *Ital J Pediatr.* 2023;49(1):9. <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01410-1>.
32. Zadeh-Esmaeel M.M., Rezaei-Tavirani M., Ali Ahmadi N., Vafae R. Evaluation of gene expression change in eosinophilic gastroenteritis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2019;12(3):239–245.

ОБ АВТОРАХ

* **Екатерина Леонидовна Моисейкова**, канд. мед. наук, доцент, кафедра детских болезней имени профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; адрес: Россия, 192100, Санкт-Петербург ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0009-0000-5043-8965; eLibrary SPIN: 6581-9294; e-mail: igumenjva@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Ekaterina L. Moiseikova**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics named after Professor I.M. Vorontsov Faculty of Postgraduate and Continuing Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0009-0000-5043-8965; eLibrary SPIN: 6581-9294; e-mail: igumenjva@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

Елена Александровна Корниенко, д-р мед. наук, профессор, кафедра детских болезней имени профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-2743-1460; eLibrary SPIN: 5120-9007; e-mail: elenkornienk@yandex.ru

Светлана Николаевна Дроздова, канд. мед. наук, доцент, кафедра детских болезней имени профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0009-2163-4778; eLibrary SPIN: 9129-4393; e-mail: s.drozdova@mail.ru

Евдокия Алексеевна Николаева, ординатор, кафедра детских болезней имени профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0001-5244-6675; eLibrary SPIN: 6739-5900; e-mail: evdokiya.nikolaeva.2001@mail.ru

AUTHORS' INFO

Elena A. Kornienko, MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Pediatrics named after Professor I.M. Vorontsov Faculty of Postgraduate and Continuing Professional Education, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-2743-1460; eLibrary SPIN: 5120-9007; e-mail: elenkornienk@yandex.ru

Svetlana N. Drozdova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics named after Professor I.M. Vorontsov Faculty of Postgraduate and Continuing Professional Education, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0009-2163-4778; eLibrary SPIN: 9129-4393; e-mail: s.drozdova@mail.ru

Evdokia A. Nikolaeva, Resident Doctor, Department of Pediatrics named after Professor I.M. Vorontsov Faculty of Postgraduate and Continuing Professional Education, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0001-5244-6675; eLibrary SPIN: 6739-5900; e-mail: evdokiya.nikolaeva.2001@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку. / Corresponding author.

Evolution of the incretin system comprehension

Nikolai S. Dedanishvili¹, Sarng S. Pyurveev^{1, 2}, Andrey G. Vasiliev¹,
Ekaterina G. Batotsyrenova^{1, 3}, Mayya A. Nurmamedova⁴, Aleftina A. Kravtsova¹,
Irina I. Mogileva¹, Rodion V. Korablev¹, Mariya A. Pahomova¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

² Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

³ Scientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S.N. Golikov of the Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

⁴ City Consultative and Diagnostic Center No. 1, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The incretin system plays a central role in the regulation of glucose homeostasis and is recognized as an important therapeutic target in modern endocrinology. This review outlines the evolution of scientific concepts related to incretins, from early observations of gut-derived factors enhancing insulin secretion to the identification of key incretin hormones, including glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Particular attention is given to the incretin effect and its role in the regulation of postprandial glycemia. The molecular mechanisms underlying incretin action are discussed, including tissue-specific processing of proglucagon, secretion by intestinal L-cells, and receptor-mediated intracellular signaling pathways. The glucose-dependent nature of GLP-1-induced insulin secretion is emphasized as a critical factor ensuring a favorable safety profile with a low risk of hypoglycemia. Additional effects of incretins are also highlighted, including regulation of glucagon secretion, gastric motility, and feeding behavior. The review further addresses the translational progression from fundamental research to clinical application. The development of GLP-1 receptor agonists, including long-acting formulations resistant to degradation by dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), is considered, along with their clinical efficacy in glycemic control and body weight reduction. Current advances in incretin-based pharmacotherapy are discussed, including dual GLP-1/GIP receptor agonists and emerging multi-receptor agonists. Overall, the evolution of the incretin concept represents a successful integration of basic science and clinical medicine, leading to the development of effective therapeutic strategies for the treatment of type 2 diabetes mellitus and obesity.

Keywords: incretin system, GLP-1, GIP, DPP-4, GLP-1 receptor agonists, type 2 diabetes mellitus, obesity

To cite this article

Dedanishvili N.S., Pyurveev S.S., Vasiliev A.G., Batotsyrenova E.G., Nurmamedova M.A., Kravtsova A.A., Mogileva I.I., Korablev R.V., Pahomova M.A. Evolution of the incretin system comprehension. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2026;17(1):74–84. (In English.). <https://doi.org/10.56871/PED.2026.18.57.008>.

Развитие научных представлений об инкретиновой системе

Н.С. Деданишвили¹, С.С. Пюрвеев^{1, 2}, А.Г. Васильев¹, Е.Г. Батоцыренова^{1, 3},
М.А. Нурмамедова⁴, А.А. Кравцова¹, И.И. Могилева¹, Р.В. Кораблев¹, М.А. Пахомова¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

² Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

³ Научно-клинический центр токсикологии им. академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Городской консультативно-диагностический центр № 1, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Инкретиновая система играет ключевую роль в регуляции гомеостаза глюкозы и рассматривается как важная терапевтическая мишень современной эндокринологии. В настоящем обзоре представлена эволюция научных представлений об инкретинах — от ранних наблюдений кишечных факторов, усиливающих секрецию инсулина, до идентификации основных инкретиновых гормонов, глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (GIP) и глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1).

Особое внимание уделено феномену инкретинового эффекта и его роли в регуляции постпрандиальной гликемии. Рассматриваются молекулярные механизмы действия инкретинов, в том числе тканеспецифический процессинг проглюкагона, секреция кишечными L-клетками и рецептор-опосредованные сигнальные пути. Подчеркивается глюкозозависимый характер инсулиотропного действия GLP-1, определяющий высокий профиль безопасности терапии и низкий риск гипогликемии. Дополнительно освещаются эффекты инкретинов, связанные с регуляцией секреции глюкагона, моторики желудка и пищевого поведения. Особое внимание уделено трансляции фундаментальных исследований в клиническую практику. Рассматривается разработка агонистов рецептора GLP-1, включая пролонгированные формы, устойчивые к деградации дипептидилпептидазой-4 (DPP-4), а также их клиническая эффективность в контроле гликемии и снижении массы тела. Обсуждаются современные направления инкретин-ориентированной терапии, такие как двойные агонисты рецепторов GLP-1/GIP и мультирецепторные агонисты. Таким образом, развитие инкретиновой концепции демонстрирует успешную интеграцию фундаментальной науки и клинической медицины, приведшую к созданию эффективных подходов к лечению сахарного диабета 2-го типа и ожирения.

Ключевые слова: инкретины, GLP-1, GIP, DPP-4, агонисты рецептора GLP-1, сахарный диабет 2-го типа, ожирение

Как цитировать

Деданишвили Н.С., Пюрвеев С.С., Васильев А.Г., Батоцыренова Е.Г., Нурмамедова М.А., Кравцова А.А., Могилева И.И., Кораблев Р.В., Пахомова М.А. Развитие научных представлений об инкретиновой системе. Педиатр. 2026;17(1):74–84. <https://doi.org/10.56871/PED.2026.18.57.008>.

INTRODUCTION

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists are currently regarded as one of the most significant breakthroughs in clinical and experimental endocrinology, having substantially transformed the management of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity [1, 2]. However, the development of this therapeutic approach has been made possible only through the long-term evolution of scientific understanding of the humoral regulation of glucose metabolism and the discovery of the incretin phenomenon [3]. The history of incretins represents a paradigmatic example of the progressive advancement of fundamental physiology, peptide hormone biochemistry, and molecular pharmacology, ultimately leading to the emergence of a novel class of therapeutic agents.

As early as the beginning of the 20th century, experimental evidence suggested the existence of gut-derived factors capable of stimulating insulin secretion [4]. Subsequent studies demonstrated that oral glucose administration induces a significantly greater insulin response compared with intravenous administration of an equivalent glucose load [5]. This phenomenon, termed the “incretin effect,” served as the foundation for the identification of gastrointestinal hormones that enhance glucose-dependent insulin secretion [6]. It was not until the second half of the 20th century, with the advent of radioimmunoassay techniques and molecular biology, that two principal incretin hormones were identified: glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) [7, 8]. A major contribution to the development of this concept was the discovery of the proglucagon gene and the elucidation of tissue-specific processing of its products in pancreatic α -cells and intestinal L-cells, explaining the generation of multiple biologically active peptides from a single precursor [9].

Further investigation of GLP-1 structure, its receptor, and intracellular signaling pathways demonstrated that its effects are mediated via a specific G protein-coupled receptor, leading to activation of the adenylate cyclase system and potentiation of insulin secretion strictly under hyperglycemic conditions [10]. This glucose-dependent mechanism is of fundamental clinical importance, as it minimizes the risk of hypoglycemia, a major limitation of conventional glucose-lowering therapies. Additional studies have revealed the pleiotropic actions of GLP-1, including suppression of glucagon secretion, delayed gastric emptying, modulation of satiety centers in the hypothalamus, as well as cardioprotective and potential neuroprotective effects. Collectively, these findings have established the incretin system as a critical component of the integrated regulation of metabolic homeostasis.

The translation of fundamental discoveries into clinical practice required overcoming several pharmacological challenges, primarily related to the extremely short half-life of native GLP-1 due to its rapid degradation by the enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). The development of degradation-resistant analogues and GLP-1 receptor agonists represented a pivotal step in translating the incretin concept into therapeutic applications. Structural modifications enabling prolonged activity allowed for clinically meaningful duration of action and improved patient adherence. Consequently, GLP-1 receptor agonists

have demonstrated not only effective glycemic control but also sustained weight reduction, improvement in blood pressure and lipid profiles, and a reduction in major adverse cardiovascular events, supporting their classification as agents with proven cardiometabolic benefits [11].

The current stage of incretin-based therapy is characterized by the continued evolution of pharmacological strategies. The development of oral semaglutide represents a significant advance in peptide drug delivery, demonstrating the feasibility of gastrointestinal absorption of biologically active peptides. In parallel, the concept of multi-receptor agonism has emerged, including the development of dual GLP-1/GIP receptor agonists such as tirzepatide, reflecting a shift toward more comprehensive modulation of metabolic regulatory pathways. In addition, triple agonists targeting GLP-1, GIP, and glucagon receptors are under investigation, offering the potential for more pronounced effects on body weight and energy metabolism.

Thus, the history of incretin discovery and the development of GLP-1 receptor agonists represents a compelling example of the successful integration of fundamental physiology, molecular biochemistry, and clinical medicine [1]. From the initial observations of the incretin effect to the development of innovative multi-target therapeutics, this field has undergone a long trajectory of scientific advances and technological innovation [2]. The rapid expansion of research activity in this area is illustrated by the increasing number of publications over time (Fig. 1). This review provides a systematic overview of the evolution of the incretin concept [3], examines the key stages in the development of GLP-1 receptor agonists [4, 5], critically evaluates evidence from major clinical trials [6,7], and highlights future directions in the field, including precision medicine approaches [8], multi-receptor agonism [9], and advances in drug delivery systems [10].

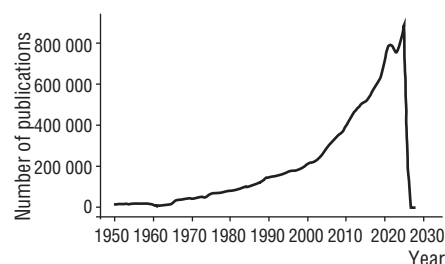


Fig. 1. Temporal dynamics of the number of publications on “GLP-1” in PubMed since 1950. (the drawing prepared by the authors). **Note.** From the 1950s to the 1970s, publication activity remained low and relatively stable. A steady increase in the number of publications began in the late 1980s. After 2000, the growth became exponential, reflecting the rapid expansion of incretin research and the clinical implementation of GLP-1 receptor agonists. The peak of publication activity has been observed in recent years (up to 2025)

Рис. 1. Линейный график динамики числа публикаций по запросу «GLP-1» в PubMed, начиная с 1950 г. (рисунок составлен авторами). **Примечание.** В 1950–1970-х гг. наблюдается низкий и относительно стабильный уровень публикационной активности. С конца 1980-х гг. начинается устойчивый рост числа работ. После 2000 г. рост становится экспоненциальным, что отражает активное развитие исследований инкретиновой системы и клиническое внедрение агонистов рецептора GLP-1. Пик публикационной активности приходится на последние годы (до 2025 г.)

EARLY YEARS (1902–1975)

The maintenance of glucose homeostasis is a fundamental prerequisite for health, whereas chronic episodes of hypo- and/or hyperglycemia are associated with severe microvascular complications, metabolic disturbances, coma, and death. Prior to the discovery and clinical implementation of insulin in the 1920s, type 1 diabetes mellitus, characterized by absolute insulin deficiency, was essentially a fatal disease, with patient survival limited to only a few years after diagnosis.

The identification of insulin and the confirmation of its hypoglycemic effects fundamentally changed the prognosis of the disease, transforming type 1 diabetes from a lethal condition into a manageable chronic disorder. However, at the early stages of introduction of insulin therapy, when preparations were derived from pancreatic extracts [1] or were insufficiently purified [2], a paradoxical effect was observed: a transient increase in blood glucose levels, peaking approximately 20 minutes after injection, followed by a subsequent decrease. This transient hyperglycemia was hypothesized to result from a toxic fraction associated with inadequate purification methods [2]. The same impurity likely contributed to local skin reactions and abscess formation observed in some patients [2]. These clinical observations prompted improvements in insulin extraction and purification techniques from pancreatic tissue homogenates, ultimately enhancing the safety and predictability of its therapeutic use.

In an effort to develop a rapid and cost-effective method for industrial insulin purification, Charles Kimball and John Murlin in 1923 isolated a pancreatic fraction which, after evaporation and reconstitution in water, produced a pronounced hyperglycemic effect when administered to rabbits and dogs [3]. As this fraction did not lower blood glucose levels, the researchers proposed that its effect was mediated by a factor antagonizing the hypoglycemic action of insulin. This factor was subsequently named "glucagon" (initially referred to as a "glucose agonist") [3].

In the following decades, considerable efforts were directed toward elucidating the molecular mechanisms regulating carbohydrate metabolism by two functionally opposing pancreatic hormones [4]. One of the key findings was that the hyperglycemic action of glucagon is primarily mediated in the liver through the stimulation of glycogenolysis and gluconeogenesis [5, 6]. At the same time, a paradoxical effect of glucagon was identified — its ability to stimulate insulin secretion in humans, as described by Ellis Samols in 1965 [7].

In the early 1950s, Earl Sutherland and Christian de Duve demonstrated that glucagon production in the pancreas is abolished when islet α -cell function is impaired by cobalt or synthalin A, but remains preserved following alloxan-induced damage to exocrine acinar cells and pancreatic β -cells [8, 9]. These findings confirmed that glucagon is synthesized in pancreatic α -cells.

Subsequent histological studies by Claes Hellerström and Bo Hellman enabled the differentiation of pancreatic α -cells into $\alpha 1$ and $\alpha 2$ subtypes. However, it was not until the early 1960s that convincing evidence was obtained demonstrating that $\alpha 2$ -cells are the primary source of glucagon [10]. This conclusion was based on a reduction in the number of $\alpha 2$ -cells in rats and

guinea pigs following administration of exogenous glucagon [11], as well as on the intense staining of these cells for tryptophan, an amino acid present in the glucagon molecule. Later, Bo Hellman and Åke Lernmark showed that $\alpha 1$ -cells produce a factor that inhibits insulin secretion [12], which was subsequently identified as somatostatin.

In 1959, Roger Unger developed and characterized the first antibodies against glucagon, enabling the establishment of a radioimmunoassay (RIA) for the measurement of glucagon in blood and tissues [13]. In 1966, Ellis Samols and Vincent Marks demonstrated that glucagon-like immunoreactivity is present not only in the pancreas but also in extrapancreatic tissues, particularly in the intestine [14–16]. Moreover, circulating glucagon-like material was detected in pancreatectomized patients and dogs, thereby excluding the pancreas as its sole source. In 1968, Unger further demonstrated that intraduodenal, but not intravenous, administration of glucose increased circulating glucagon-like immunoreactivity [17], indicating an intestinal origin of this factor.

The intestinal glucagon-like material was found to be heterogeneous, comprising multiple fractions with different molecular weights and biological properties distinct from pancreatic glucagon [17, 18]. Unlike pancreatic glucagon, intestinal forms did not induce hyperglycemia in dogs and lacked glycogenolytic activity in the isolated perfused rat liver [17]. However, similarly to glucagon, they were capable of stimulating insulin secretion, suggesting the existence of multiple molecular forms or related peptides [18].

Immunocytochemical studies demonstrated that intestinal cells exhibiting glucagon-like immunoreactivity differ morphologically and ultrastructurally from pancreatic α -cells [19]. These cells were classified as L-cells [20]. Subsequently, higher molecular weight glucagon-like material was also identified in the pancreas of dogs [21], as well as in the islets of birds [22] and guinea pigs [23]. Collectively, these findings led to the conclusion that glucagon is synthesized as part of a larger precursor molecule that undergoes post-translational proteolytic processing to generate peptides of varying length and biological activity.

Immunoprecipitation analysis of rat pancreatic islets identified this precursor as a protein with a molecular weight of approximately 18 kDa, named proglucagon [24]. In the pancreas, proglucagon is cleaved to produce mature glucagon and an additional fragment of approximately 10 kDa that does not contain the glucagon sequence, referred to as the major proglucagon fragment (MPGF) [24, 25].

DISCOVERY AND CHARACTERIZATION OF GLP-1 (1983–1990)

In the early 1980s, it was demonstrated that the major form of glucagon-like immunoreactive material in the intestine — glicentin — contains the complete amino acid sequence of glucagon [26, 27]. Since glicentin was also detected in the pancreas [28], it was hypothesized that it represents a fragment of proglucagon. Initially, glicentin was believed to consist of approximately 100 amino acids; however, its subsequent purification from porcine intestine revealed that it is a 69-amino-acid peptide. These findings demonstrated that intestinal proglucagon

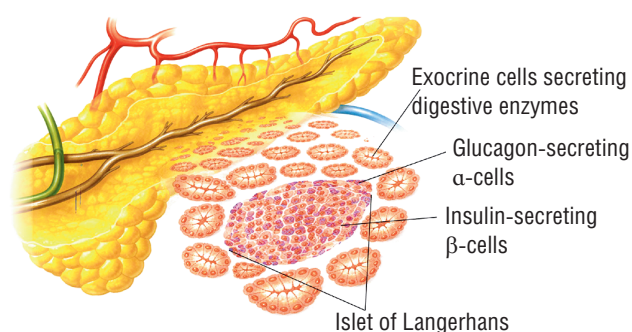


Fig. 2. Structure of the islets of Langerhans: a modern view (the drawing prepared by the authors)

Рис. 2. Строение островков Лангерганса: современное представление (рисунок составлен авторами)

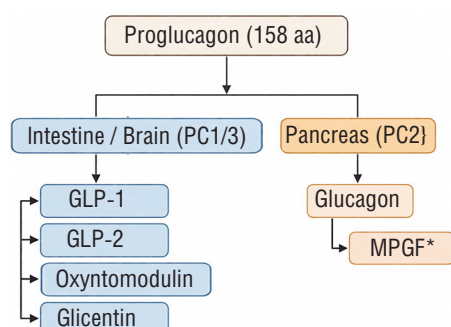


Fig. 3. Tissue-Specific Processing of Proglucagon (PC1/3 and PC2) (the drawing prepared by the authors)

Рис. 3. Тканеспецифическая протеолитическая обработка проглюкагона (PC1/3 и PC2) (рисунок составлен авторами)

undergoes proteolytic processing to generate peptide products distinct from those derived in the pancreas (Fig. 2).

In 1982, a shorter intestinal form was identified — a 37-amino-acid peptide containing the complete 29-amino-acid sequence of glucagon and an additional C-terminal octapeptide similar to that found in glicentin. Due to its ability to act on the oxyntic glands of the stomach, this peptide was named oxyntomodulin [29]. These findings established that proglucagon undergoes tissue-specific differential post-translational processing: in the intestine, glicentin and oxyntomodulin are produced, whereas in the pancreas, glucagon and the N-terminal fragment of glicentin (MPGF) are generated (Fig. 3) [30].

Using molecular cloning techniques and cDNA analysis of preproglucagon, Joel Habener in the early 1980s demonstrated that its sequence encodes additional glucagon-related peptides [31, 32]. Subsequently, two such peptides were identified in the proglucagon structure of rats [33], hamsters [34], cattle [35], and humans [36], and were named glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-2 (GLP-1 and GLP-2).

Further radioimmunoassay studies in tissues from rats, pigs, and humans confirmed differences in the profile of peptides derived from proglucagon in the pancreas and intestine. In the pancreas, glucagon and the major proglucagon fragment (MPGF) are predominantly produced, whereas in the intestine, shorter immunoreactive peptides, including GLP-1, are released.

In subsequent years, the search for intestinal factors with insulinotropic activity was hindered by the lack of reliable

methods for quantitative insulin measurement in tissues and blood. With the introduction of radioimmunoassay (RIA) for insulin in the 1960s [37], it was demonstrated that intestinal mucosal extracts stimulate insulin secretion in healthy individuals, whereas this effect is absent in patients with type 1 diabetes mellitus [38]. At approximately the same time, it was shown that oral glucose administration induces a significantly greater insulin response than parenteral administration [39]. This enhanced insulin secretion following oral glucose intake was observed both in individuals with normal body weight and in those with obesity and was termed the “incretin effect” [40, 41].

Between 1969 and 1971, studies by John Brown and Raymond Pederson, in collaboration with peptide chemists Erik Jorpes and Viktor Mutt [42], led to the identification of a 42-amino-acid peptide, gastric inhibitory polypeptide (GIP), named for its ability to inhibit gastric motility and hydrochloric acid secretion [43]. In 1973, John Dupré demonstrated that intravenous administration of GIP at near-physiological concentrations, in combination with glucose, enhances immunoreactive insulin secretion and improves glucose tolerance in healthy volunteers, thereby confirming the contribution of GIP to the incretin effect [44]. It was later established that the insulinotropic action of GIP is mediated through a direct effect on pancreatic β -cells, enhancing glucose-stimulated insulin secretion, as demonstrated in isolated rat islets [45], as well as in the perfused pancreas of dogs [46] and humans [47].

However, studies from the laboratory of Werner Creutzfeldt (1983) demonstrated that immunoprecipitation of GIP from intestinal extracts reduced the incretin effect by less than 50% [48], indicating the presence of additional insulinotropic factors. Clinical observations in patients following resection of various segments of the small intestine revealed no direct correlation between circulating GIP levels and the magnitude of the incretin effect; rather, the latter depended largely on the integrity of the ileum [49].

Given the ability of glucagon to stimulate insulin secretion, attention was subsequently directed toward recently identified glucagon-like peptides sharing approximately 50% sequence homology with glucagon. Analysis of proglucagon cDNA in fish and mammals revealed sequences homologous to both glucagon and GIP, suggesting their potential insulinotropic activity. However, the predicted forms GLP-1 (1–36 amide) and GLP-2 did not exhibit insulinotropic effects. It was later demonstrated that a truncated form of GLP-1, isolated from the intestine of humans and pigs, markedly enhances insulin secretion in various experimental models [50], and subsequently in clinical studies [51]. Thus, GLP-1 was identified as a key hormone of the incretin system.

Between 1985 and 1987, the definitive identification of GLP-1 as a physiologically relevant and potent incretin hormone resulted from parallel and complementary studies conducted by academic and industrial research groups (Fig. 4, 5).

A pivotal contribution was made by the work of Svetlana Mojsov and Joel Habener (Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School), who, based on cDNA analysis of preproglucagon, proposed the existence of biologically active forms of GLP-1 distinct from the full-length 37-amino-acid peptide [52]. Their studies demonstrated that tissue-specific post-translational



Fig. 4. Svetlana B. Mojsov — one of the pioneers in the discovery of the insulinotropic form of GLP-1

Рис. 4. Светлана Б. Мойсов — одна из первооткрывателей инсулинотропной формы GLP-1

processing of proglucagon in the intestine generates a truncated form of GLP-1 — GLP-1 (7–36) amide. This form, rather than the full-length GLP-1 (1–37), exhibited potent insulinotropic activity in vitro in pancreatic islet preparations. Furthermore, GLP-1 (7–36) amide was shown to enhance glucose-dependent insulin secretion, fulfilling the defining criterion of an incretin hormone [53].

In parallel, the group led by Lotte Knudsen at Novo Nordisk conducted studies aimed at the chemical synthesis and functional characterization of various forms of GLP-1. Their work confirmed the biological activity of the truncated peptide and established its pharmacological properties. Of particular importance was the demonstration that the insulinotropic effect of GLP-1 is strictly glucose-dependent, distinguishing it from sulfonylureas and minimizing the risk of hypoglycemia—an essential consideration for its therapeutic application [54].

Collectively, these studies demonstrated that the biologically active form of the hormone is GLP-1 (7–36) amide (and the closely related GLP-1 (7–37)); that GLP-1 enhances insulin secretion only under conditions of elevated glucose levels; that the peptide is produced in intestinal L-cells via tissue-specific processing of proglucagon; and that GLP-1 fulfills the functional criteria of an incretin hormone.

Thus, by the late 1980s, GLP-1 had been recognized, alongside GIP, as a physiological incretin. However, unlike GIP, it retained its insulinotropic activity under conditions of metabolic dysfunction, which subsequently established its predominant role in the development of therapies for type 2 diabetes mellitus.

EVOLUTION OF LONG-ACTING THERAPEUTICS (2007–2019)

In 2007, a research group at Novo Nordisk introduced the concept of developing long-acting analogues of human GLP-1 based on principles of rational protein engineering [55]. The resulting compound, liraglutide, incorporated an amino acid substitution of arginine with lysine at position 34 and the attachment of a palmitic acid (C16) moiety, enabling reversible binding to plasma albumin and thereby extending the half-life to approximately 13 hours [56] (Fig. 6). This modification allowed



Fig. 5. Joel F. Habener — a co-discoverer of the active form of GLP-1 and its insulinotropic function

Рис. 5. Джоэл Ф. Хабенер — соавтор открытия активной формы GLP-1 и ее инсулинотропной функции

for once-daily administration. The LEAD clinical program, which included more than 8,000 patients across six randomized trials, demonstrated high efficacy of liraglutide. In particular, in the LEAD-2 study, liraglutide showed superiority over glimepiride in reducing HbA1c (–1.1% vs –0.7%) [57]. Across the LEAD program, sustained reductions in HbA1c of 1.0–1.5% were observed, accompanied by weight loss of 2–4 kg. In January 2010, the FDA approved liraglutide, establishing it as the first GLP-1 receptor agonist with a once-daily dosing regimen.

Between 2012 and 2014, Eli Lilly implemented an alternative pharmacological engineering strategy, leading to the development of dulaglutide — a hybrid molecule composed of two modified GLP-1 fragments covalently linked to the Fc fragment of human immunoglobulin G4. The increased molecular size and Fc-mediated recycling via the neonatal Fc receptor resulted in a half-life of approximately 90 hours, enabling once-weekly administration. Within the AWARD clinical program, which enrolled more than 9,000 patients, dulaglutide demonstrated consistent superiority in glycemic control compared with several standard therapeutic approaches [58]. Its FDA approval in September 2014 effectively established once-weekly GLP-1 receptor agonist therapy as a new clinical standard.

Further advancement of the long-acting concept was achieved by Novo Nordisk in 2015 with the development of semaglutide. In this molecule, the C16 fatty acid used in liraglutide was replaced with a longer C18 chain, enhancing albumin binding and further slowing drug clearance [55]. These structural modifications resulted in a half-life of approximately 7 days. The SUSTAIN clinical development program included over 9,000 patients. In the SUSTAIN-7 trial, semaglutide administered once weekly at doses of 0.5 and 1.0 mg produced greater reductions in HbA1c (–1.5% and –1.8%, respectively) compared with dulaglutide 1.5 mg (–1.1%), as well as more pronounced weight loss (6.5 kg vs 3.0 kg) [59]. In December 2017, the FDA approved semaglutide, marking a new stage in enhancing the therapeutic efficacy of this drug class.

In 2019, Novo Nordisk achieved a technological breakthrough in peptide drug delivery by developing an oral formula-

tion of semaglutide in combination with the absorption enhancer sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl]amino)caprylate (SNAC) [21]. The mechanism of SNAC involves local pH elevation and enhanced transcellular absorption in the stomach. Despite relatively low systemic bioavailability (approximately 1%), the oral formulation demonstrated clinical efficacy comparable to injectable GLP-1 receptor agonists, as confirmed in the PIONEER clinical program (Table 1) [60]. In September 2019, the FDA approved oral semaglutide, providing patients with the first effective alternative to injectable administration of this drug class.

THE ERA OF MULTI-AGONISTS (2020–2025)

In 2020, tirzepatide developed by Eli Lilly represented a paradigm shift as a dual agonist of GLP-1 and GIP receptors [61]. The rationale for this approach was based on evidence that activation of GIP receptors preserves beneficial effects on adipose tissue

metabolism and energy expenditure [62]. The SURPASS clinical program demonstrated that tirzepatide is among the most effective glucose-lowering agents developed to date [63]. In the SURPASS-2 trial, a head-to-head comparison with once-weekly semaglutide 1 mg showed reductions in HbA1c of 2.0, 2.4, and 2.3% with tirzepatide at doses of 5, 10, and 15 mg once weekly, respectively, compared with a 1.9% reduction with semaglutide. The weight-loss effects were equally remarkable: tirzepatide produced dose-dependent reductions of 7.1, 10.3, and 12.9 kg, compared with 5.7 kg for semaglutide [30]. FDA approval of tirzepatide (Mounjaro) for the treatment of type 2 diabetes in May 2022 further validated the dual-agonist approach.

In 2023, the SURMOUNT-1 trial evaluating tirzepatide for obesity treatment reported the most pronounced pharmacological weight reduction observed to date. The study included 2,539 adults with obesity and demonstrated that tirzepatide administered once weekly at doses of 5, 10, or 15 mg resulted in mean body weight reductions of 16.0, 21.4, and 22.5%, respectively, compared with 2.4% with placebo over 72 weeks. At the highest dose, 91% of participants achieved at least 5% weight loss, while 57% achieved substantial reductions of 20% or more [63].

FDA approval of tirzepatide (Zepbound) for obesity treatment in November 2023 coincided with the development of retatrutide, the first triple agonist targeting GLP-1, GIP, and glucagon receptors [64]. Early phase II clinical trial results for retatrutide demonstrated even greater metabolic effects, with some participants achieving weight reductions exceeding 25%.

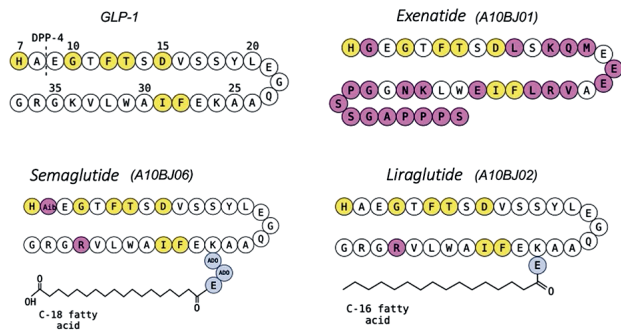


Fig. 6. Structural features of endogenous GLP-1 and molecular modifications of GLP-1 receptor agonists (the drawing prepared by the authors)

Рис. 6. Структурные особенности эндогенного глюкагоноподобного пептида-1 и модификации агонистов рецептора GLP-1 (рисунок составлен авторами)

CONCLUSION

Thus, the scientific quest to understand the incretin system, which began with early observations of gut-derived factors

Table 1. Pharmacokinetic and physicochemical properties of GLP-1 receptor agonists
Таблица 1. Фармакокинетические и физико-химические характеристики агонистов рецепторов GLP-1

Drug (ATC)	Homology to human GLP-1	Half-life	Molecular weight	Absorption and distribution	Metabolism	Elimination	Regulatory status
Exenatide (A10BJ01)	~53%	≈2,4 h	≈4200 Da	Rapid absorption, moderate Vd	Proteolysis (DPP-4, endopeptidases)	Renal	Approved (T2DM)
Lixisenatide (A10BJ03)	~50%	≈3 h	≈4900 Da	Rapid attainment of Cmax	Non-specific proteolysis	Renal	Approved (T2DM)
Liraglutide (A10BJ02)	~97%	≈13 h	≈3750 Da	Delayed absorption, albumin binding	Proteolytic degradation	Renal/intestinal	Approved (T2DM, obesity)
Semaglutide (A10BJ06)	~94%	≈168 h	≈4100 Da	Subcutaneous/oral, high albumin binding	Proteolysis and β-oxidation	Renal/intestinal	Approved (T2DM, obesity)
Dulaglutide (A10BJ05)	~90%	≈ 4 days	≈59 700 Da	Slow absorption	Protein catabolism	Amino acid pool	Approved (T2DM)
Albiglutide (A10BJ04)	~97%	4–7 days	≈73 000 Da	Limited distribution	Protein catabolism	No data available	Previously approved
Tirzepatide (A10BX16)	–	≈5 days	≈4800 Da	Subcutaneous, albumin binding	Proteolysis and fatty acid metabolism	Renal/intestinal	Approved (T2DM, obesity)

The table was compiled by the authors / Таблица составлена авторами

influencing glucose metabolism in the early 20th century and reached an apparent milestone with the identification of GLP-1 as a key incretin hormone in the late 1980s, is still far from its final stage. Rather than representing a completed chapter, the development of incretin biology exemplifies a continuously evolving field at the intersection of fundamental physiology, molecular endocrinology, and translational medicine. Over the past decades, advances in peptide biochemistry, receptor pharmacology, and drug design have enabled the transformation of basic physiological insights into highly effective therapeutic strategies. The emergence of GLP-1 receptor agonists has not only redefined the management of type 2 diabetes mellitus but also expanded therapeutic possibilities in obesity and cardiometabolic disorders. Importantly, these agents have demonstrated that targeting endogenous regulatory systems can yield both efficacy and safety superior to traditional pharmacological approaches.

However, the incretin system itself is far more complex than initially anticipated. Ongoing research continues to uncover additional layers of regulation, including interactions between incretin hormones, central and peripheral signaling pathways, and their integration within broader neuroendocrine and metabolic networks. The recent development of dual and triple receptor agonists underscores a paradigm shift from single-target interventions toward multi-dimensional modulation of metabolic homeostasis. Future directions in this field are likely to be shaped by advances in precision medicine, enabling more individualized therapeutic strategies based on genetic, metabolic, and phenotypic characteristics of patients. In parallel, innovations in drug delivery systems, including oral peptide formulations and long-acting compounds, will further improve treatment adherence and clinical outcomes.

In this context, the evolution of the incretin concept should be viewed not as a completed success story, but as an ongoing

scientific trajectory. Continued integration of experimental and clinical research will be essential for unlocking the full therapeutic potential of incretin-based approaches and for addressing the growing global burden of metabolic diseases.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. All authors contributed to the conception, literature analysis, drafting, and critical revision of the manuscript, and approved the final version.

Conflict of interest. The authors declare no competing interests.

Funding. This work was carried out as part of the state-funded project FGWG-2024-0015 of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Institute of Experimental Medicine": "Neurobiological Mechanisms of the Pathogenesis of Socially Significant Diseases and Post-Traumatic Disorders. New Approaches to Modeling Pathological Processes and Correcting Disorders."

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли равный вклад в разработку концепции, анализ литературы, подготовку и редактирование рукописи и одобрили её окончательный вариант.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины" FGWG-2024-0015 «Нейробиологические механизмы патогенеза социально-значимых заболеваний и посттравматических расстройств. Новые подходы к моделированию патологических процессов и коррекции нарушений».

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Collip J.B. Delayed manifestation of the physiological effects of insulin following the administration of certain pancreatic extracts. *American Journal of Physiology*. 1923;63:391.
2. Fisher N.F. Preparation of insulin. *American Journal of Physiology*. 1923;67:57.
3. Kimball C., Murlin J. Aqueous extracts of pancreas. III. Some precipitation reactions of insulin. *Journal of Biological Chemistry*. 1923;58:337–348.
4. Unger R.H., Orci L. Physiology and pathophysiology of glucagon. *Physiological Reviews*. 1976;56(4):778–826. <https://doi.org/10.1152/physrev.1976.56.4.778>.
5. Bürger M., Brandt W. Über das Glukagon (die hyperglykämisierende Substanz der Pankreas). *Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin*. 1935;96:375.
6. Bürger M., Kramer H. Über den hepatischen Angriffspunkt des Insulins. Die primäre paradoxe Insulinhyperglykämie. *Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin*. 1929;65:487.
7. Samols E., Marri G., Marks V. Promotion of insulin secretion by glucagon. *Lancet*. 1965;2:415–416. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(65\)90761-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(65)90761-0).
8. Vuylsteke C.A., Cornelius G., de Duve C. Influence du traitement au cobalt sur le contenu en facteur HG du pancréas de cobaye. *Archives Internationales de Physiologie*. 1952;60:128.
9. Fodden J.H., Read W.O. The activity of extracted pancreatic hyperglycemic-glycogenolytic factor after cobaltous chloride and synthalin A. *Endocrinology*. 1954;54(3):303–310. <https://doi.org/10.1210/endo-54-3-303>.
10. Hellerström C., Hellman B., Petersson B., Alm G. The two types of pancreatic alpha cells and their relation to glucagon secretion. In: Structure and Metabolism of the Pancreatic Islets. Brolin S.E., Hellman B., Knutson H., eds. Oxford: Pergamon Press; 1964. P. 117–129.
11. Hellerström C., Hellman B. Reactions of the two types of A cells in the islets of Langerhans after administration of glucagon. *Acta Endocrinologica*. 1962;41:116–122. <https://doi.org/10.1530/acta.0.0410116>.
12. Hellman B., Lernmark Å. Inhibition of the in vitro secretion of insulin by an extract of pancreatic alpha-1 cells. *Endocrinology*. 1969;84(6):1484–1488. <https://doi.org/10.1210/endo-84-6-1484>.
13. Unger R.H., Eisentraut A.M., McCall M.S., Keller S., Lanz H.C., Madison L.L. Glucagon antibodies and their use for immuno-

- assay for glucagon. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1959;102:621–623. <https://doi.org/10.3181/00379727-102-25338>.
14. Samols E., Marks V. New conceptions on the functional significance of glucagon (pancreatic and extra-pancreatic). *Journées Annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu*. 1967;7:43–66.
 15. Moody A.J., Markussen J., Fries A.S., Steenstrup C., Sundby F. The insulin releasing activities of extracts of pork intestine. *Diabetologia*. 1970;6(2):135–140. <https://doi.org/10.1007/BF00421441>.
 16. Murphy R.F., Elmore D.T., Buchanan K.D. Isolation of glucagon-like immunoreactivity of gut by affinity chromatography. *Biochemical Journal*. 1971;125(3):61P–62P. <https://doi.org/10.1042/bj1250061p>.
 17. Unger R.H., Ohneda A., Valverde I., Eisentraut A.M., Exton J. Characterization of the responses of circulating glucagon-like immunoreactivity to intraduodenal and intravenous administration of glucose. *Journal of Clinical Investigation*. 1968;47(1):48–65. <https://doi.org/10.1172/JCI105714>.
 18. Valverde I., Rigopoulou D., Exton J., Ohneda A., Eisentraut A., Unger R.H. Demonstration and characterization of a second fraction of glucagon-like immunoreactivity in jejunal extracts. *The American Journal of the Medical Sciences*. 1968;255:415–420. <https://doi.org/10.1097/00000441-196806000-00007>.
 19. Grimelius L., Capella C., Buffa R., Polak J.M., Pearse A.G., Solcia E. Cytochemical and ultrastructural differentiation of entero-glucagon and pancreatic-type glucagon cells of the gastrointestinal tract. *Virchows Archiv B Cell Pathology*. 1976;20(3):217–228. <https://doi.org/10.1007/BF02890341>.
 20. Buffa R., Capella C., Fontana P., Usellini L., Solcia E. Types of endocrine cells in the human colon and rectum. *Cell and Tissue Research*. 1978;192(2):227–240. <https://doi.org/10.1007/BF00220741>.
 21. Rigopoulou D., Valverde I., Marco J., Faloona G., Unger R.H. Large glucagon immunoreactivity in extracts of pancreas. *Journal of Biological Chemistry*. 1970;245(3):496–501.
 22. Tung A.K., Zerega F. Biosynthesis of glucagon in isolated pigeon islets. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1971;45(2):387–395. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(71\)90831-X](https://doi.org/10.1016/0006-291X(71)90831-X).
 23. Hellerström C., Howell S.L., Edwards J.C., Andersson A. An investigation of glucagon biosynthesis in isolated pancreatic islets of guinea pigs. *FEBS Letters*. 1972;27(1):97–101. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(72\)80418-6](https://doi.org/10.1016/0014-5793(72)80418-6).
 24. Patzelt C., Tager H.S., Carroll R.J., Steiner D.F. Identification and processing of proglucagon in pancreatic islets. *Nature*. 1979;282:260–266. <https://doi.org/10.1038/282260a0>.
 25. Patzelt C., Schug G. The major proglucagon fragment: an abundant islet protein and secretory product. *FEBS Letters*. 1981;129(1):127–130. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(81\)80772-7](https://doi.org/10.1016/0014-5793(81)80772-7).
 26. Holst J.J. Evidence that enteroglucagon (II) is identical with the C-terminal sequence (residues 33–69) of glicentin. *Biochemical Journal*. 1982;207(3):381–388. <https://doi.org/10.1042/bj2070381>.
 27. Jacobsen H., Demandt A., Moody A.J., Sundby F. Sequence analysis of porcine gut GLI-1. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1977;493(2):452–459. [https://doi.org/10.1016/0005-2795\(77\)90201-X](https://doi.org/10.1016/0005-2795(77)90201-X).
 28. Moody A.J., Holst J.J., Thim L., Jensen S.L. Relationship of glicentin to proglucagon and glucagon in the porcine pancreas. *Nature*. 1981;289:514–516. <https://doi.org/10.1038/289514a0>.
 29. Bataille D., Tatemoto K., Gespach C., Jörnvall H., Rosselin G., Mutt V. Isolation of glucagon-37 (bioactive enteroglucagon/oxyntomodulin) from porcine jejunum-ileum. Characterization of the peptide. *FEBS Letters*. 1982;146(1):79–86. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(82\)80709-6](https://doi.org/10.1016/0014-5793(82)80709-6).
 30. Thim L., Moody A.J. Purification and chemical characterization of a glicentin-related pancreatic peptide (proglucagon fragment) from porcine pancreas. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1982;703(2):134–141. [https://doi.org/10.1016/0167-4838\(82\)90041-3](https://doi.org/10.1016/0167-4838(82)90041-3).
 31. Lund P.K., Goodman R.H., Dee P.C., Habener J.F. Pancreatic pre-proglucagon cDNA contains two glucagon-related coding sequences arranged in tandem. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1982;79(2):345–349. <https://doi.org/10.1073/pnas.79.2.345>.
 32. Lund P.K., Goodman R.H., Habener J.F. Pancreatic pre-proglucagons are encoded by two separate mRNAs. *Journal of Biological Chemistry*. 1981;256(1):6515–6518.
 33. Heinrich G., Gros P., Habener J.F. Glucagon gene sequence. Four of six exons encode separate functional domains of rat pre-proglucagon. *Journal of Biological Chemistry*. 1984;259(22):14082–14087.
 34. Bell G.I., Santerre R.F., Mullenbach G.T. Hamster preproglucagon contains the sequence of glucagon and two related peptides. *Nature*. 1983;302:716–718. <https://doi.org/10.1038/302716a0>.
 35. Lopez L.C., Frazier M.L., Su C.J., Kumar A., Saunders G.F. Mammalian pancreatic preproglucagon contains three glucagon-related peptides. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1983;80(18):5485–5489. <https://doi.org/10.1073/pnas.80.18.5485>.
 36. Bell G.I., Sanchez-Pescador R., Laybourn P.J., Najarian R.C. Exon duplication and divergence in the human preproglucagon gene. *Nature*. 1983;304:368–371. <https://doi.org/10.1038/304368a0>.
 37. Yalow R.S., Berson S.A. Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods. *Nature*. 1959;184(Suppl 21):1648–1649. <https://doi.org/10.1038/1841648b0>.
 38. Dupre J., Beck J.C. Stimulation of release of insulin by an extract of intestinal mucosa. *Diabetes*. 1966;15(8):555–559. <https://doi.org/10.2337/diab.15.8.555>.
 39. Elrick H., Stimmeler L., Hlad C.J. Jr., Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1964;24(10):1076–1082. <https://doi.org/10.1210/jcem-24-10-1076>.
 40. Nauck M.A., Meier J.J. Incretin hormones: their role in health and disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018;20(Suppl 1):5–21. <https://doi.org/10.1111/dom.13129>.
 41. Nauck M.A., Meier J.J. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2016;4(6):525–536. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00482-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00482-9).
 42. Gregory R.A. An assessment of Viktor Mutt's contributions. *Gastroenterology*. 1977;72(4 Pt.2):786–787.
 43. Brown J.C., Dryburgh J.R. A gastric inhibitory polypeptide. II. The complete amino acid sequence. *Canadian Journal of Biochemistry*. 1971;49(8):867–872. <https://doi.org/10.1139/o71-122>.
 44. Dupre J., Ross S.A., Watson D., Brown J.C. Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *Journal of Clinical*

- cal Endocrinology and Metabolism*. 1973;37(5):826–828. <https://doi.org/10.1210/jcem-37-5-826>.
45. Schafer R., Schatz H. Stimulation of (pro-)insulin biosynthesis and release by gastric inhibitory polypeptide in isolated islets of rat pancreas. *Acta Endocrinologica*. 1979;91(3):493–500. <https://doi.org/10.1530/acta.0.0910493>.
46. Adrian T.E., Bloom S.R., Hermansen K., Iversen J. Pancreatic polypeptide, glucagon and insulin secretion from the isolated perfused canine pancreas. *Diabetologia*. 1978;14(6):413–417. <https://doi.org/10.1007/BF01228136>.
47. Brunicaudi F.C., Druck P., Seymour N.E., Sun Y.S., Elahi D., Andersen D.K. Selective neurohormonal interactions in islet cell secretion in the isolated perfused human pancreas. *Journal of Surgical Research*. 1990;48(4):273–278. [https://doi.org/10.1016/0022-4804\(90\)90058-A](https://doi.org/10.1016/0022-4804(90)90058-A).
48. Ebert R., Unger H., Creutzfeldt W. Preservation of incretin activity after removal of gastric inhibitory polypeptide (GIP) from rat gut extracts by immunoabsorption. *Diabetologia*. 1983;24(6):449–454. <https://doi.org/10.1007/BF00257346>.
49. Lauritsen K.B., Moody A.J., Christensen K.C., Lindkær Jensen S. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) and insulin release after small-bowel resection in man. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1980;15(7):833–840. <https://doi.org/10.3109/00365528009181538>.
50. Holst J.J., Orskov C., Nielsen O.V., Schwartz T.W. Truncated glucagon-like peptide I, an insulin-releasing hormone from the distal gut. *FEBS Letters*. 1987;211(2):169–174. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(87\)81430-8](https://doi.org/10.1016/0014-5793(87)81430-8).
51. Kreyman B., Williams G., Ghatei M.A., Bloom S.R. Glucagon-like peptide-1 (7–36): a physiological incretin in man. *Lancet*. 1987;2:1300–1304. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(87\)91194-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(87)91194-9).
52. Mojsov S., Weir G.C., Habener J.F. Insulinotropin: glucagon-like peptide I (7–37) co-encoded in the glucagon gene is a potent stimulator of insulin release in the perfused rat pancreas. *Journal of Clinical Investigation*. 1987;79(2):616–619. <https://doi.org/10.1172/JCI112855>.
53. Drucker D.J., Philippe J., Mojsov S. Proglucagon gene expression and posttranslational processing in a hamster islet cell line. *Endocrinology*. 1988;123(4):1861–1867. <https://doi.org/10.1210/endo-123-4-1861>.
54. Drucker D.J., Philippe J., Mojsov S., Chick W.L., Habener J.F. Glucagon-like peptide I stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1987;84(10):3434–3438. <https://doi.org/10.1073/pnas.84.10.3434>.
55. Lau J., Bloch P., Schäffer L., Pettersson I., Spetzler J., Kofoed J., Madsen K., Knudsen L.B., McGuire J., Steensgaard D.B., Strauss H.M., Gram D.X., Knudsen S.M., Nielsen F.S., Thygesen P., Reedtz-Runge S., Kruse T. Discovery of the once-weekly glucagon-like peptide-1 analogue semaglutide. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;58(18):7370–7380. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00726>.
56. Knudsen L.B., Lau J. The discovery and development of liraglutide and semaglutide. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10:155. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00155>.
57. Nauck M., Frid A., Hermansen K., Shah N.S., Tankova T., Mitha I.H., Zdravkovic M., Düring M., Matthews D.R. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo in combination with metformin in type 2 diabetes: LEAD-2 study. *Diabetes Care*. 2009;32(1):84–90. <https://doi.org/10.2337/dc08-1355>.
58. Giorgino F., Benroubi M., Sun J.H., Zimmermann A.G., Pechtner V. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes on metformin and glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care*. 2015;38(12):2241–2249. <https://doi.org/10.2337/dc14-1625>.
59. Pratley R.E., Aroda V.R., Lingvay I., Lüdemann J., Andreassen C., Navarria A., Viljoen A. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6(4):275–286. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30024-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30024-X).
60. Aroda V.R., Rosenstock J., Terauchi Y., Altuntas Y., Lalic N.M., Morales Villegas E.C., Jeppesen O.K., Christiansen E., Hertz C.L., Haluzik M. PIONEER 1: randomised clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy versus placebo in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(9):1724–1732. <https://doi.org/10.2337/dc19-0749>.
61. Frías J.P., Davies M.J., Rosenstock J., Pérez Manghi F.C., Fernández Landó L., Bergman B.K. et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(6):503–515. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107519>.
62. Coskun T., Sloop K.W., Loghin C., Alsina-Fernandez J., Urva S., Bokvist K.B. et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for treatment of type 2 diabetes mellitus: from discovery to clinical proof of concept. *Molecular Metabolism*. 2018;18:3–14. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.09.009>.
63. Rosenstock J., Wysham C., Frías J.P., Kaneko S., Lee C.J., Fernández Landó L. et al. Efficacy and safety of dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in type 2 diabetes (SURPASS-1): double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398:143–155. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01324-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01324-6).
64. Urva S., Coskun T., Loh M.T., Du Y., Thomas M.K., Gurbuz S. et al. LY3437943, a novel triple GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist in type 2 diabetes: phase 1b randomised trial. *Lancet*. 2022;400(10366):1869–1881. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02033-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02033-5).

AUTHORS INFO

* **Nikolai S. Dedanishvili**, MD, Postgraduate Student, Department of Biological Chemistry, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0001-6231-445X; eLibrary SPIN: 9472-0556; e-mail: votrenicolas@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

* **Николай Сергеевич Деданишвили**, аспирант кафедры биологической химии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0001-6231-445X; eLibrary SPIN: 9472-0556; e-mail: votrenicolas@mail.ru

AUTHORS' INFO

Sarng S. Pyurveev, MD, PhD, Junior Research Associate, Department of Neuropharmacology named after S.V. Anichkov, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; Assistant Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-4467-2269; eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com

Andrey G. Vasiliev, MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology with a Course of Immunopathology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Ekaterina G. Batotsyrenova, PhD, Dr Biol Sci, Associate Professor, Scientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S.N. Golikov of the Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russia; Associate Professor, Department of Biological Chemistry, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-3827-4579; eLibrary SPIN: 5800-7966; e-mail: bkaterina2009@yandex.ru

Mayya A. Nurmamedova, MD, Head of the Consultative and Diagnostic Department, Internist, Cardiologist, City Consultative and Diagnostic Center No. 1, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0006-2641-3331; eLibrary SPIN: 3888-5918; e-mail: m.nurmamedova@yandex.ru

Aleftina A. Kravtsova, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-0657-3390; eLibrary SPIN: 6762-1182; e-mail: aleftinakravcova@mail.ru

Irina I. Mogileva, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Foreign Languages with a Course of Russian and Latin, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-9559-4734; e-mail: flan43@mail.ru

Rodion V. Korablev, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Physiology with a Course of Immunopathology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0004-5754-8437; eLibrary SPIN: 4969-6038; e-mail: rodion.korablev@gmail.com

Mariya A. Pahomova, Senior Research Associate, Research Center, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0002-4570-8056; eLibrary SPIN: 3168-2170; e-mail: mariya.pahomova@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

Сарнг Саналович Пюрвеев, канд. мед. наук, научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-4467-2269; eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com

Андрей Глебович Васильев, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Екатерина Геннадьевна Батоцыренова, д-р биол. наук, доцент, Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры биологической химии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-3827-4579; eLibrary SPIN: 5800-7966; e-mail: bkaterina2009@yandex.ru

Майя Аннаевна Нурмамедова, заведующий консультативно-диагностическим отделением, врач-терапевт, кардиолог, Городской консультативно-диагностический центр № 1, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0006-2641-3331; eLibrary SPIN: 3888-5918; e-mail: m.nurmamedova@yandex.ru

Алефтина Алексеевна Кравцова, канд. биол. наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-0657-3390; eLibrary SPIN: 6762-1182; e-mail: aleftinakravcova@mail.ru

Ирина Ивановна Могилева, канд. фил. наук, доцент, заведующий кафедрой иностранных языков с курсом русского и латинского языков, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-9559-4734; e-mail: flan43@mail.ru

Родион Владимирович Кораблев, канд. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0004-5754-8437; eLibrary SPIN: 4969-6038; e-mail: rodion.korablev@gmail.com

Мария Александровна Пахомова, ст. научн. сотрудник, научно-исследовательский центр, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0002-4570-8056; eLibrary SPIN: 3168-2170; e-mail: mariya.pahomova@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку. / Corresponding author.

Последствия социальной изоляции и их нейробиологические маркеры

С.С. Пюрвеев^{1, 2}, В.А. Лебедев^{1, 3, 4}, А.Г. Васильев², Н.С. Деданишвили¹,
А.Ю. Юров², Т.Е. Лебедева², П.А. Палатная², А.А. Лебедев^{1, 3, 4}

¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский институт технологий управления и экономики, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Социальная изоляция рассматривается в современной медицине и нейронауках как значимый психосоциальный фактор, способный оказывать выраженное влияние на психическое здоровье, когнитивные функции и нейробиологические механизмы регуляции поведения. В последние годы накоплено значительное количество экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих о том, что ограничение социальных взаимодействий может приводить к развитию различных психоневрологических нарушений, включая депрессивные и тревожные расстройства, когнитивное снижение, а также повышенную уязвимость к формированию аддитивных форм поведения. В обзоре анализируются современные представления о природе социальной изоляции и ее клинических последствиях, а также о нейробиологических и молекулярных механизмах, лежащих в основе формирования стресс-индуцированных поведенческих нарушений. Особое внимание уделяется различиям между социальной изоляцией как объективным ограничением социальных контактов и одиночеством как субъективным психологическим состоянием, связанным с переживанием недостатка межличностных отношений. Показано, что сочетание этих состояний может оказывать наиболее выраженное негативное влияние на психическое благополучие человека. В обзоре рассматриваются клинические аспекты проблемы социальной изоляции, включая ее роль в развитии депрессии, когнитивных нарушений и нейродегенеративных заболеваний, особенно в пожилом возрасте. Обобщены данные экспериментальных исследований на животных моделях социальной изоляции, демонстрирующие развитие комплекса поведенческих и нейрохимических изменений, известного как «синдром социальной изоляции». Особое внимание уделяется изменениям функционирования мезолимбической дофаминергической системы, активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и роли нейропептидных систем мозга, включая орексиновую, грелиновую и меланокортиновую системы. Современные данные свидетельствуют о сложном и многофакторном характере патогенеза социальной изоляции. Дальнейшее изучение нейробиологических механизмов этих процессов может способствовать выявлению новых молекулярных маркеров и разработке перспективных подходов к профилактике и терапии стресс-индуцированных поведенческих нарушений.

Ключевые слова: социальная изоляция, депрессия, поведенческие расстройства, нейробиологические маркеры социальной изоляции

Как цитировать

Пюрвеев С.С., Лебедев В.А., Васильев А.Г., Деданишвили Н.С., Юров А.Ю., Лебедева Т.Е., Палатная П.А., Лебедев А.А. Последствия социальной изоляции и их нейробиологические маркеры. *Педиатр*. 2026;17(1):85–95. <https://doi.org/10.56871/PED.2026.97.15.009>.

Neurobiological markers and consequences of social isolation

Sarng S. Pyurveev^{1, 2}, Viktor A. Lebedev^{1, 3, 4}, Andrey G. Vasiliev², Nikolay S. Dedanishvili¹, Andrey Yu. Yurov², Tatyana E. Lebedeva², Polina A. Palatnaya², Andrey A. Lebedev^{1, 3, 4}

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg Institute of Management Technologies and Economics, Saint Petersburg, Russia

⁴ Saint Petersburg State Institute of Psychology and Social Work, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Social isolation is increasingly regarded in modern medicine and neuroscience as a significant psychosocial factor capable of exerting profound effects on mental health, cognitive functioning, and neurobiological mechanisms underlying behavioral regulation. In recent years, a substantial body of experimental and clinical evidence has demonstrated that restricted social interactions may contribute to the development of various neuropsychiatric disturbances, including depressive and anxiety disorders, cognitive decline, and increased vulnerability to addictive behaviors. This review analyzes current concepts concerning the nature of social isolation, its clinical consequences, and the neurobiological and molecular mechanisms underlying stress-induced behavioral disturbances. Particular attention is given to the distinction between social isolation as an objective limitation of social contacts and loneliness as a subjective psychological state associated with the perceived lack of meaningful interpersonal relationships. Evidence suggests that the coexistence of objective social isolation and subjective loneliness may exert the most pronounced negative impact on psychological well-being. The review summarizes clinical findings linking social isolation with depression, cognitive impairment, and neurodegenerative diseases, particularly in the elderly population. In addition, experimental studies using animal models of social isolation are discussed, demonstrating the development of a complex set of behavioral and neurochemical alterations known as the "social isolation syndrome". These alterations include dysregulation of the mesolimbic dopaminergic system, activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and involvement of several neuropeptide systems, including the orexinergic, ghrelinergic, and melanocortin pathways. Overall, current evidence highlights the complex and multifactorial pathogenesis of social isolation. Further investigation of its neurobiological mechanisms may facilitate the identification of novel molecular markers and the development of innovative strategies for the prevention and treatment of stress-induced behavioral disorders.

Keywords: depression, behavioral disorders, neurobiological markers, social isolation

To cite this article

Pyurveev S.S., Lebedev V.A., Vasiliev A.G., Dedanishvili N.S., Yurov A.Yu., Lebedeva T.E., Palatnaya P.A., Lebedev A.A. Neurobiological markers and consequences of social isolation. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2026;17(1):85–95. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/PED.2026.97.15.009>.

ВВЕДЕНИЕ

Человек как биологический вид (*Homo sapiens*) характеризуется выраженной социальной природой и эволюционно ориентирован на формирование устойчивых социальных групп. Эволюционное развитие мозга человека происходило в условиях сложной социальной организации приматов, что обусловило формирование нейробиологических механизмов, обеспечивающих кооперацию, социальную коммуникацию и поддержание группового поведения [1].

ПРИРОДА И ПОСЛЕДСТВИЯ СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ ЧЕЛОВЕКА

Социальная изоляция определяется как состояние, при котором у индивида отсутствует чувство социальной принадлежности или существенно ограничено количество и качество социальных контактов. Такая ситуация может возникнуть вследствие физической нехватки социальных взаимодействий, ограниченности социальной сети либо недостаточной эмоциональной насыщенности существующих межличностных отношений [1]. Социальная изоляция может иметь как добровольный, так и вынужденный характер и сопровождаться различными психологическими и поведенческими проявлениями. К числу наиболее типичных последствий относятся стресс-индуцированные поведенческие реакции, нарушения эмоциональной регуляции и снижение когнитивных функций [2].

В связи с возрастающей распространенностью социальной изоляции в последние годы в системе здравоохранения реализуются специальные программы, направленные на стимулирование социальных взаимодействий. Одним из перспективных направлений являются цифровые и онлайн-социальные платформы, ориентированные прежде всего на пожилых людей, которые позволяют расширить возможности коммуникации и поддержания социальных контактов [3]. Показано, что использование подобных технологий может способствовать активизации социальных форм поведения, включая увеличение частоты контактов с родственниками и близкими. Однако эффективность подобных вмешательств во многом зависит от уровня цифровой грамотности пожилых людей и их мотивации к социальному взаимодействию. В условиях ограниченных навыков использования современных технологий социальная поддержка со стороны соседей, родственников и социальных работников остается важным фактором профилактики социальной изоляции [3].

В отличие от социальной изоляции одиночество представляет собой преимущественно субъективное психологическое состояние, связанное с переживанием недостатка эмоциональной близости и удовлетворяющих межличностных отношений. Одиночество можно определить как ощущение отсутствия эмоциональной привязанности в существующих социальных связях [4]. С психологической точки зрения выделяют несколько форм одиночества, различающихся по механизмам возникновения. Так, ситуационное одиночество возникает вследствие временного дефицита социальных контактов в окружающей среде. Прогрессиру-

ющее одиночество связано с нарушением баланса между потребностью человека в социальных отношениях и стремлением к уединению, что может приводить к формированию устойчивых аффективных переживаний изоляции и внутренней пустоты. Внутреннее одиночество обусловлено особенностями восприятия и самооценки индивида и может возникать независимо от объективного уровня социальной интеграции [4].

В клинической практике одиночество нередко рассматривается как важный психологический симптом, ассоциированный с различными психическими и поведенческими нарушениями [5, 6]. В последние годы одиночество все чаще обсуждается как самостоятельный фактор риска развития соматических и психических заболеваний, особенно в пожилых возрастных группах. В этом контексте одиночество можно рассматривать как патологическое эмоциональное состояние, возникающее в ситуации несоответствия между социальными потребностями человека и реальным уровнем его социальных контактов [6].

Несмотря на тесную взаимосвязь, социальная изоляция и одиночество не являются идентичными феноменами. Человек может находиться в условиях социальной изоляции, не испытывая субъективного чувства одиночества, и наоборот — ощущать одиночество при относительно высокой социальной активности. В связи с этим представляется целесообразным рассматривать социальную изоляцию и одиночество как взаимосвязанные, но концептуально различающиеся состояния. При этом сочетание объективной социальной изоляции и субъективного переживания одиночества может оказывать наиболее выраженное негативное влияние на состояние здоровья и психическое благополучие человека [6].

В рамках настоящего обзора основной акцент сделан на объективной социальной изоляции как экспериментальной модели хронического психосоциального стресса, позволяющей исследовать ее нейробиологические механизмы и поведенческие последствия.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ

Современные эпидемиологические и клинические исследования свидетельствуют о том, что социальная изоляция является значимым фактором риска развития различных соматических и психоневрологических заболеваний [6]. В последние годы накоплены убедительные данные о неблагоприятном влиянии социальной изоляции на когнитивное функционирование, эмоциональное состояние и общее состояние здоровья человека [6]. Показано, что ограниченность социальных контактов может оказывать выраженное негативное влияние на процессы старения мозга и способствовать развитию нейродегенеративных заболеваний [7]. Согласно существующим данным, индивиды, имеющие ограниченное количество социальных контактов, но при этом не испытывающие субъективного чувства одиночества, могут находиться в группе повышенного риска

развития болезни Альцгеймера по сравнению с людьми, обладающими более высокой степенью социальной интеграции [7]. Данный факт может представляться парадоксальным с клинической точки зрения, поскольку в практике врача чаще оцениваются субъективные жалобы пациентов на стрессоры, тревожность или чувство одиночества. Однако исследования показывают, что объективные показатели социальной изоляции могут иметь более высокую прогностическую ценность при оценке риска нейродегенеративных заболеваний. В связи с этим при клинической оценке состояния пациента целесообразно учитывать не только субъективные эмоциональные переживания, но и объективные параметры социальной вовлеченности [8].

Особое значение проблема социальной изоляции приобретает в пожилом возрасте, когда снижение социальной активности часто сочетается с когнитивными нарушениями и развитием деменции. Социальная изоляция и одиночество могут усиливать негативные аффективные, когнитивные и нейробиологические последствия деменции, ухудшая адаптацию пациентов и снижая качество их жизни [9]. Дополнительные данные были получены в период пандемии COVID-19, когда вынужденное ограничение социальных контактов сопровождалось ростом распространенности депрессивных расстройств, нарушений памяти и различных нейropsychиатрических симптомов [8].

При этом наличие устойчивых социальных связей и активное участие в социальной жизни ассоциируются с более благоприятным течением когнитивных процессов. Показано, что высокий уровень социальной интеграции может коррелировать с меньшей выраженностью структур-

ных повреждений мозговой ткани и более низкой степенью нейродегенеративных изменений. Предполагается, что одним из ключевых механизмов данных процессов является хроническая активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГН-оси), сопровождающаяся длительным повышением уровня глюкокортикоидов, снижением нейрогенеза в гиппокампе и нарушением синаптической пластичности [8, 9].

Для более детального изучения патофизиологии социальной изоляции широко используются экспериментальные модели на животных. Показано, что изоляция в раннем онтогенезе или во взрослом возрасте приводит к выраженным изменениям поведения, включая повышение тревожности, агрессивности, снижение когнитивных функций и увеличение уязвимости к действию психоактивных веществ [10–12]. В экспериментальной нейробиологии описан так называемый синдром социальной изоляции у грызунов, включающий комплекс поведенческих и нейрохимических изменений [10]. К основным его проявлениям относятся: повышение возбудимости нейрональных систем вознаграждения мозга; снижение уровня внимания в сочетании с повышенной локомоторной активностью; появление патологической агрессивности, при которой поза подчинения у другой особи не подавляет агрессивное поведение; повышение выраженности депрессивноподобных реакций в условиях стрессового воздействия [10].

Развитие указанных поведенческих изменений сопровождается повышением уязвимости к действию этанола и других психоактивных веществ, а также формированием патологической зависимости от аддитивных стимулов [13,

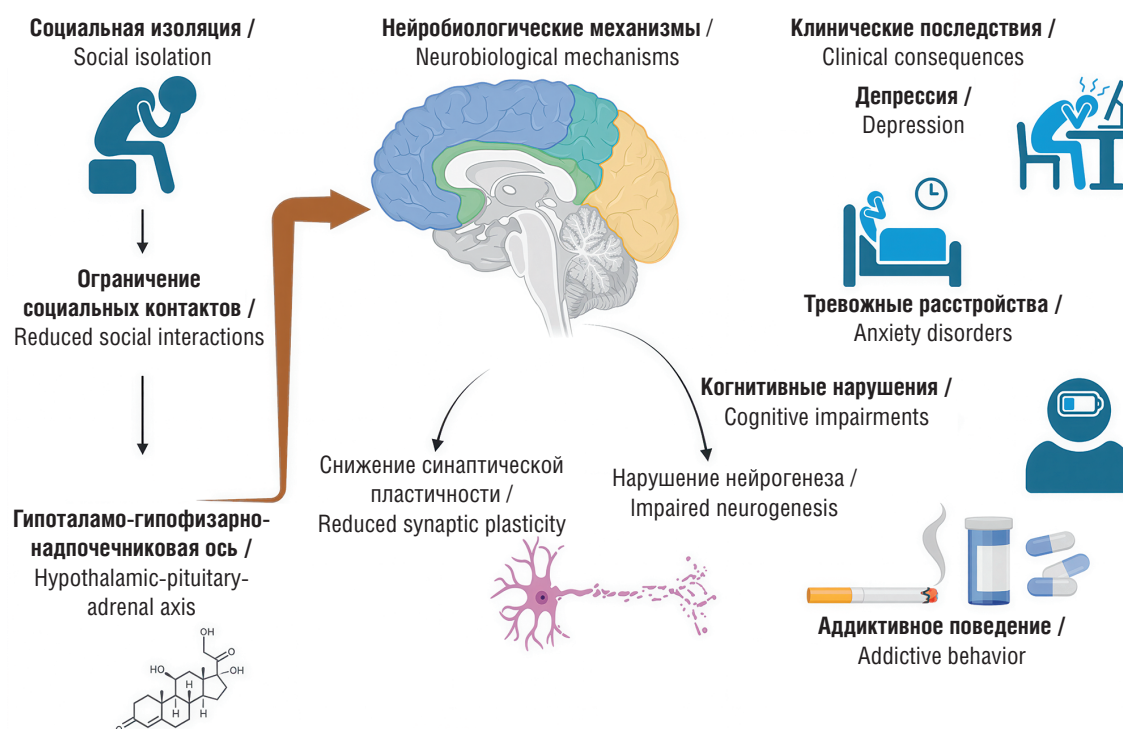


Рис. 1. Нейробиологические механизмы и клинические последствия социальной изоляции (рисунок составлен авторами)

Fig. 1. Neurobiological mechanisms and clinical consequences of social isolation (the drawing prepared by the authors)

14]. Социальная изоляция также ассоциирована со снижением нейрогенеза, уменьшением дендритной ветвистости нейронов и усилением экспрессии провоспалительных цитокинов в гиппокампе и префронтальной коре головного мозга [15]. В ряде исследований показано повышение уровня провоспалительных медиаторов в структурах мозга животных, находящихся в условиях длительной социальной изоляции [16].

Ключевым элементом нейробиологических изменений при социальной изоляции является активация стресс-реализующих нейроэндокринных систем. Социальные виды животных, включая приматов и грызунов, испытывают выраженный стресс при длительном отсутствии социальных взаимодействий, что приводит к хронической активации ГГН-оси [17]. У человека повышение уровня кортизола при социальной изоляции, как правило, носит умеренный, но длительный характер. При этом отсутствие выраженной острой стрессовой реакции может маскировать постепенное формирование хронического стрессового состояния, которое в дальнейшем способствует развитию различных психических и соматических нарушений [2]. Важную роль в формировании поведенческих и эмоциональных нарушений при социальной изоляции играет депрессия. Показано, что изоляция часто сопутствует депрессивным расстройствам, однако связь между этими состояниями носит двусторонний характер: депрессия может способствовать формированию изоляции, а переживание социальной изоляции повышает риск развития депрессивных состояний [18]. Депрессия также рассматривается как один из ключевых факторов, усиливающих негативные последствия социальной изоляции и повышающих вероятность возникновения нарушений поведения [19]. На нейробиологическом уровне депрессивные расстройства связаны с нарушением нейроиммунной регуляции, изменением активности цитокинов и прогрессирующей утратой адаптивных функций различных структур головного мозга. Эти процессы могут дополнительно усиливать негативное влияние социальной изоляции на психическое здоровье человека и способствовать развитию устойчивых поведенческих нарушений (рис. 1) [19].

НЕЙРОБИОЛОГИЯ И НЕЙРОХИМИЯ СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ

Социальная изоляция рассматривается как мощный психосоциальный стрессор, способный вызывать глубокие нейробиологические и нейрохимические изменения в центральной нервной системе. Экспериментальные исследования на животных моделях показали, что длительное ограничение социальных взаимодействий приводит к комплексной перестройке функционирования нейромедиаторных систем мозга, включая дофаминергическую, серотонинергическую, глутаматергическую и пептидергическую системы. Эти изменения лежат в основе формирующихся поведенческих нарушений, таких как повышенная тревожность, депрессивноподобные состояния, импульсивность и склонность к формированию аддитивных форм поведения.

Одним из важных поведенческих проявлений социальной изоляции является развитие нарушений пищевого поведения. Показано, что выращивание животных в условиях изоляции может сопровождаться увеличением массы тела, усилением пищевой мотивации и развитием компульсивного переедания [20–22]. Предполагается, что данные изменения связаны с нарушением функционирования нейропептидных систем, участвующих в контроле энергетического баланса и мотивационного поведения. В частности, важную роль играют орексиновая и грелиновая системы, регулирующие процессы пищевой мотивации и эмоционального подкрепления.

Одним из наиболее устойчивых нейробиологических эффектов социальной изоляции является нарушение функционирования мезолимбической дофаминергической системы, играющей ключевую роль в регуляции мотивации, эмоционального поведения и процессов подкрепления. Показано, что длительная социальная изоляция сопровождается повышением высвобождения дофамина в прилежащем ядре (*nucleus accumbens*) и изменением чувствительности дофаминовых D1 и D2 рецепторов, что приводит к нарушениям со стороны системы вознаграждения и повышению восприимчивости к действию аддитивных стимулов [23, 24]. Подобные изменения рассматриваются как один из ключевых механизмов формирования аддитивного фенотипа поведения.

Социальная изоляция также оказывает выраженное влияние на развитие и функциональную организацию лимбических структур мозга. Ограничение социального опыта в онтогенезе приводит к нарушению формирования нейронных связей в гиппокампе, миндалине, поясной коре и гипоталамусе в структурах, участвующих в регуляции эмоций, памяти и стрессовых реакций [25]. В частности, у животных, выращенных в условиях социальной изоляции, выявлены изменения обмена основных моноаминов и нейропептидов, а также повышение уровня глюкокортикоидов, включая кортикостерон [25, 26]. Эти процессы сопровождаются нарушением нейропластичности и могут приводить к долговременным изменениям поведения.

Существенное значение в патогенезе поведенческих нарушений при социальной изоляции имеет активация ГГН-оси. Длительное отсутствие социальных взаимодействий приводит к хронической активации стресс-реализующих нейроэндокринных систем, включая симпатoadреналовую систему и ГГН-ось. В результате наблюдается устойчивое повышение уровня глюкокортикоидов, которое сопровождается нарушением регуляции нейропластичности, снижением нейрогенеза в гиппокампе и изменением функциональной активности префронтальной коры. Эти процессы способствуют формированию устойчивых эмоциональных и когнитивных нарушений [26].

Особое внимание в последние годы уделяется роли орексигенных пептидов в регуляции поведения при социальной изоляции. Орексин, грелин, нейропептид Y, меланцит-стимулирующий гормон и глюкагоноподобный пептид участвуют в интеграции сигналов, связанных со стрессом,

энергетическим обменом и системой подкрепления [27]. Показано, что взаимодействие этих нейропептидов с дофаминергическими и серотонинергическими системами мозга играет важную роль в формировании мотивационных и аддитивных форм поведения [28, 29]. В ряде экспериментальных работ продемонстрировано, что социальная изоляция усиливает аддитивное поведение и повышает высвобождение дофамина в прилежащем ядре в ответ на стимуляцию зон положительного подкрепления [30]. Фармакологическая модуляция нейропептидных систем позволяет частично корректировать данные нарушения. Так, применение антагонистов рецепторов орексигенных пептидов, включая антагонисты меланоцит-стимулирующего гормона, приводит к снижению эмоциональной реактивности, внутривидовой агрессии и исследовательского поведения у животных, выращенных в условиях социальной изоляции [31].

Особое значение имеют модели раннего социального стресса, включая временную изоляцию крысят от матери. Показано, что ранний постнатальный стресс изоляции от матери приводит к формированию тревожно-депрессивных симптомов во взрослом возрасте и повышает риск развития аддитивного поведения [32]. При этом наблюдаются изменения экспрессии генов, кодирующих рецепторы грелина и орексина в лимбической системе мозга, что свидетельствует о вовлеченности нейропептидных механизмов в формирование стресс-индуцированных поведенческих нарушений. Значительный интерес представляет участие нейротрофических факторов в патогенезе нарушений поведения при социальной изоляции. Показано, что психогенные стрессоры в раннем онтогенезе могут изменять активность сигнальных путей, связанных с BDNF, NTRK2 и PI3K, участвующих в регуляции нейропластичности и формировании компульсивных форм пищевого поведения [33]. Данные молекулярные изменения могут рассматриваться как потенциальные биомаркеры уязвимости к развитию аддитивных расстройств.

В последние годы активно изучается возможность фармакологической коррекции поведенческих нарушений, вызванных социальной изоляцией. Применение новых антагонистов рецепторов орексина и грелина позволяет снижать проявления импульсивности, компульсивного переедания и других форм аддитивного поведения в экспериментальных моделях [33, 34]. Полученные результаты подтверждают важную роль орексиновой и грелиновой систем в регуляции мотивационных компонентов поведения и формировании стресс-индуцированных зависимостей.

Дополнительные данные свидетельствуют о том, что ранний социальный стресс способен повышать экспрессию рецептора грелина GHSR1a в структурах лимбической системы мозга, что может способствовать усилению дофаминергической передачи и формированию аддитивных форм поведения. Таким образом, грелиновая система выступает важной интегральной системой, связывающей стресс-реализующие механизмы, энергетический обмен и систему подкрепления мозга [35, 36].

Отдельное направление исследований посвящено изучению влияния социальной изоляции на половое и коммуникативное поведение. Показано, что у животных, подвергшихся длительной социальной изоляции, наблюдаются изменения уровня пептидных гормонов, регулирующих половую мотивацию [37]. Кроме того, установлено участие кисспептиновой системы в регуляции социального и коммуникативного поведения. Экспериментальные исследования на модели *Danio rerio* показали, что социальная изоляция и введение аналогов кисспептина способны изменять экспрессию генов *kiss1*, *kiss2* и их рецепторов, влияя на социальную коммуникацию и поведенческие реакции [37, 38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, совокупность экспериментальных и клинических данных свидетельствует о том, что социальная изоляция представляет собой мощный хронический психосоциальный стрессор, вызывающий комплексную перестройку нейроэндокринных, нейрохимических и поведенческих механизмов. Ограничение социальных взаимодействий приводит к нарушению со стороны ключевых нейромедиаторных систем мозга, а также к активации стресс-реализующих нейроэндокринных механизмов, прежде всего гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. На молекулярном уровне эти процессы сопровождаются изменениями нейропластичности, снижением нейрогенеза.

Особую роль в формировании стресс-индуцированных поведенческих нарушений играют орексиновая, грелиновая и меланокортиновая системы. Эти нейропептидные системы участвуют в интеграции сигналов, связанных со стрессом, энергетическим обменом и функционированием системы вознаграждения мозга. Их взаимодействие с мезолимбической дофаминергической системой формирует нейробиологическую основу мотивационных процессов и аддитивного поведения. Полученные данные позволяют рассматривать рецепторы орексигенных пептидов и связанные с ними сигнальные пути как перспективные молекулярные мишени для разработки новых фармакологических подходов к коррекции поведенческих и аддитивных расстройств.

Несмотря на значительный прогресс в изучении нейробиологических механизмов социальной изоляции, ряд фундаментальных вопросов остается открытым. В частности, до конца не ясны механизмы, посредством которых различные формы социальной изоляции — ранний постнатальный стресс, ограничение социальных контактов во взрослом возрасте или хроническая социальная депривация — приводят к формированию сходных нейробиологических и поведенческих фенотипов. Необходимо также уточнить, в какой степени индивидуальная генетическая предрасположенность и особенности раннего развития определяют уязвимость мозга к воздействию социальных стрессоров.

Социальную изоляцию следует рассматривать не только как социально-психологическое явление, но и как важный биомедицинский фактор, оказывающий существенное влия-

яние на функционирование центральной нервной системы. Дальнейшее изучение нейробиологических механизмов социальной изоляции, а также взаимодействия нейромедиаторных и нейропептидных систем мозга, может способствовать формированию новой концепции нейробиологической регуляции стресс-индуцированных поведенческих нарушений и открывает перспективы разработки инновационных подходов к профилактике и лечению аддитивных и аффективных расстройств.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. С.С. Пюрвеев — написание и редактирование текста, концепция исследования; В.А. Лебедев, А.Г. Васильев, Н.С. Деданишвили, А.Ю. Юров, Т.Е. Лебедева — написание и редактирование текста; А.А. Лебедев — написание и редактирование текста, руководство.

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБНУ «Институт

экспериментальной медицины» FGWG-2025-0020 «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддитивных и нейроэндокринных нарушениях с целью создания новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС».

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. S.S. Pyurveev — manuscript writing and editing, study concept; V.A. Lebedev, A.G. Vasiliev, N.S. Dedanishvili, A.Yu. Yurov, T.E. Lebedeva — manuscript writing and editing; A.A. Lebedev — manuscript writing and editing, supervision.

All authors made substantial contributions to the development of the study concept and preparation of the manuscript, read and approved the final version prior to publication.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding. The study was carried out within the framework of the state assignment of the Institute of Experimental Medicine (FGWG-2025-0020) entitled “Identification of molecular targets for pharmacological intervention in addictive and neuroendocrine disorders aimed at the development of novel pharmacologically active compounds acting on central nervous system receptors.”

ЛИТЕРАТУРА

1. Taylor H.O., Taylor R.J., Nguyen A.W., Chatters L. Social isolation, depression, and psychological distress among older adults. *J Aging Health*. 2018;30(2):229–246. <https://doi.org/10.1177/0898264316673511>.
2. Barrett T.J., Corr E.M., van Solingen C. et al. Chronic stress primes innate immune responses in mice and humans. *Cell Rep*. 2021;36(10):109595. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109595>.
3. Rodrigues N.G., Han C.Q.Y., SuY., Klainin-Yobas P., Wu X.V. Psychological impacts and online interventions of social isolation amongst older adults during COVID-19 pandemic: a scoping review. *J Adv Nurs*. 2022;78(3):609–644. <https://doi.org/10.1111/jan.15063>.
4. Tiwari S.C. Loneliness: a disease? *Ind J Psych*. 2013;55(4):320. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.120536>.
5. Лебедев А.А., Русановский В.В., Макарова Т.М., Шабанов П.Д. Сравнение внутривидового и индивидуального поведения самцов и самок крыс, выращенных в условиях социальной изоляции. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2005;5(1):861–865. EDN: HSPBUN.
6. Hawkey L.C., Cacioppo J.T. Loneliness matters: a theoretical and empirical review of consequences and mechanisms. *Ann Behav Med*. 2010;40(2):218–227. <https://doi.org/10.1007/s12160-010-9210-8>.
7. Cacioppo J.T., Cacioppo S., Capitanio J.P., Cole S.W. The neuroendocrinology of social isolation. *Ann Rev Psychol*. 2015;66(1):733–767. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010814-015240>.
8. Bakker E.D., van der Pas S.L., Zwan M.D. Steeper memory decline after COVID-19 lockdown measures. *Alzheimer's Res Ther*. 2023;15(1):81. <https://doi.org/10.1186/S13195-023-01226-5>.
9. Pinquart M., Sörensen S. Influences on loneliness in older adults. A meta-analysis. *Basic Appl Soc Psych*. 2010;23(4):245–266. https://doi.org/10.1207/S15324834BASP2304_2.
10. Шабанов П.Д., Мещеров Ш.К., Лебедев А.А. Синдром социальной изоляции. СПб: ЭЛБИ-СПб; 2004.
11. Шабанов П.Д., Русановский В.В., Лебедев А.А. Зоосоциальное поведение млекопитающих. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2006. 202 с.
12. Шабанов П.Д., Егерова Е.А., Лебедев А.А. Моделирование расстройств аутистического спектра ранней социальной изоляцией у крыс. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2018;17(2):5–15. EDN: XSKATZ.
13. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Русановский В.В. Поведенческие и нейрохимические последствия социальной изоляции. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2003;2(4):26–44. EDN: HVENEZ.
14. Шабанов П.Д., Роик Р.О., Лебедев А.А., Стрельцов В.Ф. Эффекты антидепрессантов на моделях самостимуляции мозга и предпочтения места при длительной социальной изоляции и алкоголизации. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2006;69(4):60–65. EDN: SZXCSX.
15. Liang F., Yang S., Zhang Y., Hao T. Social housing promotes cognitive function through enhancing synaptic plasticity in APP/PS1 Mice. *Behav Brain Res*. 2019;368:111910. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.111910>.
16. Dong H., Yuede C. M., Yoo H.S. et al. Corticosterone and related receptor expression are associated with increased β -amyloid plaques in isolated Tg2576 mice. *Neurosci*. 2008;155(1):154–163. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.05.017>.

17. Lander S.S., Linder-Shacham D., Gaisler-Salomon I. Differential effects of social isolation in adolescent and adult mice on behavior and cortical gene expression. *Behav Brain Res.* 2017;316:245–254. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.09.005>.
18. Santini Z.I., Jose P.E., York Cornwell E. et al. Social disconnectedness, perceived isolation, and symptoms of depression and anxiety among older Americans (NSHAP): a longitudinal mediation analysis. *Lancet Public Health.* 2020;5(1):e62–e70. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(19\)30230-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(19)30230-0).
19. Adlbrecht L., Bartholomeyczik S., Hildebrandt C., Mayer H. Social interactions of persons with dementia living in special care units in long-term care: a mixed-methods systematic. Review. *Dementia.* 2021;20(3):967–984. <https://doi.org/10.1177/1471301220919937>.
20. Pérez C., Canal J.R., Domínguez E., et al. Individual housing influences certain biochemical parameters in the rat. *Lab Anim.* 1997;31(4):357–361. <https://doi.org/10.1258/002367797780596158>.
21. Ryu V., Yoo S.B., Kang D.W. et al. Post-weaning isolation promotes food intake and body weight gain in rats that experienced neonatal maternal separation. *Brain Res.* 2009;1295:127–134. <https://doi.org/10.3389/fnins.2011.00012>.
22. Serra M., Pisu M.G., Littera M. et al. Social isolation-induced decreases in both the abundance of neuroactive steroids and GABA(A) receptor function in rat brain. *J Neurochem.* 2000;75(2):732–740. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.0750732.x>.
23. Карпова И.В., Михеев В.В., Бычков Е.Р. и др. Асимметрия в уровнях моноаминов в головном мозге мышей линии BALB/C, выращенных в условиях социальной изоляции. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2012;10(4):42–48. <https://doi.org/10.17816/RCF10442-48>.
24. Карпова И.В., Михеев В.В., Бычков Е.Р., и др. Социальная изоляция асимметрично изменяет содержание моноаминов в мозге мышей линии BALB/C. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2012;11(3):3–9. EDN: PKMNXB.
25. Лебедев А.А., Макарова Т.М., Русановский В.В., Шабанов П.Д. Организация различных форм внутривидового и индивидуального поведения самцов и самок крыс с обычным и ограниченным зоосоциальным опытом. *Клиническая патофизиология.* 2004;2:47–52. EDN: WFDXKB.
26. Шабанов П.Д., Виноградов П.М., Лебедев А.А., и др. Грелиновая система мозга участвует в контроле эмоционально-исследовательского поведения и двигательной активности крыс, выращенных в условиях стресса социальной изоляции. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2017;15(4):38–45. <https://doi.org/10.17816/RCF15438-45>.
27. Пюрвеев С.С., Оськина А.С., Уланова С.В. Трансляционные модели на животных в исследовании регуляции стрессового ответа и сложных механизмов действия глюкокортикоидов. *Российские биомедицинские исследования.* 2025;10(4):58–83. <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.83.69.004>.
28. Пюрвеев С.С., Некрасов М.С., Деданишвили Н.С., Некрасова А.С., Брус Т.В., Лебедев А.А. и др. Действие хронического психического стресса в раннем онтогенезе повышает риски развития химической и нехимической форм зависимости. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2023;21(1):69–78. <https://doi.org/10.17816/RCF21169-78>.
29. Пюрвеев С.С., Лебедев А.А., Сизов В.В., Бычков Е.Р., Мухин В.Н., Надбитова Н.Д. и др. Социальная изоляция вызывает аддитивное поведение и увеличение выброса дофамина в прилежащем ядре в ответ на стимуляцию зоны положительного подкрепления. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова.* 2024;74(4):471–485. <https://doi.org/10.31857/S0044467724040083>.
30. Lebedev A.A., Purveev S.S., Bychkov E.R., Mukhin V.N., Nadbitova N.D., Droblenkov A.V., Shabanov P.D. Social isolation induces addictive behavior and increased dopamine release in the nucleus accumbens in response to stimulation of the positive reinforcing zone. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2025;55(1):211–221. <https://doi.org/10.1007/s11055-025-01772-5>.
31. Пюрвеев С.С., Деданишвили Н.С., Сексте Э.А., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Влияние стресса ранней материнской депривации на экспрессию OX1R в лимбической системе головного мозга и развитие тревожно-депрессивных симптомов у крыс. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2024;22(2):153–162. <https://doi.org/10.17816/RCF622940>.
32. Пюрвеев С.С., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Пшеничная А.Г., Абросимов М.Е., Лебедев В.А., Шабанов П.Д. Влияние антагониста рецепторов меланокортин-стимулирующего гормона ML-00253764 на эмоциональное, внутривидовое и исследовательское поведение крыс, выращенных в условиях социальной изоляции. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2025;88(6):3–9. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2025-88-6-3-9>.
33. Лизунов А.В., Лебедев А.А., Пюрвеев С.С., Надбитова Н.Д., Гольц В.А., Сексте Э.А. и др. Участие BDNF, NTRK2 и PI3K в механизмах компульсивного переключения после действия психогенных стрессоров в онтогенезе. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2024;22(2):179–189. <https://doi.org/10.17816/RCF625676>.
34. Надбитова Н.Д., Пюрвеев С.С., Нетеса М.А., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Влияние нового антагониста грелиновых рецепторов агрелакса на компульсивное переключение, вызванное острым и хроническим стрессами у крыс. *Психофармакология и биологическая наркология.* 2024;15(3):199–210. <https://doi.org/10.17816/phbn635868>.
35. Лебедев А.А., Пюрвеев С.С., Сексте Э.А., Бычков Е.Р., Тиссен И.Ю., Шабанов П.Д. Модели материнского пренебрежения и социальной изоляции в онтогенезе проявляют у животных элементы игровой зависимости, повышая экспрессию GHSR1a в структурах мозга. *Вопросы наркологии.* 2022;11-12(213):44–66. EDN: SSLSSZ.
36. Puryueev S.S., Lebedev A.A., Bychkov E.R., Shabanov P.D. Intranasal administration of ghrelin receptor antagonist [d-lys-3]-GHRP-6 reduces the manifestations of impulsivity and compulsivity induced by maternal deprivation in rats. *Res Res Pharmacol.* 2024;10(2):97–106. <https://doi.org/10.18413/rpharmacology.10.448>.
37. Гольц В.А., Лебедев А.А., Ереско С.О., Айрапетов М.И., Пюрвеев С.С., Бычков Е.Р. и др. Влияние кисспептина ко-

стистых рыб kiss1 и аналогов кисспептина млекопитающих на коммуникативное поведение *Danio rerio*, вызванное социальной изоляцией. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2024;22(2):191–203. <https://doi.org/10.17816/RCF625892>.

REFERENCES

1. Taylor H.O., Taylor R.J., Nguyen A.W., Chatters L. Social isolation, depression, and psychological distress among older adults. *J Aging Health*. 2018;30(2):229–246. <https://doi.org/10.1177/0898264316673511>.
2. Barrett T.J., Corr E.M., van Solingen C. et al. Chronic stress primes innate immune responses in mice and humans. *Cell Rep*. 2021;36(10):109595. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109595>.
3. Rodrigues N.G., Han C.Q.Y., SuY., Klainin-Yobas P., Wu X.V. Psychological impacts and online interventions of social isolation amongst older adults during COVID-19 pandemic: a scoping review. *J Adv Nurs*. 2022;78(3):609–644. <https://doi.org/10.1111/jan.15063>.
4. Tiwari S.C. Loneliness: a disease? *Ind J Psych*. 2013;55(4):320. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.120536>.
5. Lebedev A.A., Rusanovskiy V.V., Makarova T.M., Shabanov P.D. Comparison of intraspecific and individual behavior of male and female rats reared in conditions of social isolation. *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2005;5(1):861–865. (In Russ.). EDN: HSPBUN.
6. Hawkley L.C., Cacioppo J.T. Loneliness matters: a theoretical and empirical review of consequences and mechanisms. *Ann Behav Med*. 2010;40(2):218–227. <https://doi.org/10.1007/s12160-010-9210-8>.
7. Cacioppo J.T., Cacioppo S., Capitanio J.P., Cole S.W. The neuroendocrinology of social isolation. *Ann Rev Psychol*. 2015;66(1):733–767. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010814-015240>.
8. Bakker E.D., van der Pas S.L., Zwan M.D. Steeper memory decline after COVID-19 lockdown measures. *Alzheimer's Res Ther*. 2023;15(1):81. <https://doi.org/10.1186/S13195-023-01226-5>.
9. Pinquart M., Sörensen S. Influences on loneliness in older adults. A meta-analysis. *Basic Appl Soc Psych*. 2010;23(4):245–266. https://doi.org/10.1207/S15324834BASP2304_2.
10. Shabanov P.D., Meshcherov Sh.K., Lebedev A.A. Social isolation syndrome. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2004. (In Russ.).
11. 50. Shabanov P.D., Rusanovskiy V.V., Lebedev A.A. Zoosocial behavior of mammals. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2006. 202 p. (In Russ.).
12. Shabanov P.D., Egereva E.A., Lebedev A.A. Modelling the autistic spectrum disorders by early social isolation in rats. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2018;17(2):5–15. (In Russ.). EDN: XSKATZ.
13. Shabanov P.D., Lebedev A.A., Rusanovskiy V.V. Behavioral and neurochemical consequences of social isolation. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2003;2(4):26–44. (In Russ.). EDN: HVENEZ.
14. Shabanov P.D., Roik R.O., Lebedev A.A., Streltsov V.F. Effects of antidepressants in models of brain self-stimulation and place preference after prolonged social isolation and alcoholization. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2006;69(4):60–65. (In Russ.). EDN: SZXCSX.
15. Liang F., Yang S., Zhang Y., Hao T. Social housing promotes cognitive function through enhancing synaptic plasticity in APP/PS1 Mice. *Behav Brain Res*. 2019;368:111910. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.111910>.
16. Dong H., Yuede C. M., Yoo H.S. et al. Corticosterone and related receptor expression are associated with increased β -amyloid plaques in isolated Tg2576 mice. *Neurosci*. 2008;155(1):154–163. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.05.017>.
17. Lander S.S., Linder-Shacham D., Gaisler-Salomon I. Differential effects of social isolation in adolescent and adult mice on behavior and cortical gene expression. *Behav Brain Res*. 2017;316:245–254. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.09.005>.
18. Santini Z.I., Jose P.E., York Cornwell E. et al. Social disconnectedness, perceived isolation, and symptoms of depression and anxiety among older Americans (NSHAP): a longitudinal mediation analysis. *Lancet Public Health*. 2020;5(1):e62–e70. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(19\)30230-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(19)30230-0).
19. Adlbrecht L., Bartholomeyczik S., Hildebrandt C., Mayer H. Social interactions of persons with dementia living in special care units in long-term care: a mixed-methods systematic review. *Dementia*. 2021;20(3):967–984. <https://doi.org/10.1177/1471301220919937>.
20. Pérez C., Canal J.R., Domínguez E., et al. Individual housing influences certain biochemical parameters in the rat. *Lab Anim*. 1997;31(4):357–361. <https://doi.org/10.1258/002367797780596158>.
21. Ryu V., Yoo S.B., Kang D.W. et al. Post-weaning isolation promotes food intake and body weight gain in rats that experienced neonatal maternal separation. *Brain Res*. 2009;1295:127–134. <https://doi.org/10.3389/fnins.2011.00012>.
22. Serra M., Pisu M.G., Littera M. et al. Social isolation-induced decreases in both the abundance of neuroactive steroids and GABA(A) receptor function in rat brain. *J Neurochem*. 2000;75(2):732–740. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.0750732.x>.
23. Karpova I.V., Mikheyev V.V., Bychkov Y.R., Lebedev A.A., Shabanov P.D. Asymmetry in the content of brain monoamines of BALB/c mice reared in social isolation conditions. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2012;10(4):42–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/RCF10442-48>.
24. Karpova I.V., Mikheev V.V., Bychkov E.R., et al. Social isolation changes asymmetrically the content of monoamines in the balb/c mice brain. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2012;11(3):3–9. (In Russ.). EDN: PKMNXB.
25. Lebedev A.A., Makarova T.M., Rusanovskiy V.V., Shabanov P.D. Organization of various forms of intraspecific and individual behavior in male and female rats with normal and restricted zoo-

- social experience. *Clinical Pathophysiology*. 2004;(2):47–52. (In Russ.). EDN: WFDXKB.
26. Shabanov P.D., Vinogradov P.M., Lebedev A.A., Roik R.O., Morozov V.I. Ghrelin system of the brain participates in control of emotional, explorative behavior and motor activity in rats rearing in conditions of social isolation stress. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(4):38–45. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/RCF15438-45>.
 27. Pyurveev S.S., Oskina A.S., Ulanova S.V. Translational animal models in the study of stress response regulation and complex mechanisms of glucocorticoid action. *Russian Biomedical Research*. 2025;10(4):58–83. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.83.69.004>.
 28. Pyurveev S.S., Nekrasov M.S., Dedanishvili N.S., Nekrasova A.S., Brus T.V., Lebedev A.A. et al. Chronic mental stress in early ontogenesis increased risks of development for chemical and non-chemical forms of addiction. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2023;21(1):69–78. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/RCF21169-78>.
 29. Pyurveev S.S., Lebedev A.A., Sizov V.V., Bychkov E.R., Mukhin V.N., Nadbitova N.D. et al. Social isolation induces addictive behavior and increases release of dopamine in the nucleus accumbens in response to stimulation of the positive reinforcing zone. *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*. 2024;74(4):471–485. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0044467724040083>.
 30. Lebedev A.A., Pyurveev S.S., Bychkov E.R., Mukhin V.N., Nadbitova N.D., Droblenkov A.V., Shabanov P.D. Social isolation induces addictive behavior and increased dopamine release in the nucleus accumbens in response to stimulation of the positive reinforcing zone. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2025;55(1):211–221. <https://doi.org/10.1007/s11055-025-01772-5>.
 31. Pyurveev S.S., Dedanishvili N.S., Sekste E.A., Lebedev A.A., Bychkov E.R., Shabanov P.D. Early stress in maternal deprivation affects the expression of OX1R in the limbic system of the brain and contributes to the development of anxiety-depressive symptoms in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2024;22(2):153–162. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/RCF622940>.
 32. Pyurveev S.S., Lebedev A.A., Bychkov E.R., Pshenichnaya A.G., Abrosimov M.E., Lebedev V.A., Shabanov P.D. Effect of melanocyte-stimulating hormone receptor antagonist ML-00253764 on emotional, intraspecific and exploratory behavior of rats reared under social isolation. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2025;88(6):3–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2025-88-6-3-9>.
 33. Lizunov A.V., Lebedev A.A., Pyurveev S.S., Nadbitova N.D., Goltz V.A., Sekste E.A. et al. Involvement of *Bdnf*, *Ntrk2* and *Pi3k* in the mechanism of binge eating after psychogenic stressors in ontogenesis. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2024;22(2):179–189. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/RCF625676>.
 34. Nadbitova N.D., Pyurveev S.S., Netesa M.A., Lebedev A.A., Shabanov P.D. Effects of the new ghrelin receptor antagonist agrelax on compulsive overeating induced by acute and chronic stress in rats. *Psychopharmacology and Addiction Biology*. 2024;15(3):199–210. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/phbn635868>.
 35. Lebedev A.A., Pyurveev S.S., Sekste E.A., Bychkov E.R., Tissen I.Yu., Shabanov P.D. Models of maternal neglect and social isolation in ontogenesis evince elements of gambling dependence in animals, increasing ghrelin expression in cerebral structures. *Journal of Addiction Problems*. 2022;11–12(213):44–66. (In Russ.). EDN: SSLSSZ.
 36. Pyurveev S.S., Lebedev A.A., Bychkov E.R., Shabanov P.D. Intranasal administration of ghrelin receptor antagonist [d-lys-3]-GHRP-6 reduces the manifestations of impulsivity and compulsivity induced by maternal deprivation in rats. *Res Res Pharmacol*. 2024;10(2):97–106. <https://doi.org/10.18413/rrpharmacology.10.448>.
 37. Goltz V.A., Lebedev A.A., Eresko S.O., Airapetov M.I., Pyurveev S.S., Bychkov E.R., Bayramov A.A., Lebedev V.A., Shabanov P.D. Kiss1 kisspeptin of bony fish and mammalian kisspeptin analogs enhance the communicative behavior of *Danio rerio* induced by social isolation. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2024;22(2):191–203. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/RCF625892>.
 38. Perova A.P., Goltz V.A., Pyurveev S.S., Lizunov A.V., Sekste E.A., Potapkin A.M. et al. Effect of social isolation and kisspeptin analogues (ks6 and ks10) on the expression of kiss1, kiss2, and their receptors in danio rerio. *Res Res Pharmacology*. 2025;11(2):112–121. <https://doi.org/10.18413/rrpharmacology.11.597>.

ОБ АВТОРАХ

Сарнг Саналович Пюрвеев, канд. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии; заведующий межкафедральной экспериментальной лаборатории кафедр патофизиологии, нормальной физиологии и медицинской биофизики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия; научный сотрудник отдела фармакологии им. С.В. Аничкова, Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-4467-2269; eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com

AUTHORS INFO

Sarnig S. Pyurveev, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology with a course in Immunopathology; Head of the Interdepartmental Experimental Laboratory of the Departments of Pathophysiology, Normal Physiology and Medical Biophysics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; Researcher, Department of Pharmacology named after S.V. Anichkov, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-4467-2269; eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com

ОБ АВТОРАХ

Виктор Андреевич Лебедев, канд. биол. наук, научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия; научный сотрудник, Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы, Санкт-Петербург, Россия; научный сотрудник, Санкт-Петербургский университет технологий управления и экономики, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-1525-8106; eLibrary SPIN: 1878-8392; e-mail: vitya-lebedev-57@mail.ru

Андрей Глебович Васильев, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Николай Сергеевич Деданишвили, аспирант, кафедра биологической химии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-6231-445X; eLibrary SPIN: 9472-0556; e-mail: votrenicolas@mail.ru

Андрей Юрьевич Юров, канд. биол. наук, доцент кафедры физиологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2344-1434; eLibrary SPIN: 5211-2420; e-mail: andrey@mail.ru

Татьяна Евгеньевна Лебедева, ассистент, кафедра общей и медицинской химии им. проф. В.В. Хорунжего, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0007-5494-6095; eLibrary SPIN: 6137-1475; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Полина Александровна Палатная, студентка 6-го курса педиатрического факультета; ORCID: 0009-0003-7087-5574; eLibrary SPIN: 7569-0096

* **Андрей Андреевич Лебедев**, д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией общей фармакологии, отдел нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, Институт экспериментальной медицины; адрес: Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; научный сотрудник, Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы; адрес: Россия, 199178, Санкт-Петербург, 12-я линия В.О., д. 13, лит. А, помещ. 4н; научный сотрудник, Санкт-Петербургский университет технологий управления и экономики; адрес: Россия, 190020, Санкт-Петербург, Лермонтовский пр., д. 44, лит. А; ORCID: 0000-0003-0297-0425; eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedeviem@rambler.ru

AUTHORS' INFO

Viktor A. Lebedev, PhD, Researcher, Department of Neuropharmacology named after S.V. Anichkov, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; Researcher, Saint Petersburg State Institute of Psychology and Social Work, Saint Petersburg, Russia; Researcher, Saint Petersburg University of Management Technologies and Economics, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-1525-8106; eLibrary SPIN: 1878-8392; e-mail: vitya-lebedev-57@mail.ru

Andrey G. Vasiliev, MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology with a course in Immunopathology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Nikolay S. Dedanishvili, Postgraduate Student, Department of Biological Chemistry, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-6231-445X; eLibrary SPIN: 9472-0556; e-mail: votrenicolas@mail.ru

Andrey Yu. Yurov, PhD, Associate Professor, Department of Physiology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2344-1434; eLibrary SPIN: 5211-2420; e-mail: andrey@mail.ru

Tatyana E. Lebedeva, Assistant, Department of General and Medical Chemistry named after Prof. V.V. Khorunzhego, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0007-5494-6095; eLibrary SPIN: 6137-1475; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Polina A. Palatnaya, 6th-year student of the pediatric faculty; ORCID: 0009-0003-7087-5574; eLibrary SPIN: 7569-0096

* **Andrey A. Lebedev**, Dr Biol Sci, Professor, Head of the Laboratory of General Pharmacology, Department of Neuropharmacology named after S.V. Anichkov, Institute of Experimental Medicine; address: 12 Akademika Pavlova str., Saint Petersburg, 197376, Russia; Researcher, Saint Petersburg State Institute of Psychology and Social Work; address: 13, 12th Line V.O., lit. A, room 4n, Saint Petersburg, 199178, Russia; Researcher, Saint Petersburg University of Management Technologies and Economics; address: 44 Lermontovsky ave., lit. A, Saint Petersburg, 190020, Russia; ORCID: 0000-0003-0297-0425; eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedeviem@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку. / Corresponding author.

Синдромальное ожирение у детей: использование веб-приложения для виртуальной диагностики на примере клинического случая

А.Н. Путинцев, В.Ю. Воинова, М.П. Сафонова, Д.А. Никольский, Е.А. Рубцова, К.Я. Гусев

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В педиатрической практике встречаются наследственные заболевания, сопровождающиеся синдромальным ожирением, вызванным генными либо хромосомными мутациями, а также эпигенетическими нарушениями. Синдромальные формы ожирения отличаются широким клиническим полиморфизмом, что нередко приводит к диагностическим ошибкам и, как следствие, к неправильному и несвоевременному лечению. Их ранняя диагностика исключительно важна как для диагностики, так и для своевременного лечения, в том числе предупреждения развития выраженного ожирения и его осложнений. Приведено описание конкретного клинического случая у мальчика 10 лет с жалобами на избыточную массу тела. По месту жительства ребенок наблюдался с диагнозом «экзогенно-конституциональное ожирение, стеатогепатоз». Была проведена дифференциальная диагностика для исключения синдромальных форм ожирения, таких как синдромы Прадера–Вилли и Альстрема, а также других наследственных заболеваний. Таргетное генетическое тестирование позволило диагностировать у пациента синдром Барде–Бидля — аутосомно-рецессивное заболевание из группы цилиопатий. Однако, учитывая низкую частоту заболевания в популяции, недостаточное знание данной патологии врачами, высокую стоимость и ограниченную доступность полногеномных методов исследования, позволяющих провести лабораторную дифференциальную диагностику, целесообразна разработка учебных компьютерных пособий, позволяющих моделировать процесс клинической диагностики. Авторами разработано такое веб-приложение — интерактивная обучающая программа, позволяющая провести виртуальную диагностику в данном клиническом случае: проанализировать предоставленную информацию о пациенте, определить план обследования, рассмотреть возможные диагностические гипотезы, «направить» пациента на консультации к специалистам, сформировать дифференциально-диагностический ряд и, наконец, установить корректный диагноз. Веб-приложение может быть использовано в процессе обучения студентов медицинских вузов, клинических ординаторов в качестве дополнительного учебного пособия, а также для повышения квалификации педиатров, эндокринологов и врачей других специальностей, которые в своей практике могут встретиться с данной патологией.

Ключевые слова: редкие болезни, синдром Барде–Бидля, наследственные заболевания, виртуальная диагностика, кейс-метод, дистанционное обучение

Как цитировать

Путинцев А.Н., Воинова В.Ю., Сафонова М.П., Никольский Д.А., Рубцова Е.А., Гусев К.Я. Синдромальное ожирение у детей: использование веб-приложения для виртуальной диагностики на примере клинического случая. *Педиатр.* 2026;17(1):96–104. <https://doi.org/10.56871/PED.2026.28.65.010>.

Syndromic obesity in children: using a Web-based virtual diagnostic application as a case study

Alexander N. Putintsev, Viktoria Yu. Voinova, Manushak P. Safonova,
Dmitry A. Nikolsky, Elena A. Rubtsova, Kirill Ya. Gusev

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

In pediatric practice, hereditary diseases associated with syndromic obesity caused by chromosomal and other genetic abnormalities are common. Syndromic forms of obesity are characterized by broad clinical polymorphism and share symptoms with more well-known and common diseases, which often leads to diagnostic errors and, consequently, inappropriate and untimely treatment. Early diagnosis of syndromic forms is important both for diagnosis and timely treatment, as well as for preventing the development of severe obesity and its complications. A specific clinical case is described: a 10-year-old boy with complaints of excessive weight gain and headaches. He had been repeatedly examined at his local hospital and diagnosed with exogenous-constitutional obesity, steatohepatosis. Based on the phenotype and laboratory and imaging findings, a differential diagnosis was performed to exclude syndromic forms of obesity in this patient with childhood-onset obesity. Prader–Willi and Alström syndromes, as well as other hereditary disorders, were primarily excluded. Molecular genetic testing allowed the diagnosis of Bardet–Biedl syndrome, an autosomal recessive disorder belonging to the ciliopathy group. However, given the low incidence of the disease in the population, insufficient knowledge of this pathology among doctors, the high cost and limited availability of genome-wide research methods that allow for laboratory differential diagnostics, it is advisable to develop educational computer aids that allow for modeling the clinical diagnostic process. The authors have developed a web application — an interactive training program — that enables virtual diagnosis of this clinical case: analyzing the patient's information, determining a plan for further examination, considering possible diagnostic hypotheses, referring the patient to specialists, formulating a differential diagnosis, and establishing a diagnosis. The web application can be used in the training of medical students and clinical residents as a supplementary teaching aid, as well as for advanced training for pediatricians, endocrinologists, and physicians of other specialties who may encounter this pathology in their practice.

Keywords: rare diseases, Bardet–Biedl syndrome, hereditary diseases, virtual diagnosis, case based learning, eLearning

To cite this article

Putintsev A.N., Voinova V.Yu., Safonova M.P., Nikolsky D.A., Rubtsova E.A., Gusev K.Ya. Syndromic obesity in children: using a Web-based virtual diagnostic application as a case study. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2026;17(1):96–104. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/PED.2026.28.65.010>.

ВВЕДЕНИЕ

Избыточная масса тела и ожирение — наиболее распространенные эндокринные нарушения у детей и подростков, частота которых в наше время достигла масштаба глобальной эпидемии. Среди детей школьного возраста распространенность ожирения достигает 25–30% детского населения России¹. Среднегодовой темп прироста ожирения у детей за последние 10 лет составил 9% в год, у подростков — 7,6% в год². Ожирение, дебютировавшее в детском возрасте, часто сохраняется во взрослом состоянии и связано с различными метаболическими нарушениями. Скрининг и последующая терапия требует больших финансовых затрат системы здравоохранения в связи с тем, что ожирение у детей является фактором риска развития сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии, системной красной волчанки, атеросклероза, болезней сердечно-сосудистой и опорно-двигательной, репродуктивной и других систем организма [4]. Диагностика ожирения проводится в несколько этапов: на первом этапе врач оценивает анамнестические данные и антропометрические параметры, на втором — выявляет осложнения, ассоциированные с ожирением, на третьем — проводит дифференциальную диагностику с целью исключения вторичного ожирения, связанного с эндокринной или синдромальной патологией. Спектр болезней, лежащих в основе ожирения, достаточно широк и включает заболевания различной этиологии.

Наследственные болезни, сопровождающиеся ожирением, часто имеют симптоматику более известных и распространенных заболеваний, что нередко приводит к диагностическим ошибкам и, как следствие, к неправильному и несвоевременному лечению. Для приобретения навыков диагностики в настоящее время активно применяется кейс-метод, поскольку медицинские кейсы являются эффективным средством анализа конкретной клинической ситуации, проведения дифференциальной диагностики и выбора тактики лечения пациента в дистанционном формате^{3, 4} [9]. Использование мультимедийных технологий помогает обучающимся визуализировать клинические проявления редкого заболевания, достичь лучшего понимания сложного патогенеза, что важно при дифференциальной диагностике. Интерактивные клинические случаи позволяют оценить действия обучающегося врача, пошагово отображая верные и неверные ответы с пояснениями, в чем ошибка [6, 7].

На основе применения кейс-метода авторами разработано инструментальное средство обучения врачей на примере случая синдрома Барде–Бидля. В учебных целях

был разработан сценарий виртуальной диагностики, содержащий последовательность этапов, на каждом из которых обучающемуся врачу необходимо проанализировать полученную информацию о пациенте и принять решение: определить план дальнейшего обследования, «направить» пациента на консультации к специалистам, сформировав при этом диагностические гипотезы. В процессе разработки интерактивного клинического случая были использованы фотографии клинических проявлений, результаты обследования ребенка, взятые из истории болезни, заключения специалистов.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ОЖИРЕНИЯ

В педиатрической практике нередко встречаются наследственные болезни, сопровождающиеся ожирением, которые можно классифицировать как синдромальные и несиндромальные формы.

К несиндромальным формам ожирения относят генетические заболевания, при которых ожирение — изолированный или доминирующий симптом. Как правило, эти заболевания вызваны мутациями в генах, контролирующих аппетит и энергетический гомеостаз через гипоталамус (система лептин-меланокортин). Это такие состояния, как дефицит лептина вследствие мутации гена *LEP*, проявляющийся тяжелым ожирением с первых месяцев жизни с гипогонадотропным гипогонадизмом, и дефект рецептора лептина из-за мутации гена *LEPR*, клинически напоминающий дефицит лептина, но с высоким содержанием лептина в крови. К данной группе относят и дефицит проопиомеланокортина (мутация гена *POMC*), включающий тяжелое ожирение, рыжую окраску волос из-за недостатка меланоцитстимулирующего гормона и надпочечниковую недостаточность. Самой же частой несиндромальной моногенной причиной ожирения является дефект рецептора меланокортина 4-го типа (связан с геном *MC4R*), который проявляется как гиперфагия, тяжелое ожирение, высокий рост и ускоренный темп окостенения.

Синдромальные генетические формы ожирения, где последнее — один из множества симптомов, могут быть моногенной, хромосомной этиологии, либо иметь эпигенетические причины. Среди хромосомных синдромов, сопровождающихся ожирением, следует отметить синдромы делеции 2q37, Дауна (трисомия 21), Клайнфельтера (кариотип 47,XXY). Эти заболевания, как правило, проявляются комплексом аномалий развития, включая умственную отсталость. Ожирение в составе моногенных синдромов с полиорганными нарушениями в качестве причины имеет мутацию в одном гене. Это такие заболевания, как синдром Альстрема вследствие мутации гена *ALMS1*, наследуемый аутосомно-рецессивно, проявляющийся нейросенсорной тугоухостью, пигментным ретинитом, сахарным диабетом 2-го типа, кардиомиопатией. С синдромом Барде–Бидля (BBS) связано около трех десятков генов, кодирующих белки ресничек (цилиарные белки), клинические проявления заболевания описаны ниже в связи с представленным в статье случаем.

¹ Проект «Ожирение как заболевание» Ассоциации здоровья детей. URL: <https://zdravdeti.org/project/> (дата обращения 15.12.2025).

² Манукиян Е.Л. В России растет число детей с избыточной массой тела. Российская газета. 30 сентября 2021 г.

³ Interactive cases. University of Minnesota Medical School. URL: <https://med.umn.edu/dom/education/global-medicine/courses-certificates/online/interactive-cases> (accessed: November 15, 2025).

⁴ Interactive Medical Case: The New England Journal of Medicine. URL: <http://www.nejm.org/multimedia/interactive-medical-case> (accessed: November 15, 2025).

Следует упомянуть также аутосомно-рецессивный синдром Козна (мутация гена *VPS13B*), при котором наблюдаются характерные выступающие резцы, ожирение, миопия, нейтропения, гипотония, задержка психического развития. Особо следует отметить синдромальную форму ожирения с эпигенетическим механизмом — синдром Прадера–Вилли, в основе которого лежит нарушение импринтинга: делеция отцовской копии 15q11.2-q13 или ее материнская унипарентальная дисомия, включая импринтируемый ген *SNRPN*. Ключевые признаки синдрома — неонатальная гипотония, гиперфагия, ожирение, гипогонадизм, задержка психического развития.

Корректная диагностика вышеупомянутых наследственных заболеваний с ожирением в последние годы приобрела особое значение в связи с появлением патогенетического лечения, в частности препаратом сетмеланотид, который является агонистом рецепторов меланокортинового пути и успешно контролирует аппетит при упомянутых выше несиндромальных формах ожирения с вовлечением данного сигнального пути, при синдроме Барде–Бидля, а также тестируется при синдроме Прадера–Вилли.

Синдром Барде–Бидля — аутосомно-рецессивное заболевание из группы цилиопатий. Заболевание встречается достаточно редко, популяционная частота среди новорожденных 1:120 000–1:160 000 [3]. Наиболее типичными клиническими проявлениями синдрома Барде–Бидля являются: пигментная дегенерация сетчатки, ожирение, полидактилия, гипогонадизм, структурные аномалии почек, задержка психоречевого развития, умственная отсталость. Симптоматический комплекс впервые описан в 1866 г. Джоном Лоренсом и Робертом Муном, которые выявили сочетание пигментной дистрофии сетчатки с гипогенитализмом, ожирением и умственной отсталостью. В 1920 г. Жорж Бард и Роберт Бидль добавили к данному симптомокомплексу полидактилию [1, 2]. При синдроме Барде–Бидля нарушается функционирование первичных ресничек, что вызывается мутациями в одном из многочисленных генов, кодирующих белки, обеспечивающие нормальное функционирование ресничек. Нарушение функции цилий затрагивает ключевые сигнальные пути (Hedgehog, Wnt, PDGFRα), что объясняет плейотропный эффект генов и, следовательно, мультисистемные клинические проявления [5, 8].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В педиатрическое отделение поступил мальчик 10 лет с жалобами на избыточную массу тела, головные боли. По месту жительства он наблюдался с диагнозом «экзогенно-конституциональное ожирение, стеатогепатоз». Манифестация признаков заболевания происходила постепенно: при рождении диагностированы множественные аномалии развития — брахидактилия, частичная синдактилия, клинодактилия, высокое нёбо, гипертелоризм сосков, короткая шея, монголоидный разрез глаз, гипоспадия. С раннего возраста отмечались запоры, задержка психоречевого развития, избыточная масса тела, достигшая стадии ожирения

легкой степени к возрасту 4 лет и неуклонно прогрессирующая впоследствии. В 3 года мальчику проведено оперативное лечение гипоспадии, в возрасте 4 лет диагностирован гипотиреоз, с 6 лет наблюдается снижение остроты зрения, аномалии развития зубов.

При объективном осмотре обращали на себя внимание особенности фенотипа: брахидактилия, частичная синдактилия, клинодактилия, высокое нёбо, гипертелоризм сосков, короткая шея, гипоспадия, аномалии развития зубов; гипогенитализм; интеллектуальный дефицит. Физическое развитие было дисгармоничным за счет избытка массы: вес составил 46,2 кг (>97-го перцентиля), рост — 135,5 см (10–25-й перцентиль), индекс массы тела — 25,16. По данным лабораторной диагностики нарушений углеводного обмена не выявлено, однако отмечалась смешанная дислипидемия (повышение уровня триглицеридов до 2,16 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности до 3,83 ммоль/л), незначительное повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ 5,65, при норме до 5,57 мкМЕ/мл). При ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявлены признаки стеатогепатоза, диффузные изменения поджелудочной железы, единичные кальцинаты в паренхиме обеих почек. УЗИ щитовидной железы выявило ее умеренно выраженные диффузные изменения. Согласно результатам суточного мониторирования артериального давления признаков артериальной гипертензии не выявлено. При офтальмологическом исследовании обнаружено выраженное нарушение пигментации по всей сетчатке, включая макулу. Учитывая вышеизложенное, пациенту с ожирением, манифестировавшим в детском возрасте и имеющим фенотипические особенности, проведена дифференциальная диагностика для исключения синдромальных форм ожирения. В первую очередь были исключены наследственные заболевания, сопровождающиеся ожирением, патологией глаз, задержкой нервно-психического развития. Синдром Прадера–Вилли — самый часто встречаемый вариант синдромального ожирения — был исключен, так как у пациента не было обнаружено изменений критического региона q11.2-q13 хромосомы 15. В дифференциально-диагностический ряд были также включены синдромы Альстрема и Барде–Бидля, для которых наряду с ожирением характерны пигментная дистрофия сетчатки и поражение почек. У нашего пациента отсутствовали инсулинорезистентный сахарный диабет и нейросенсорная тугоухость, что позволило исключить синдром Альстрема.

С целью исключения синдрома Прадера–Вилли было проведено молекулярно-генетическое исследование промоторной области гена *SNRPN* (хромосома 15q11.2), в результате которого аномальное метилирование в изучаемой зоне не обнаружено. После последовательного диагностического поиска для подтверждения синдрома Барде–Бидля проведено генетическое исследование образца ДНК в гене *BBS1* (экзон 12) и гене *BBS10* (экзон 2), где, по данным литературы, локализуются наиболее частые мутации, ассоциированные с заболеванием. Были обнаружены два патогенных варианта в экзоне 2 гена *BBS10* с.271dupT и с.583G>A

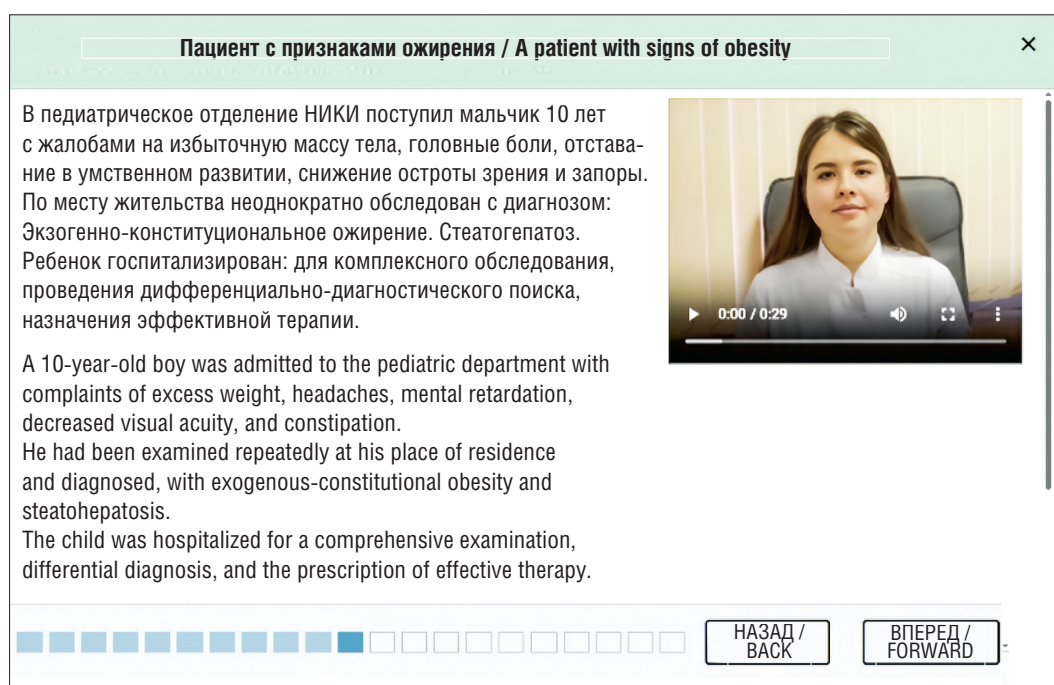


Рис. 1. Сведения о пациенте с избыточным весом (рисунок создан на основании собственных данных авторов статьи)

Fig 1. Overweight patient information (the figure was created based on the authors' own data)

(p.G180E) в компаунд-гетерозиготном состоянии, что позволило диагностировать у пациента синдром Барде–Бидля.

Для программной реализации клинического случая было разработано веб-приложение, которое представляет собой интерактивную обучающую программу, позволяющую провести виртуальную диагностику в режиме дистанционного доступа. Интерактивный клинический случай опубликован¹, доступен для свободного просмотра и содержит видео, текстовую и графическую информацию, анимацию, тестовые задания, а также оценку действий обучающегося в процессе виртуальной диагностики.

На первом этапе лечащий врач в формате видеосообщения представляет сведения о пациенте, обращая внимание на жалобы и данные анамнеза (рис. 1).

В интерактивном режиме обучающийся знакомится с данными осмотра пациента. Необходимо проанализировать полученную к настоящему моменту информацию о пациенте и определить план дальнейшего обследования. После ознакомления с результатами клинко-лабораторных исследований, в том числе с показателями тиреоидного профиля, обучающемуся предлагается сформулировать диагностическую гипотезу. В случае неправильных ответов выдаются пояснения. Для проверки диагностических гипотез обучающемуся предлагается назначить дополнительные исследования и по их результатам (рис. 2) определить, к каким специалистам направить пациента для консультации.

После исключения органической патологии головного мозга и сердечно-сосудистых заболеваний обучающемуся

предлагается сформировать дифференциально-диагностический ряд, который включает группу наследственных заболеваний, сопровождающихся ожирением, умственной отсталостью и патологией органов зрения, прежде всего синдром Прадера–Вилли и синдром Барде–Бидля. Проведение молекулярно-генетического исследования позволило установить у пациента синдром Барде–Бидля.

Для того чтобы получить более глубокое представление о синдроме Барде–Бидля, в интерактивной программе предусмотрен обучающий модуль, в котором в полной мере использованы мультимедийные компоненты, в частности анимация для объяснения механизма цилиопатии (рис. 3).

В настоящее время идентифицировано более 30 генов, связанных с фенотипом синдрома Барде–Бидля. Их удобно классифицировать по функциональным комплексам: BBSome, шапероновый комплекс и др. Ядро патогенеза заболевания — BBSome (комплекс из 8 белков *BBS1*, *BBS2*, *BBS4*, *BBS5*, *BBS7*, *BBS8*, *BBS9*, *BBS18/BBIP1*) — эволюционно консервативный белковый комплекс, действующий как адаптер для внутриресничного транспорта, регулирующий сортировку мембранных белков. Шапероновый комплекс (BBS chaperonin complex — *BBS6/MKKS*, *BBS10*, *BBS12*) формирует «капсулу» для сборки и стабилизации BBSome. В патогенезе синдрома задействованы белки базального тела и регуляции внутриресничного транспорта (*ARL6/BBS3*, *BBS14/CEP290*, *BBS17/LZTFL1*, *BBS20/IFT172*). Необходимо отметить расширенный спектр генов *MKS1*, *MKS3/TMEM67*, *CEP164*, *NPHP1*, *NPHP4*, которые связаны с другими цилиопатиями (синдромы Меккеля, Жубера, нефронофтиз), и описаны у пациентов с атипичным

¹ Интерактивный клинический случай. Образовательный портал Института Вельтищева. URL: <https://edu.pedklin.ru> (дата обращения: 15.12.2025).



Рис. 2. Результаты ультразвуковых исследований пациента (рисунок создан на основании собственных данных авторов статьи)

Fig. 2. Ultrasound research results of the patient (the figure was created based on the authors' own data)

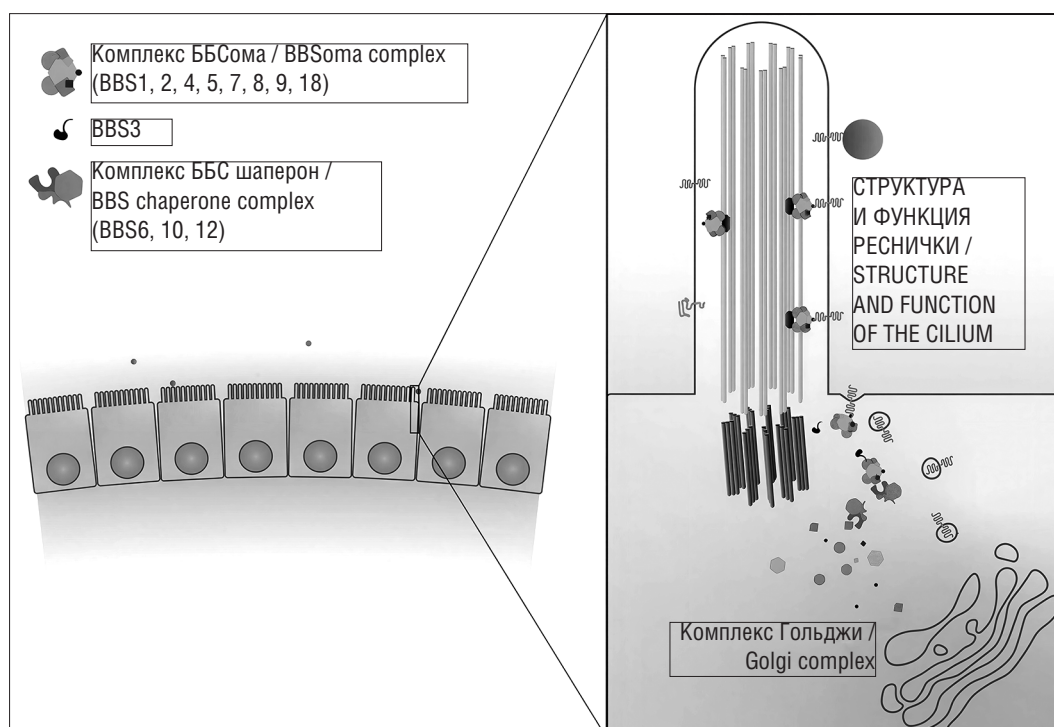


Рис. 3. Скриншот анимационного ролика по механизму цилиопатии (рисунок создан на основании собственных данных авторов статьи)

Fig. 3. An animated video screenshot on the mechanism of ciliopathy (the figure was created based on the authors' own data)

или перекрывающимся фенотипом синдрома Барде–Бидля. Не существует жесткой границы между синдромом Барде–Бидля и другими цилиопатиями. Гены *CERP290*, *TMEM67*, *MKKS* являются яркими примерами, где спектр мутаций определяет фенотип от тяжелого синдрома Меккеля/Жубера до «классического» синдрома Барде–Бидля.

Наличие анимационных роликов помогает наглядно показать обучающимся сложные для восприятия явления,

при этом достигается большая эффективность усвоения материала. Анимационный ролик иллюстрирует транспорт клеточных компонентов между базальным телом и аксономей цилии, а также позволяет визуализировать механизмы цилиопатии, которые приводят к различным проявлениям синдрома Барде–Бидля.

При завершении работы с интерактивным клиническим случаем на экран выводится интегральная оценка —

суммарное количество рациональных действий обучающегося в процессе виртуальной диагностики и правильных ответов на вопросы. На наш взгляд, целесообразно повторно проводить виртуальную диагностику заболевания в интерактивном клиническом случае с целью улучшения интегральной оценки, что важно для закрепления знаний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный интерактивный клинический случай может быть использован для повышения квалификации врачей-педиатров, а также в процессе обучения студентов медицинских вузов, клинических ординаторов в качестве дополнительного учебного пособия. Применение кейс-метода в учебном процессе позволяет провести обучающегося врача по этапам процесса виртуальной диагностики, оценить правильность выбора варианта его действий, объяснить, в чем ошибка при неверном решении, а также получить возможность пополнить знания по многим аспектам редкой формы синдромального ожирения. Интерактивный кейс позволяет практикующему врачу путем поэтапного изучения конкретного клинического случая освоить алгоритм диагностики наследственных форм ожирения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Благодарности. Авторы благодарят ведущего инженера-программиста отдела информационных технологий и мониторинга Разживайкина Алексея Юрьевича за помощь в реализации серверной части веб-приложения.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и

подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Acknowledgments. The authors would like to thank Alexey Razzhivaykin, a leading software engineer at the Information Technology and Monitoring Department, for his help in implementing the server side of the web application.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from legal representatives of the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гинтер Е.К., Пузырев В.П. Наследственные болезни. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с.
2. Горбунова М.А., Корженевская В.Н. Генетика в клинической практике. СПб.: СпецЛитБ; 2015. 329 с.
3. Новиков П.В. Проблема редких (орфанных) наследственных болезней у детей в России и пути ее решения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012;57(2):4–8. EDN: PBBSNB.
4. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В. и др. Клинические рекомендации «Ожирение у детей». *Проблемы Эндокринологии*. 2021;67(5):67–83. <https://doi.org/10.14341/probl12802>.
5. Потрохова Е.А., Бабаян М.Л., Балева Л.С. и др. Синдром Барде–Бидля. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(6):76–83. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-6-76-83>.
6. Путинцев А.Н., Воинова В.Ю., Горчханова З.К. и др. Виртуальная диагностика в педиатрии: интерактивный клинический случай сочетания двух наследственных заболеваний. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2022;67(5):103–108. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-5-103-108>.
7. Путинцев А.Н., Курсова Т.С., Никольский Д.А. и др. Виртуальная диагностика редких болезней: оценка эффективности обучения на основе обратной связи. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2023;11(3):327–337. <https://doi.org/10.34883/Pl.2023.11.3.003>.
8. Beales P.L., Warner A.M., Hitman G.A. et al. Bardet–Biedl syndrome: a molecular and phenotypic study of 18 families. *J Med Genet*. 1997;34(2):92–98. <https://doi.org/10.1136/jmg.34.2.92>.
9. Crowe S., Cresswell K., Robertson A. et al. The case study approach. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11:100. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-11-100>.

REFERENCES

1. Ginter E.K., Puzyrev V.P. Hereditary diseases. National guidelines. Brief edition. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.).
2. Gorbunova M.A., Korzhenevskaya V.N. Genetics in clinical practice. Saint Petersburg: SpetsLitB; 2015. 329 p. (In Russ.).
3. Novikov P.V. The problem of rare (orphan) hereditary diseases in children in Russia and the ways of its solution. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2012;57(2):4–8. (In Russ.). EDN: PBBSNB.

4. Peterkova V.A., Bezlepina O.B., Bolotova N.V., Bogova E.A., Vasyukova O.V., Girsh Ya.V. et al. Clinical guidelines "Obesity in children". *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):67–83. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl12802>.
5. Potrokhova E.A., Babayan M.L., Baleva L.S., Safonova M.P., Sipyagina A.E. Bardet–Biedl Syndrome. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(6):76–83. (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-6-76-83>.
6. Putintsev A.N., Voinova V.Yu., Gorchkhanova Z.K., Nikolsky D.A., Gusev K.Ya. Virtual diagnosis in pediatrics: an interactive clinical case of a combination of two hereditary diseases. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2022;67(5):103–108. (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-5-103-108>.
7. Putintsev A.N., Kursova T.S., Nikolsky D.A. et al. Virtual diagnosis of rare diseases: evaluation of learning effectiveness based on feedback. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2023;11(3):327–337. <https://doi.org/10.34883/PI.2023.11.3.003>.
8. Beales P.L., Warner A.M., Hitman G.A. et al. Bardet–Biedl syndrome: a molecular and phenotypic study of 18 families. *J Med Genet*. 1997;34(2):92–98. <https://doi.org/10.1136/jmg.34.2.92>.
9. Crowe S., Cresswell K., Robertson A. et al. The case study approach. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11:100. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-11-100>.

ОБ АВТОРАХ

* **Александр Николаевич Путинцев**, канд. тех. наук, ведущий научный сотрудник, заведующий отделом информационных технологий и мониторинга, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; адрес: Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0001-6080-7445; e-Library SPIN: 7336-7443; e-mail: pa@pedklin.ru

Виктория Юрьевна Воинова, д-р мед. наук, заведующий отделом клинической генетики, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия; ORCID: 0000-0001-8491-0228; e-Library SPIN: 7676-4575; e-mail: vivoinova@yandex.ru

Манушак Петросовна Сафонова, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия; ORCID: 0000-0001-9779-9899; e-Library SPIN: 7042-1761; e-mail: safonova@pedklin.ru

Дмитрий Анатольевич Никольский, ведущий инженер-программист отдела информационных технологий и мониторинга, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия; ORCID: 0000-0001-7352-7338; e-Library SPIN: 6876-7339; e-mail: nikolsky.d@pedklin.ru

Елена Андреевна Рубцова, врач-педиатр, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия; ORCID: 0000-0003-0165-5095; e-Library SPIN: 7581-5745; e-mail: iammikhailovaelena@gmail.com

AUTHORS' INFO

* **Alexander N. Putintsev**, PhD, Head of the Information Technology and Monitoring Department, Veltischev Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; address: 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russia; ORCID: 0000-0001-6080-7445; e-Library SPIN: 7336-7443; e-mail: pa@pedklin.ru

Viktoria Yu. Voinova, MD, PhD, Dr Med Sci, Head of the Clinical Genetics Department, Veltischev Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ORCID: 0000-0001-8491-0228; e-Library SPIN: 7676-4575; e-mail: vivoinova@yandex.ru

Manushak P. Safonova, MD, PhD, Assistant of the Information Technology and Monitoring Department, Veltischev Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ORCID: 0000-0001-9779-9899; e-Library SPIN: 7042-1761; e-mail: safonova@pedklin.ru

Dmitry A. Nikolsky, Lead software engineer of the Information Technology and Monitoring Department, Veltischev Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ORCID: 0000-0001-7352-7338; e-Library SPIN: 6876-7339; e-mail: nikolsky.d@pedklin.ru

Elena A. Rubtsova, pediatrician of the Information Technology and Monitoring Department, Veltischev Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ORCID: 0000-0003-0165-5095; e-Library SPIN: 7581-5745; e-mail: iammikhailovaelena@gmail.com

ОБ АВТОРАХ

Кирилл Яковлевич Гусев, инженер-программист отдела информационных технологий и мониторинга, Научно-исследовательский клинический института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия; ORCID: 0000-0001-9219-4313; e-Library SPIN: 9442-3130; e-mail: gusev.k@pedklin.ru

AUTHORS' INFO

Kirill Y. Gusev, software engineer of the Information Technology and Monitoring Department, Veltischev Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ORCID: 0000-0001-9219-4313; e-Library SPIN: 9442-3130; e-mail: gusev.k@pedklin.ru

* Автор, ответственный за переписку. / Corresponding author.

Атипичное осложненное течение IPЕХ-синдрома у ребенка грудного возраста (клинический случай)

Е.А. Рябова¹, М.В. Белянская¹, Р.М. Абисов¹, В.М. Менжулов², М.А. Сидненко¹, Н.Б. Юдина¹, Э.Г. Аббасова²

¹ Воронежская областная детская клиническая больница № 1, Воронеж, Россия

² Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

РЕЗЮМЕ

IPЕХ-синдром (иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия, X-рецессивный сцепленный) — крайне редкое аутоиммунное заболевание, обусловленное мутацией гена *FOXP3*, характеризующееся иммунодефицитом и выраженной фенотипической вариабельностью, что осложняет своевременную диагностику и лечение пациентов. Представлены особенности осложненного течения IPЕХ-синдрома у ребенка грудного возраста. С рождения у пациента отмечались рецидивирующие гемолитические кризы аутоиммунного генеза. В возрасте девяти месяцев развилась тяжелая цитомегаловирусная пневмония, осложнившаяся острым респираторным дистресс-синдромом тяжелой степени и сепсисом, потребовавшими длительной респираторной поддержки. Пациент получал иммуносупрессивную и антибактериальную терапию с положительным эффектом, достигнута стабилизация состояния, планируется аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. На основании молекулярно-генетического исследования выявлен вариант в гене *FOXP3* с.227dcl, р. (L76Qfs*53) в гомозиготном состоянии. Аналогичный вариант в гетерозиготном состоянии обнаружен у мамы пациента. При секвенировании по Сэнгеру гена *FOXP3* старшего брата пациента вариантов не обнаружено. У младшего брата выявлен вариант в гене *FOXP3* с.227dcl, р. (L76Qfs*53) в гомозиготном состоянии. Отличительной особенностью представленного случая стало отсутствие полиэндокринопатии и доминирование аутоиммунной цитопении (В-клеточная лимфопения, НК-клеточная цитопения) над симптомами энтеропатии. Данный случай подчеркивает необходимость включения IPЕХ-синдрома в дифференциально-диагностический ряд при наличии у пациентов аутоиммунной цитопении, энтеропатии и тяжелых оппортунистических инфекций, даже при отсутствии классической полиэндокринопатии.

Ключевые слова: IPЕХ-синдром, синдром Фишера–Эванса, аутоиммунная гемолитическая анемия, цитомегаловирусная пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, дети

Как цитировать

Рябова Е.А., Белянская М.В., Абисов Р.М., Менжулов В.М., Сидненко М.А., Юдина Н.Б., Аббасова Э.Г. Атипичное осложненное течение IPЕХ-синдрома у ребенка грудного возраста (клинический случай). *Педиатр*. 2026;17(1):105–112. <https://doi.org/10.56871/PED.2026.20.11.011>.

Atypical complicated course of IPEX syndrome in infant (clinical case)

Evgeniya A. Ryabova¹, Marina V. Belyanskaya¹, Ruslan M. Abisov^{1,2}, Vladimir M. Menzhulov², Mikhail A. Sidnenko¹, Natalia B. Yudina^{1,2}, Eliza G. Abbasova²

¹ Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Voronezh, Russia

² Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

ABSTRACT

IPEX syndrome (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) is an extremely rare autoimmune disease caused by a mutation of the FOXP3 gene, characterized by immunodeficiency and pronounced phenotypic variability, which complicates the timely diagnosis and treatment of patients. The features of the complicated course of IPEX syndrome in infants. Since birth, the patient has had recurrent hemolytic crises of autoimmune origin. At the age of nine months, severe cytomegalovirus pneumonia developed, complicated by severe acute respiratory distress syndrome and sepsis, which required prolonged respiratory support. The patient received immunosuppressive and antibacterial therapy with a positive effect, stabilization of the condition was achieved, and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is planned. Based on a molecular genetic study, a variant in the FOXP3 gene c.227dcl, p. (L76Qfs*53) in a hemizygous state was identified. A similar variant in the heterozygous state was found in the patient's mother. No variants were found during Sanger sequencing of the FOXP3 gene of the patient's older brother. The younger brother has a variant in the FOXP3 gene c.227dcl, p. (L76Qfs*53) in a hemizygous state. A distinctive feature of the presented case was the absence of polyendocrinopathy and the dominance of autoimmune cytopenia (B-cell lymphopenia, NK-cell cytopenia) over the symptoms of enteropathy. This case highlights the need to include IPEX syndrome in the differential diagnostic series in patients with autoimmune cytopenia, enteropathy, and severe opportunistic infections, even in the absence of classical polyendocrinopathy. The earliest possible genome-wide sequencing and timely radical treatment (alloimmune hematopoietic stem cell transplantation) are critically important for improving the outcome of this disease.

Keywords: IPEX syndrome, Fisher–Evans syndrome, autoimmune hemolytic anemia, cytomegalovirus pneumonia, acute respiratory distress syndrome, pediatric

To cite this article

Ryabova E.A., Belyanskaya M.V., Abisov R.M., Menzhulov V.M., Sidnenko M.A., Yudina N.B., Abbasova E.G. Atypical complicated course of IPEX syndrome in infant (clinical case). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2026;17(1):105–112. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/PED.2026.20.11.011>.

IPEX-синдром (Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome; иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия, X-рецессивный сцепленный синдром) — крайне редкое тяжелое моногенное заболевание, обусловленное вариантами в гене *FOXP3*, локализованном в центромерной области X-хромосомы [1]. Экспрессируемый белок гена *FOXP3* — ключевой транскрипционный фактор для развития и функциональной активности CD4+CD25+ Т-регуляторных клеток, которые играют ключевую роль в поддержании иммунологической толерантности путем супрессии иммунных реакций [2]. В большинстве случаев IPEX-синдром манифестирует на первом году жизни, но может отмечаться и у детей более старшего возраста.

Основные клинические проявления — выраженное увеличение лимфоидных органов, сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунный тиреоидит, экзема, энтеропатия и инфекции [3–5]. Эндокринопатии встречаются у 70–80% пациентов, хотя в рассмотренном случае симптомы поражения эндокринной системы отсутствовали [4, 5]. Вторичная энтеропатия приводит к постоянной диарее, задержке роста и снижению веса. Классическая для IPEX-синдрома тяжелая энтеропатия, проявляющаяся профузной водянистой или геморрагической диареей, часто носит жизнеугрожающий характер [3].

Скрининговый метод диагностики IPEX-синдрома — иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови, которое широко доступно. Характерными, но неспецифичными находками при IPEX-синдроме, могут быть эозинофилия, цитопении и повышение уровня IgE и IgA [6]. Иногда у пациентов выявляют В-клеточную лимфопению (CD19+ 0 cells/мкл), хотя она не является патогномоничной находкой при IPEX-синдроме [6, 7]. Антитела к антигенам В-клеток обнаруживаются у 60% пациентов с IPEX-синдромом, возможно снижение уровня NK-клеток [8].

Методом выбора диагностики IPEX-синдрома остается молекулярно-генетическое исследование с выявлением патогенного однонуклеотидного варианта в гене *FOXP3* [9].

Дифференциальная диагностика IPEX-синдрома проводится с множественной эндокринной недостаточностью и аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом, который также характеризуется аутоиммунными цитопениями, однако энтеропатия для него нетипична, а в основе его патогенеза лежат мутации в гене *FAS*, а не *FOXP3* [10]. Кроме этого, необходимо исключить общую переменную иммунную недостаточность, которая сопровождается аутоиммунными осложнениями, но ее классическим признаком является гипогаммаглобулинемия [11].

Основной метод радикальной патогенетической терапии IPEX-синдрома — аллогенная трансплантация гематопоэтических стволовых клеток (ТГСК), при использовании HLA-идентичного донора пятилетняя выживаемость составляет более 75% [3]. При отсутствии указанной терапии выживаемость пациентов с IPEX-синдромом к 10-летнему возрасту составляет менее 30%, преимущественно вслед-

ствие жизнеугрожающих инфекционных и аутоиммунных осложнений [7].

Одним из перспективных направлений лечения является применение ингибитора mTOR — сиролимуса, который продемонстрировал эффективность в купировании упорной диареи и снижении частоты гемолитических кризов у пациентов с IPEX-синдромом, рефрактерным к стандартной терапии [7, 12, 13].

Достаточно редкое осложнение IPEX-синдрома — синдром Фишера–Эванса, которое развилось в представленном клиническом наблюдении, являясь отражением иммунного дисбаланса, хотя в большинстве случаев он ассоциирован с аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом, общей переменной иммунной недостаточностью или системной красной волчанкой [14–16].

Сочетание двух крайне редких синдромов, редко встречающихся в клинической практике, определивших тяжесть состояния ребенка, явилось основанием для анализа течения заболевания у конкретного пациента.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик, от второй беременности (первая беременность — здоровый ребенок), протекавшей на фоне плацентарной недостаточности и гестационного сахарного диабета. Роды срочные, срок гестации 38 недель, масса тела при рождении 3030 г, оценка по шкале Апгар на первой и пятой минутах 7–8 баллов соответственно. Неонатальный период осложнился неонатальной желтухой, после лечения в стационаре ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии.

В возрасте двух месяцев госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с жалобами на беспокойство, бледность, иктеричность кожи и отказ от еды. Диагностирована гемолитическая анемия тяжелой степени (гемоглобин — 64 г/л, общий билирубин — 53 мкмоль/л), по данным миелограммы мегакариоциты не обнаружены, нейтрофильный росток сужен, эритроидный — расширен. Проведены три трансфузии эритроцитарной массы, с целью купирования аутоиммунного процесса двукратно введен внутривенный иммуноглобулин, начата терапия преднизолоном (2 мг/кг в сутки). На основании результатов обследования диагностирована цитомегаловирусная инфекция с минимальными клиническими проявлениями (субфебрильная температура, снижение аппетита), в связи с чем принято решение о проведении специфической терапии антицитомегаловирусным иммуноглобулином человека (в дозе 1 мл/кг, в течение 7 дней с положительным эффектом в виде регрессирования клинической картины и отрицательного результата ПЦР-исследования. Полногеномное секвенирование на данном этапе не проводилось. После завершения курса лечения пациент выписан домой в удовлетворительном состоянии, амбулаторно продолжена терапия преднизолоном (7 мг утром, 6 мг вечером).

В четыре месяца ребенка повторно госпитализировали в ОРИТ в связи с иктеричностью кожи, выявлены гемолити-

ческая анемия (гемоглобин — 64 г/л, общий билирубин — 90 мкмоль/л). Проведена иммуносупрессивная терапия преднизолоном 2 мг/кг, назначен ритуксимаб (375 мг/м²), выполнены две гемотрансфузии эритроцитов (уровень гемоглобина достиг 86 г/л). Основанием для назначения ритуксимаба как препарата второй линии стало рецидивирующее течение заболевания, несмотря на терапию системными кортикостероидами на амбулаторном этапе.

Через пять дней пациент переведен в онкогематологическое отделение, где продолжена терапия преднизолоном (2 мг/кг в сутки) и ритуксимабом (375 мг/м²), достигнута положительная динамика — на момент выписки из стационара уровень гемоглобина составил 119 г/л, количество лейкоцитов $3,6 \times 10^9$ /л, а тромбоцитов — 336×10^9 /л. Через три недели с момента госпитализации пациент выписан из стационара.

На амбулаторном этапе продолжена терапия преднизолоном, которая в 6 месяцев на фоне повышения концентрации гемоглобина до 159 г/л постепенно отменена. На следующий день после отмены зарегистрировано повышение температуры до 37,3 °С, на второй день появилась лихорадка до 39,1 °С, катаральные симптомы.

Пациент госпитализирован в инфекционный стационар. При осмотре отмечалось тахипноэ (частота дыхания 45 в минуту), SpO₂ при дыхании атмосферным воздухом составила 77%. При проведении компьютерной томографии органов грудной клетки выявлены признаки двусторонней полисегментарной пневмонии (рис. 1), однако концентрация С-реактивного белка и прокальцитонина была в норме. В связи с декомпенсированной дыхательной недостаточностью начата инвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ), на фоне нестабильной гемодинамики потребовалась постоянная инфузия добутина.

Назначена эмпирическая антибактериальная, противогрибковая и антицитомегаловирусная терапия (ганцикловир). Для дальнейшего обследования и лечения пациент переведен в многопрофильный стационар.

При поступлении в ОРИТ многопрофильного стационара сознание угнетено до уровня комы на фоне постоянной инфузии натрия оксибутирата и мидазолама. При аускультации сердца тоны приглушены, ритмичные, шумов нет. Частота сердечных сокращений 146 в минуту, артериальное давление — 106/60 мм рт.ст. Дыхание с респираторной поддержкой, ИВЛ (SIMV-PC) с FiO₂ — 0,9, P_{insp} — 20 см H₂O, PEEP — 10 см H₂O, частота дыханий 55 в минуту, SpO₂ — 93%, SpO₂/FiO₂ — 103,3. При аускультации легких отмечаются крепитирующие хрипы с двух сторон. По данным анализа газового состава и кислотно-основного состояния артериализованной капиллярной крови компенсирован pH 7,43, pCO₂ — 35,5 мм рт.ст., pO₂ — 74,5 мм рт.ст., HCO₃ — 26,9 ммоль/л. Почасовой темп диуреза составил 1,5 мл/кг в час. Выявлены рентгенологические признаки острого респираторного дистресс-синдрома (см. рис. 1). Оценка по шкале pSOFA составила четыре балла.

В клиническом анализе крови выявлена умеренно выраженная анемия (гемоглобин — 108 г/л). Принимая во

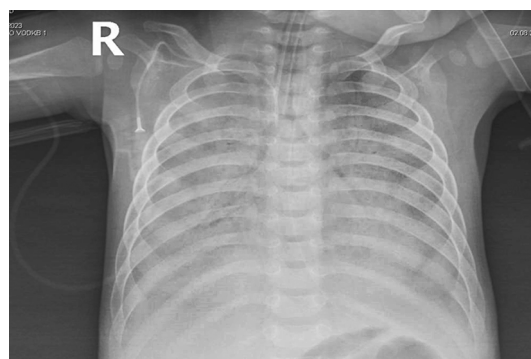


Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии (фото авторов)

Fig. 1. Chest X-ray upon admission to the intensive care unit (photos by the authors)

внимание наличие в анамнезе аутоиммунной гемолитической анемии, проведена прямая проба Кумбса, которая дала положительный результат, выявлены антиэритроцитарные антитела.

По данным биохимического анализа крови отмечены умеренно выраженные гипоальбуминемия (альбумин — 28,3 г/л), повышение ферментативной активности аланин- (86,6 ЕД/л) и аспартатаминотрансферазы (58,7 ЕД/л).

В трахеобронхиальном аспирате и крови выделен цитомегаловирус.

Диагностированы генерализованная цитомегаловирусная инфекция, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) тяжелой степени, сепсис. Коморбидные состояния: гемолитическая анемия аутоиммунная в стадии ремиссии.

На основании сепсиса, ассоциированного с цитомегаловирусной инфекцией, активного аутоиммунного процесса (аутоиммунная гемолитическая анемия) и отсутствия адекватного системного воспалительного ответа (нормальный уровень С-реактивного белка и прокальцитонина) заподозрен первичный иммунодефицит.

При иммунологическом исследовании выявлена тяжелая лимфопения (1300 кл/мкл), отсутствие CD19+ В-клеток, снижение NK-клеток (60 клеток/мкл), гипогаммаглобулинемия IgA (0,03 г/л), пограничный уровень IgG (6,65 г/л). Принято решение о проведении полноразмерного секвенирования.

По жизненным показаниям назначен ганцикловир (28 суток), принято решение о проведении терапии внутривенным иммуноглобулином в дозе 2 г/кг.

Учитывая наличие тяжелого иммунодефицита и высокий риск манифестации оппортунистических инфекций, включая пневмонию, вызванную *Pneumocystis jirovecii* и инвазивные микозы, принято решение о проведении профилактической антимикробной терапии (сульфаметоксазол + триметопримом, флуконазол).

В связи с манифестацией вентилятор-ассоциированной пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, назначена антибактериальная терапия полимиксином и левофлоксацином.

Через месяц после госпитализации в ОРИТ пациент переведен в онкогематологическое отделение в состоянии средней степени тяжести, с компенсированными витальными функциями, где продолжена патогенетическая терапия (сульфаметоксазол/триметоприм, иммуноглобулин для внутривенного введения). Длительность протективной ИВЛ составила 35 суток, после экстубации потребовалась дотация кислорода в течение трех суток, что соответствовало современным принципам терапии ОРДС у детей [17].

На момент перевода в профильное отделение явления дыхательной недостаточности полностью регрессировали, патологические изменения на рентгенограмме органов грудной клетки отсутствовали (рис. 2). На 67-е сутки лечения в стационаре ребенок выписан домой под наблюдение педиатра с диагнозом: первичный иммунодефицит неуточненный, аутоиммунная гемолитическая анемия, ремиссия. Состояние после длительной иммуносупрессивной терапии. Рекомендовано продолжение терапии на амбулаторном этапе: преднизолон по 2 мг в сутки (снижение дозы на 0,5 мг 1 раз в неделю), флуконазол по 50 мг 1 раз в день (10 дней), ко-тримоксазол по 30 мг 2 раза в день 3 раза (1 месяц), панкреатин по 3000 МЕ 2 раза в день с едой в течение 10 дней.

Через месяц после выписки состояние ребенка резко ухудшилось: отмечено нарастание слабости и иктеричность кожи. При поступлении в стационар выявлены анемия тяжелой степени (эритроциты — $1,7 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 59 г/л), тромбоцитопения (тромбоциты $47 \times 10^3/л$), ретикулоцитоз (ретикулоциты — 190%), прямая реакция Кумбса положительная, выявлены антиэритроцитарные антитела. В биохимическом анализе отмечена умеренно выраженная гипербилирубинемия (общий билирубин — 55,6 мкмоль/л, непрямой — 48 мкмоль/л), увеличение ферментативной активности лактатдегидрогеназы (835,3 ЕД/л).

Проведены гемотрансфузии (эритроцитарная взвесь лейкоредуцированная), курс внутривенного иммуноглобу-

лина человека в дозе 2 г/кг, иммуносупрессивная терапия метилпреднизолоном (11 мг/кг в два введения в течение 7 дней), продолжена профилактическая антимикробная терапия.

В 1 год 8 месяцев получены результаты полногеномного секвенирования «Трио» — выявлен вариант в гене *FOXP3* c.227dcl, p. (L76Qfs*53) в гемизиготном состоянии. Аналогичный вариант в гетерозиготном состоянии обнаружен у мамы пациента. При секвенировании по Сэнгеру гена *FOXP3* старшего брата пациента (старше на 3 года) вариантов не обнаружено. У младшего брата пациента (младше на 2 года), выявлен вариант в гене *FOXP3* c.227dcl, p. (L76Qfs*53) в гемизиготном состоянии.

На основании особенностей течения заболевания и молекулярно-генетического исследования установлен диагноз:

Основной: IPEx-синдром (мутация в гене *FOXP3* c.227del, p.Leu76GlnfsTer53 в гемизиготном состоянии).

Осложнения: двусторонняя полисегментарная цитомегаловирусная пневмония, ИВЛ-ассоциированная двусторонняя пневмония, ОРДС тяжелой степени, сепсис.

Коморбидные заболевания: белково-энергетическая недостаточность умеренной степени.

На момент выписки из стационара состояние ребенка средней степени тяжести, положительная динамика в виде купирования гемолиза (гемоглобин — 135 г/л) и лихорадки. Витальные функции стабильны: дыхание спонтанное, адекватное, SpO_2 — 97%, гемодинамических нарушений нет.

Через 1 год 4 месяца от момента первичной госпитализации в ОРИТ состояние пациента стабильное, без признаков течения активной инфекции, наблюдается гипотрофия легкой степени. Для контроля над аутоиммунными осложнениями (распространенный гастрит, эрозии тела желудка — IIa тип по Толжато, диффузный колит, лимфоретикулярная гиперплазия всех отделов толстой кишки) проводится комбинированная иммуносупрессивная терапия: абатацепт (по 20 мг/кг каждые 2 недели), адалимумаб (по 20 мг каждые 2 недели) и месалазин (по 250 мг 2 раза в сутки). В связи с нарушением антителообразования и на фоне терапии, приводящей к деpleции В-клеток, получает заместительную терапию иммуноглобулинами (по 0,5–0,6 г/кг в месяц) с целевым уровнем IgG более 7 г/л. Для профилактики инфекционных осложнений проводится длительная противомикробная и противовирусная терапия левофлоксацином по 125 мг перорально 2 раза в сутки, валганцикловиром по 112,5 мг перорально 2 раза в сутки. Пациенту запланирована аллотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток от неродственного донора.

Отличительной особенностью данного случая явилась гетерогенность клинических проявлений. У пациента отсутствовала классическая полиэндокринопатия и энтеропатия на момент поступления в стационар, что существенно затруднило диагностику IPEx-синдрома, особенно если учесть, что одновременно у ребенка имели место клинко-лабораторные признаки цитомегаловирусной инфекции и гемолитической анемии, осложнившихся развитием сепсиса и ОРДС,

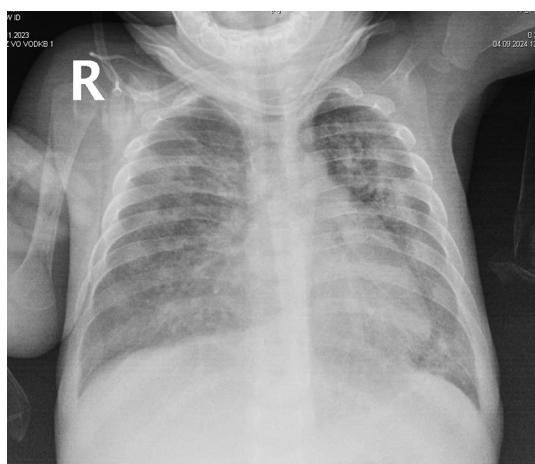


Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки при переводе в отделение онкогематологии (фото авторов)

Fig. 2. Chest X-ray when transferred to the Oncohematology Department (photos by the authors)

что потребовало проведения длительной искусственной вентиляции легких и комплексной противомикробной терапии. На фоне имеющегося первичного иммунодефицита у пациента развились гемолитическая анемия в сочетании с тромбоцитопенией, что послужило основанием для продолжения иммуносупрессивной терапии [18, 19].

Данный случай подтверждает необходимость включения IPeX-синдрома в спектр дифференциальной диагностики у младенцев даже при отсутствии сахарного диабета или энтеропатии, подчеркивает несомненную роль своевременной генетической диагностики для принятия решения о дальнейшем лечении пациента с использованием современных технологий онкогематологии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Благодарности. Авторы выражают искреннюю благодарность консультантам ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. От отца пациента получено письменное добровольное согласие на публикацию представленного клинического случая.

ADDITIONAL INFORMATION

Acknowledgments. The authors express their sincere gratitude to the consultants of the Federal State Budgetary Institution “Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology and Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written voluntary consent for publication of the presented clinical case was obtained from the patient's father.

ЛИТЕРАТУРА

- Barzaghi F., Passerini L. IPeX Syndrome: improved knowledge of immune pathogenesis empowers diagnosis. *Front Pediatr.* 2021;9:612760. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.612760>.
- Ben-Skowronek I. IPeX Syndrome: genetics and treatment options. *Genes (Basel).* 2021;12(3):323. <https://doi.org/10.3390/genes12030323>.
- Gambineri E., Ciullini Mannurita S., Hagin D. et al. Clinical, immunological, and molecular heterogeneity of 173 patients with the phenotype of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked (IPeX) syndrome. *Front Immunol.* 2018;9:2411. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02411>.
- Miano M. How I manage Evans syndrome and AIHA cases in children. *Br J Haematol.* 2016;172(4):524–534. <https://doi.org/10.1111/bjh.13866>.
- Powell B.R., Buist N.R., Stenzel P. An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy. *J Pediatr.* 1982;100(5):731–737. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(82\)80573-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(82)80573-8).
- Тихонович Ю.В., Петрайкина Е.Е., Рыбкина И.Г. и др. X-сцепленные иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия и энтеропатия (IPeX-синдром): описание клинического случая и краткий обзор литературы. *Проблемы эндокринологии.* 2014;60(5):55–61. <https://doi.org/10.14341/probl201460529-33>.
- Zama D., Cocchi I., Masetti R. et al. Late-onset of immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPeX) with intractable diarrhea. *Ital J Pediatr.* 2014;40:68. <https://doi.org/10.1186/s13052-014-0068-4>.
- Туркунова М.Е., Дитковская Л.В., Суспицын Е.Н. и др. Неонатальный сахарный диабет в структуре IPeX-синдрома. *Педиатр.* 2017;8(2):99–104.
- Yaz I., Oskay Halacli S., Ipsir C. et al. Beyond the classical triad: atypical presentations and regulatory t cell phenotyping in a cohort of IPeX patients. *J Clin Immunol.* 2025;45(1):148. <https://doi.org/10.1007/s10875-025-01934-7>.
- Tan Q.K.G., Louie R.J., Sleasman J.W. IPeX Syndrome. In: Adam M.P., Feldman J., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Amemiya A., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2004.
- Wildin R.S., Smyk-Pearson S., Filipovich A.H. Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked (IPeX) syndrome. *J Med Genet.* 2002;39(8):537–545. <https://doi.org/10.1136/jmg.39.8.537>.
- Шабашова Н.В., Филиппова Л.В., Учеваткина А.Е., Фролова Е.В. Общая вариабельная иммунная недостаточность у взрослых. *Терапевтический архив.* 2016;88(11):116–121. <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881194-98>.
- Ye L., Song X., Cui Y. et al. Sirolimus alleviated intractable diarrhea of IPeX syndrome: a case report and literature review. *BMC Pediatr.* 2024;24(1):806. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-05264-2>.
- Ковынев И.Б., Поспелова Т.И., Мишенин А.В. и др. Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром в гематологической клинике: обзор литературы и собственное наблюдение. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2013;6(2):195–203. EDN: SZHULD.
- Brunkow M.E., Jeffery E.W., Hjerriid K.A. et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurf, results in the fatal

lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nature Genetics*. 2001;27(1):68–73. <https://doi.org/10.1038/83784>.

16. Despotovic J.M. Immune hematology: diagnosis and management of autoimmune cytopenias. Springer; 2018. 311 p.
17. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Колодяжная В.И. Острый респираторный дистресс-синдром в педиатрической практике: диагностика и интенсивная терапия. Обзор литературы. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2024;14(1):83–95. <https://doi.org/10.17816/psaic1569>.

REFERENCES

1. Barzaghi F., Passerini L. IPEX Syndrome: improved knowledge of immune pathogenesis empowers diagnosis. *Front Pediatr*. 2021;9:612760. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.612760>.
2. Ben-Skowronek I. IPEX Syndrome: genetics and treatment options. *Genes (Basel)*. 2021;12(3):323. <https://doi.org/10.3390/genes12030323>.
3. Gambineri E., Ciullini Mannurita S., Hagin D. et al. Clinical, immunological, and molecular heterogeneity of 173 patients with the phenotype of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked (IPEX) syndrome. *Front Immunol*. 2018;9:2411. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02411>.
4. Miano M. How I manage Evans syndrome and AIHA cases in children. *Br J Haematol*. 2016;172(4):524–534. <https://doi.org/10.1111/bjh.13866>.
5. Powell B.R., Buist N.R., Stenzel P. An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy. *J Pediatr*. 1982;100(5):731–737. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(82\)80573-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(82)80573-8).
6. Tikhonovich Yu.V., Petryaikina E.E., Rybkina I.G., Garyaeva I.V., Tyul'pakov A.N. X-linked immune dysregulation, polyendocrinopathy and enteropathy (IPEX syndrome): the description of a clinical case and a short literature review. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(5):29–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl201460529-33>.
7. Zama D., Cocchi I., Masetti R. et al. Late-onset of immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) with intractable diarrhea. *Ital J Pediatr*. 2014;40:68. <https://doi.org/10.1186/s13052-014-0068-4>.
8. Turkunova M.E., Ditkovskaya L.V., Suspitsyn E.N. and others. Neonatal diabetes mellitus in the structure of IPEX syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(2):99–104.
9. Yaz I., Oskay Halacli S., Ipsir C. et al. Beyond the classical triad: atypical presentations and regulatory t cell phenotyping in a cohort of IPEX patients. *J Clin Immunol*. 2025;45(1):148. <https://doi.org/10.1007/s10875-025-01934-7>.
10. Tan Q.K.G., Louie R.J., Sleasman J.W. IPEX Syndrome. In: Adam M.P., Feldman J., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Amemiya A., eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2004.
11. Wildin R.S., Smyk-Pearson S., Filipovich A.H. Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked (IPEX) syndrome. *J Med Genet*. 2002;39(8):537–545. <https://doi.org/10.1136/jmg.39.8.537>.
12. Shabashova N.V., Filippova L.V., Uchevatkina A.E., Frolova E.V. Common variable immunodeficiency in adults. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(11):94–98. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881194-98>.
13. Ye L., Song X., Cui Y. et al. Sirolimus alleviated intractable diarrhea of IPEX syndrome: a case report and literature review. *BMC Pediatr*. 2024;24(1):806. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-05264-2>.
14. Kovynov I.B., Pospelova T.I., Mishenin A.V. et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: literature review and case report. *Clinical Oncohematology. Fundamental Studies and Clinical Practice*. 2013;6(2):195–203. (In Russ.). EDN: SZHULD.
15. Brunkow M.E., Jeffery E.W., Hjerild K.A. et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurf, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nature Genetics*. 2001;27(1):68–73. <https://doi.org/10.1038/83784>.
16. Despotovic J.M. Immune hematology: diagnosis and management of autoimmune cytopenias. Springer; 2018. 311 p.
17. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V., Kolodyazhnaya V.I. Acute respiratory distress syndrome in pediatric practice, diagnosis, and intensive care: A review. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2024;14(1):83–95. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/psaic1569>.
18. Gambineri E., Ciullini Mannurita S., Hagin D. et al. Clinical, immunological, and molecular heterogeneity of 173 patients with the phenotype of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked (IPEX) Syndrome. *Front Immunol*. 2018;9:2411. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02411>.
19. Kobayashi I., Shiari R., Yamada M. et al. Novel mutations of FOXP3 in two Japanese patients with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked syndrome (IPEX). *J Med Genet*. 2001;38(12):874–876. <https://doi.org/10.1136/jmg.38.12.874>.

ОБ АВТОРАХ

* **Евгения Анатольевна Рябова**, канд. мед. наук, врач-гематолог, детский онколог, онкогематологическое отделение химиотерапии, Воронежская областная детская клиническая больница № 1; адрес: Россия, 394087, Воронеж, Ломоносова ул., д. 114/49; ORCID: 0000-0001-5731-7242; eLibrary SPIN: 9938-3909; e-mail: fenichca@yandex.ru

AUTHORS' INFO

* **Evgeniya A. Ryabova**, PhD, hematologist, pediatric oncologist of the Oncohematology Chemotherapy Department, Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1; address: 114/49 Lomonosova str., Voronezh, 394087, Russia; ORCID: 0000-0001-5731-7242; eLibrary SPIN: 9938-3909; e-mail: fenichca@yandex.ru

ОБ АВТОРАХ

Марина Вячеславовна Белянская, врач-гематолог, детский онколог, онкогематологическое отделение химиотерапии, Воронежская областная детская клиническая больница № 1, Воронеж, Россия; ORCID: 0000-0002-1947-0278; eLibrary SPIN: 5250-1115; e-mail: mary.belianskaya@yandex.ru

Руслан Магомедович Абисов, врач — анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, Воронежская областная детская клиническая больница № 1, Воронеж, Россия; ассистент, кафедра анестезиологии и реаниматологии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; ORCID: 0009-0009-3398-1697; eLibrary SPIN: 3391-4589; e-mail: ruslanabisov@mail.ru

Владимир Максимович Менжулов, студент 6-го курса лечебного факультета, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; ORCID: 0009-0001-5378-8589; eLibrary SPIN: 9299-2959; e-mail: vmenzhulov@mail.ru

Михаил Александрович Сидненко, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, гематолог, Воронежская областная детская клиническая больница № 1, Воронеж, Россия; ORCID: 0009-0001-2720-923X; eLibrary SPIN: 5373-3316; e-mail: mikhael_sidnenko@mail.ru

Наталья Борисовна Юдина, врач-гематолог, детский онколог, заведующая онкогематологическим отделением химиотерапии, Воронежская областная детская клиническая больница № 1, Воронеж, Россия; ORCID: 0009-0001-7498-0836; eLibrary SPIN-3908-7166; e-mail: n.yudina@list.ru

Элиза Газинуровна Аббасова, студент 6-го курса лечебного факультета, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; ORCID: 0009-0003-6451-8853; e-mail: abbasova.eliza@mail.ru

AUTHORS' INFO

Marina V. Belyanskaya, hematologist, pediatric oncologist of the Oncohematology Chemotherapy Department, Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Voronezh, Russia; ORCID: 0000-0002-1947-0278; eLibrary SPIN: 5250-1115; e-mail: mary.belianskaya@yandex.ru

Ruslan M. Abisov, anesthesiologist and intensive care physician, Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care, Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Voronezh, Russia; Assistant, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; ORCID: 0009-0009-3398-1697; eLibrary SPIN- 3391-4589; e-mail: ruslanabisov@mail.ru

Vladimir M. Menzhulov, 6th year medical student, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; ORCID: 0009-0001-5378-8589; eLibrary SPIN: 9299-2959; e-mail: vmenzhulov@mail.ru

Mikhail A. Sidnenko, anesthesiologist and intensive care physician of the Department of Resuscitation and Intensive Care, hematologist, Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Voronezh, Russia; ORCID: 0009-0001-2720-923X; eLibrary SPIN: 5373-3316; e-mail: mikhael_sidnenko@mail.ru

Natalia B. Yudina, hematologist, pediatric oncologist, Head of the Oncohematology Department, Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Voronezh, Russia; ORCID: 0009-0001-7498-0836; eLibrary SPIN-3908-7166; e-mail: n.yudina@list.ru

Eliza G. Abbasova, 6th year medical student, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; ORCID: 0009-0003-6451-8853; e-mail: abbasova.eliza@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку. / Corresponding author.