

# Архив педиатрии

*и детской хирургии*



**Главный редактор**

Одинаева Н.Д. – д.м.н., профессор (Московская область, Россия)

**Почетный редактор**

Горелов А. В. д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)

**Заместитель главного редактора:**

Кондратьева Е.И., д.м.н., профессор (Московская область, Москва, Россия)

Хавкин А.И., д.м.н., профессор (Московская область, Москва, Россия)

**Ответственные секретари:**

Шадрина В.В., к.м.н. (Московская область, Москва, Россия)

Пак Л. А., д.м.н. (Московская область, Россия)

# Архив педиатрии и детской хирургии

**Редакционная коллегия**

Айрапетян М.И., к.м.н., доцент (Москва, Россия)

Безлепкина О.Б., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

Белоусова Т.В., д.м.н., профессор (Новосибирск, Россия)

Бельмер С.В., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

Быкова О.В., д.м.н. (Москва, Россия)

Васичкина Е.С., д.м.н., доцент (Санкт-Петербург, Россия)

Возжаев А. В. д.фарм.н., доцент (Москва, Россия)

Горбунов С.Г., д.м.н., доцент (Московская область, Москва, Россия)

Григорьев А. В. (Московская область, Россия)

Захарова Н.И., д.м.н., профессор (Московская область, Россия)

Зубков В. В., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

Зарянкина А.И., к.м.н., доцент (Гомель, Беларусь)

Ижевская В.Л., д.м.н. (Москва, Россия)

Ильинкова Н.А., д.м.н., профессор (Красноярск, Россия)

Карпова Е.П., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

Киргизов И.В., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

Ковалев И.А., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

Кондратенко О.В., д.м.н., доцент (Самара, Россия)

Корниенко Е.А., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Морозов Д.А., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

Мурашкин Н.Н., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

Овсянников Д.Ю., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

Павлинова Е.Б., д.м.н., профессор (Омск, Россия)

Пак Л.А., д.м.н. (Московская область, Россия)

Полунин М.М., д.м.н. (Москва, Россия)

Поляков Д.П., к.м.н., доцент (Москва, Россия)

Пырьева Е.А., к.м.н., доцент (Москва, Россия)

Саприна Т.В., д.м.н., доцент (Томск, Россия)

Сергиенко Д.Ф., д.м.н., профессор (Астрахань, Россия)

Скворцова В.А., д.м.н. (Москва, Россия)

Смолкин Ю.С., д.м.н., профессор, (Москва, Россия)

Ступак В.С., д.м.н., доцент (Москва, Россия)

Суслонова Н.В., д.м.н. (Москва, Россия)

Тузанкина И.А., д.м.н., профессор (Екатеринбург, Россия)

Хавкин А.И., д.м.н., профессор (Московская область, Москва, Россия)

Цоцонава Ж.М., к.м.н., доцент (Астрахань, Россия)

Чеботарёва Т.А., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

Чернуха М.Ю., д.м.н. (Москва, Россия)

Шарков С.М., д.м.н. (Москва, Россия)

**Редакционный совет**

Bulent Karadag, профессор (Стамбул, Турция)

Panovic Bajetic Milica (Белград, Сербия)

Геппе Н.А., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

Дайхес Н.А., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Москва, Россия)

Джайнакбаев Н.Т., д.м.н., профессор (Алматы, Казахстан)

Зинченко Р.А., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Москва, Россия)

Зырянов С.К. д.м.н., профессор (Москва, Россия)

Камилова А.Т., д.м.н., профессор (Ташкент, Узбекистан)

Куцев С.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Малахов А.Б., д.м.н., профессор (Московская область, Москва, Россия)

Петркова В.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Продеус А.П., д.м.н., профессор (Московская область, Москва, Россия)

Стома И.О., д.м.н., доцент (Гомель, Беларусь)

Тапальский Д.В., д.м.н., доцент (Гомель, Беларусь)

Фурман Е.Г., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Пермь, Россия)

Чубарова А.И., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

Архив педиатрии и детской хирургии

Сведения о регистрации: серия ПИ № ФС77-85736 от 03 августа 2023 г.

Журнал подготовлен с учетом правил и требований перечня ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК, и международных требований единой реферативной базы данных Scopus ([www.scopus.com](http://www.scopus.com)); Web of Science

Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям "Ulrich's Periodicals Directory"

Содержания и полный текст статей номеров размещены на сайте журнала: <https://journal.nikid.ru/jour>

и Научной электронной библиотеке: [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru) (eLIBRARY ID: 81338)

Адрес редакции:

141009, Московская обл., г. Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24а, стр. 1

E-mail: [pediatric\\_journal@nikid.ru](mailto:pediatric_journal@nikid.ru)

Тел.: +7(498) 699-53-00, доб. 1440

Издатель:

ГБУЗ Московской области «НИКИ детства Минздрава Московской области»

Адрес издателя:

141009, Московская обл., г. Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24а, стр. 1

Редактирование, верстка:

ООО «НЭИКОН ИСП»

115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 4, стр. 5, офис 2.4

Печать:

ООО «Издательство "Триада"»

Адрес типографии:

170034, г. Тверь, пр-т Чайковского, 9, оф. 514

Формат 60×90 / 8

Печать офсетная. Бумага офсетная. Тираж 7000 экз.

Издается:

4 выпуска в год

Для удобства статью можно подать on-line:

<https://journal.nikid.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

С требованиями к подаваемым для публикации материалам

можно ознакомиться на сайте

<https://journal.nikid.ru/jour>

**Editor-in-Chief**

Nuriniso D. Odinaeva, Doctor of Medical Sciences (Moscow region, Russia)

**Honorary Editor**

Aleksandr V. Gorelov, Professor, Doctor of Medical Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

**Deputy Editor-in-Chief**

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow region, Moscow, Russia)

Anatoly I. Khavkin, Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow region, Moscow, Russia)

**Executive secretaries:**

Vera V. Shadrina, Candidate of Medical Sciences (Moscow region, Moscow, Russia)

Lolita A. Pak, Doctor of Medical Sciences (Moscow region, Russia)

# Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery

**Editorial Council**

Karadag Bulent, MD, Professor (Istanbul, Türkiye)

Panovic Bajcetic Milica, MD, Professor (Belgrade, Serbia)

N. A. Geppe, D. Sc. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

N. A. Daihes, D. Sc. (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

N. T. Dzhainakbaev, D. Sc. (Medicine), Professor (Almaty, Kazakhstan)

R. A. Zinchenko, D. Sc. (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

S. K. Zyryanov, D. Sc. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

A. T. Kamilova, D. Sc. (Medicine), Professor (Tashkent, Uzbekistan)

S. I. Kutsev, D. Sc. (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy

of Sciences (Moscow, Russia)

A. B. Malakhov, D. Sc. (Medicine), Professor (Moscow region, Moscow, Russia)

V. A. Peterkova, D. Sc. (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

A. P. Prodeus, D. Sc. (Medicine), Professor (Moscow region, Moscow, Russia)

I. O. Stoma, D. Sc. (Medicine), Associate Professor (Gomel, Belarus)

D. V. Tapalsky, D. Sc. (Medicine), Associate Professor (Gomel, Belarus)

E. G. Furman, D. Sc. (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Perm, Russia)

A. I. Chubarova, D. Sc. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

**Editorial team**

M. I. Airapetyan, Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor (Moscow, Russia)

O. B. Bezlepkins, D. Sc. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

T. V. Belousova, D. Sc. (Medicine), Professor (Novosibirsk, Russia)

S. V. Belmer, D. Sc. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

O. V. Bykova, D. Sc. (Medicine) (Moscow, Russia)

E. S. Vasichkina, D. Sc. (Medicine), Associate Professor (St. Petersburg, Russia)

A. V. Vozzhaev, Doctor of Pharmacy, Associate Professor (Moscow, Russia)

S. G. Gorbunov, D. Sc. (Medicine), Associate Professor (Moscow region, Moscow, Russia)

A. V. Grigoriev, D. Sc. (Medicine) (Moscow region, Russia)

N. I. Zakharova, D. Sc. (Medicine), Professor (Moscow region, Russia)

V. V. Zubkov, D. Sc. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

A. I. Zaryankina, Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor (Gomel, Belarus)

V. L. Izhevskaya, D. Sc. (Medicine) (Moscow, Russia)

N. A. Ilyenkova, D. Sc. (Medicine), Professor (Krasnoyarsk, Russia)

E. P. Karpova, D. Sc. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

I. V. Kirgizov, D. Sc. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

I. A. Kovalev, D. Sc. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

O. V. Kondratenko, D. Sc. (Medicine), Associate Professor (Samara, Russia)

E. A. Kornienko, D. Sc. (Medicine), Professor (St. Petersburg, Russia)

D. A. Morozov, D. Sc. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

N. N. Murashkin, D. Sc. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

D. Yu. Ovsyannikov, D. Sc. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

E. B. Pavlinova, D. Sc. (Medicine), Professor (Omsk, Russia)

L. A. Pak, D. Sc. (Medicine) (Moscow region, Russia)

M. M. Polunin, D. Sc. (Medicine) (Moscow, Russia)

D. P. Polyakov, Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor (Moscow, Russia)

E. A. Pyreva, Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor (Moscow, Russia)

T. V. Saprina, D. Sc. (Medicine), Associate Professor (Tomsk, Russia)

D. F. Sergienko, D. Sc. (Medicine), Professor (Astrakhan, Russia)

V. A. Skvortsova, D. Sc. (Medicine) (Moscow, Russia)

Yu. S. Smolkin, D. Sc. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

V. S. Stupak, D. Sc. (Medicine), Associate Professor (Moscow, Russia)

N. V. Sushanova, D. Sc. (Medicine) (Moscow, Russia)

I. A. Tuzankina, D. Sc. (Medicine), Professor (Yekaterinburg, Russia)

A. I. Khavkin, D. Sc. (Medicine), Professor (Moscow region, Moscow, Russia)

Zh. M. Tsotsanova, Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor (Astrakhan, Russia)

T. A. Chebotareva, D. Sc. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

M. Yu. Chernukha, D. Sc. (Medicine) (Moscow, Russia)

S. M. Sharkov, D. Sc. (Medicine) (Moscow, Russia)

Registration information: series PI No. ФС77-85736 dated August 03, 2023

The journal has been prepared in accordance with the rules and requirements of the list of leading peer-reviewed journals and publications of the Higher Attestation Commission, and the international requirements of the unified abstract database Scopus ([www.scopus.com](http://www.scopus.com)); Web of Science

Information about the journal is published annually in the international reference system for periodicals and continuing publications "Ulrich's Periodicals Directory"

Website: <https://journal.nikid.ru/jour>

Scientific Electronic Library: [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru) (eLIBRARY ID: 81338)

Publisher:

Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow region

Editorial address:

24A, bldg. 1, st. Comintern, Mytishchi, Moscow region, 141009, Russia

E-mail: [pediatric\\_journal@nikid.ru](mailto:pediatric_journal@nikid.ru)

Tel.: +7 (498) 699-53-00, ext. 1440

Editing, layout:

Nonprofit Partnership "National Electronic Information Consortium" (NEICON)

4, bldg. 5, of. 2.4, Letnitskaya str., Moscow, 115114, Russia

tel./fax: +7 (499) 754-99-94

[https://neicon.ru/](http://neicon.ru/)

Printed by:

Publishing House Triada, Ltd.

Address: 9, office 514, Tchaikovsky ave., Tver,  
170034, Russian Federation

Format 60×90/8

The press is offset. Offset paper. Circulation 7000 copies.

Published: 4 issues per year

Submit article online:

<https://journal.nikid.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Publication Requirements: <https://journal.nikid.ru/jour>



**КОЛОНКА ВЫПУСКАЮЩЕГО РЕДАКТОРА  
EDITORIAL**



*У врача должен быть  
взгляд сокола, руки девушки,  
мудрость змеи и сердце льва*

Авиценна

**Уважаемые коллеги!**

Мы рады предложить вашему вниманию очередной номер журнала «Архив педиатрии и детской хирургии». Передовая статья этого выпуска посвящена проблемам диагностики первичной цилиарной дискинезии. Ее авторы, представляющие Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова и Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области (Т.А. Киян, Ю.Л. Мельяновская, Е.И. Кондратьева), обобщили обширный опыт диагностики этого орфанного заболевания в Российской Федерации и Московской области.

В рубрике «Оригинальные статьи» читатели нашего журнала могут ознакомиться с результатами исследования влияния гена *COL1A1* на развитие остеопении у недоношенных детей, рожденных методом экстракорпорального оплодотворения (Д.Р. Мерзлякова и соавт., Башкирский государственный медицинский университет). Особый интерес вызывает статья из Республики Узбекистан (С.И. Геллер, А.Т. Камилова и соавт.) по исследованию роли фекального кальпротектина у детей с рефрактерным течением целиакии. Выявлена высокая корреляционная связь между повышенными значениями фекального кальпротектина и проницаемостью кишечника у детей с рефрактерным течением заболевания. Новые факты о развитии бронхэкстазов на фоне тяжелого течения бронхиальной астмы представили Н.И. Колгanova и соавт.

Традиционно значительное место в журнале отведено анализу трудных клинических случаев. Детские пульмонологи из Москвы и Московской области (А.Б. Малахов, П.В. Бережанский и соавт.)

представили возможности применения метода капилляроскопии ногтевого ложа у ребенка с тяжелой бронхиальной астмой. Врачи из Донецкого государственного медицинского университета имени М. Горького (О.Н. Москалюк и др.) описали развитие у 11-летнего мальчика мегалобластной анемии, обусловленной сочетанным дефицитом витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты. Н.М. Гапонова и соавт. из Тулы представили клинический случай поздней диагностики муковисцидоза у подростка с назальным полипозом. Инфекционисты из Москвы и Калуги (А.А. Гарбузов и др.) поделились описанием клинического случая острой респираторной инфекции с затяжным и осложненным течением на фоне сочетанной герпесвирусной инфекции, обусловленной наличием цитомегаловируса и вируса герпеса человека 6-го типа.

Статьи 2-го номера журнала «Архив педиатрии и детской хирургии» за 2025 год иллюстрируют важность принципов 5П в детской медицине: профилактика, прогнозирование, персонификация, партнерство, позитивный подход. Редакция журнала считает своей миссией внедрение указанных подходов в практику врачей, оказывающих медицинскую помощь подрастающему поколению в России. В связи с этим члены редакционной коллегии нашего издания принимают активное участие в подготовке Всероссийского конгресса «5П Детская медицина», который состоится 24–26 марта 2026 г. Приглашаем вас, дорогие читатели, принять участие в нем. Подробную информацию о конгрессе вы найдете на сайтах мероприятия ([www.congress7.5pediatrics.ru](http://www.congress7.5pediatrics.ru)) и нашего журнала.

С искренним уважением.

Главный редактор журнала

Одинаева Нуриниса Джумаевна, д.м.н., директор Научно-исследовательского клинического института детства

Министерства здравоохранения Московской области

(улица Коминтерна, влад. 24а, стр. 1, г. Мытищи, 141009, Московская область, Россия)

ORCID: 0000-0001-5214-8072, Scopus Author ID: 57216961554

## ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

# Возможности диагностики первичной цилиарной дискинезии в Российской Федерации

Е.И. Кондратьева<sup>1,2</sup>, Т.А. Киян<sup>1,2</sup>, Ю.Л. Мельяновская<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (ул. Москворечье, д. 1, г. Москва, 115522, Россия)

<sup>2</sup> ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области» (ул. Коминтерна, 24а, стр. 1, г. Мытищи, 115093, Россия)

## Резюме

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — орфанное заболевание (MIM 244400), чаще всего с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся дисфункцией подвижных ресничек. Основными проявлениями ПЦД являются хронические заболевания верхних и нижних дыхательных путей, аномалии расположения органов, которые встречаются примерно у 50% пациентов с ПЦД (синдром Картахенера), врожденные пороки сердца, также характерно бесплодие у мужчин и склонность к внематочным беременностям у женщин.

Цель обзора — представить данные о современных методах диагностики ПЦД, которые возможны в Российской Федерации.

Диагностика ПЦД является сложной задачей, так как нет единого «золотого стандарта», позволяющего полностью установить или исключить заболевание. Для точного определения ПЦД необходимо проводить ряд специализированных исследований, которые основываются на сочетании клинических данных, генетического анализа, а также анализа ультраструктуры и функции ресниччатого эпителия. Дополнительные тесты включают уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе и повторные тесты в образцах культур ресничек. Педиатры, неонатологи, пульмонологи и оториноларингологи должны поддерживать высокую осведомленность о ПЦД и направлять пациентов в специализированные центры для подтверждения диагноза.

**Ключевые слова:** первичная цилиарная дискинезия, диагностические тесты, специализированные центры, высокоскоростная видеомикроскопия, ресниччатый эпителий, трансмиссионная электронная микроскопия, ДНК-диагностика, секвенирование генома и экзома

**Для цитирования:** Кондратьева Е.И., Киян Т.А., Мельяновская Ю.Л. Возможности диагностики первичной цилиарной дискинезии в Российской Федерации. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2025;3(2):5–15. doi: 10.31146/2949-4664-apps-3-2-5-15

## Сведения об авторах / Information about the authors

✉ Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», заместитель директора по научной работе ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», e-mail: [elenafpk@mail.ru](mailto:elenafpk@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>

Киян Татьяна Анатольевна, к.м.н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», старший научный сотрудник научно-организационного отдела ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», e-mail: [bogdanovatata87@gmail.com](mailto:bogdanovatata87@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-8281-1162>

Мельяновская Юля Леонидовна, к.м.н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», ассистент кафедры клинической генетики и орфанных заболеваний ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», e-mail: [melcat@mail.ru](mailto:melcat@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8814-5532>

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Источник финансирования

Внешнее финансирование не привлекалось.

✉ Elena I. Kondratyeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of Department of Respiratory Disease Genetics, Institute of Higher and Additional Professional Education, Research Centre for Medical Genetics; Deputy Director for Research at the Clinical Research Institute for Childhood Diseases, Moscow Region Ministry of Health, e-mail: [elenafpk@mail.ru](mailto:elenafpk@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>

Tatiana A. Kyian, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Research Centre for Medical Genetics; Senior Researcher, Scientific and Organizational Department, Clinical Research Institute for Childhood Diseases, Moscow Region Ministry of Health, e-mail: [bogdanovatata87@gmail.com](mailto:bogdanovatata87@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-8281-1162>

Yuliya L. Melyanovskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Research Centre for Medical Genetics; Assistant Professor at the Department of Clinical Genetics and Orphan Diseases, Clinical Research Institute for Childhood Diseases, Moscow Region Ministry of Health, e-mail: [melcat@mail.ru](mailto:melcat@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8814-5532>

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

### Funding source

No external funding was received.

# Possibilities and limitations in diagnosing primary ciliary dyskinesia in Russia

Elena I. Kondratyeva<sup>1,2</sup>, Tatiana A. Kiyan<sup>1,2</sup>, Yuliya. L. Melyanovskaya<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Research Centre for Medical Genetics (1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russia)

<sup>2</sup> Clinical Research Institute for Childhood Diseases, Moscow Region Ministry of Health (24A, b. 1, Kominterna str., Mytishchi, 141009, Russia)

## Abstract

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare disease (MIM 244400), an autosomal recessive inherited disorder characterized by dysfunction of the motile cilia. The main manifestations of PCD are chronic upper and lower respiratory tract infections, organ malpositions (in approximately 50% of PCD cases (Kartagener syndrome)), congenital heart defects, infertility in men, and an increased risk of ectopic pregnancies in women.

Objective — to present data on current methods applied to diagnosing PCD in the Russian Federation.

Diagnosing PCD is challenging, as there is no single "gold standard" that allows accurate identification or exclusion of the disease. This requires a series of specialized studies relying on a combination of clinical data, genetic testing, and examination of ciliary ultrastructure and function. Additional tests include exhaled nitric oxide levels and repeated tests on ciliary culture samples. Pediatricians, neonatologists, pulmonologists and otorhinolaryngologists should maintain high awareness of PCD and refer patients to specialized centers to confirm the diagnosis.

**Keywords:** primary ciliary dyskinesia, diagnostic tests, specialized centers, high-speed video microscopy ciliated epithelium, transmission electron microscopy, DNA diagnostics, genome and exome sequencing

**For citation:** Kondratyeva E.I., Kiyan T.A., Melyanovskaya Yu.L. Possibilities and limitations in diagnosing primary ciliary dyskinesia in Russia. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2025;3(2):5-15. doi: 10.31146/2949-4664-apps-3-2-5-15

## Введение

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — это генетически гетерогенное заболевание, характеризующееся дефектами подвижных структур клеток (реснички, жгутики). В результате дефектов возникает нарушение подвижности ресничек, приводя к хроническим респираторным инфекциям, затяжным воспалительным процессам и ухудшению качества жизни пациентов. [1].

Кроме того, ПЦД может сопряжена с врожденными аномалиями, включая нарушения латерализации внутренних органов, что ведет к асимметрии в расположении органов, а также к проблемам с fertильностью у мужчин и женщин. Все это делает заболевание многоаспектным и требует комплексного подхода к диагностике и лечению, учитывая его молекулярно-генетическую основу и клиническую вариабельность.

Распространенность ПЦД варьирует от 1:10 000 до 1:60 000. Однако в популяциях, где распространены кровнородственные браки, частота заболевания может быть значительно выше. Истинная распространенность ПЦД остается неопределенной, что в значительной степени объясняется недостаточной диагностикой. Широкий диапазон частоты заболевания обусловлен различиями в критериях диагностики и популяционными факторами, таки-

ми как географические вариации мутаций и частота кровнородственных браков. К тому же для ПЦД, как и для многих других редких заболеваний, долгое время не существовало кода в Международной классификации болезней (МКБ), что затрудняло идентификацию случаев в различных базах данных (МКБ-10 — Q33.8 — Другие врожденные аномалии легкого). В настоящее время с введением МКБ 11-го пересмотром для ПЦД выделен код LA75.Y — Другие уточненные структурные аномалии развития легких. Также обозначены разные подтипы заболевания, такие как синдром Картагенера и ПЦД с пигментным ретинитом, который обычно диагностируется у взрослых пациентов [2, 3]. Согласно международным исследованиям, диагностика ПЦД затруднена: 35% пациентов с симптомами ПЦД обращались за помощью более 40 раз, прежде чем они были направлены к специалистам для прохождения диагностических тестов. В Германии, например, около 30% пациентов обратились к врачам более 50 раз до установления диагноза ПЦД [4].

Недавнее исследование в России, проведенное в 2023–2024 гг., показало, что средний возраст постановки диагноза ПЦД у детей составляет 5 лет, что сопоставимо с данными из Европы [4]. В Японии этот возраст достигает 7,5 года, при этом у пациентов с синдромом Картагенера диагноз подтверждается

значительно раньше — в среднем в 3,5 года. У взрослых средний возраст постановки диагноза составляет 18 лет [3, 4].

Диагностика ПЦД представляет собой сложный процесс, поскольку не существует единого «золотого стандарта», который бы позволял с уверенностью подтвердить или опровергнуть это заболевание. В связи с этой особенностью для точной диагностики требуется проведение множества специфических исследований, что подчеркивает важность исследовательских центров [5, 6]. Целевая группа специалистов в области ПЦД рекомендует осуществлять тестирование только в специализированных учреждениях, которые располагают ресурсами и опытом для адекватной интерпретации разнообразных диагностических данных. Это необходимо для установления диапазона нормальных значений и выявления отклонений (аномалий), связанных с ПЦД, что позволяет сравнивать полученные результаты с данными здоровых доноров. Среди методов диагностики ПЦД выделяется несколько широко используемых тестов, каждый из которых вносит свой вклад в общий диагностический процесс. Скрининговым тестом является измерение оксида азота (nNO) в выдыхаемом воздухе. Уровни nNO при ПЦД, как правило, значительно ниже нормальных значений, что делает этот тест важным для начального скрининга. Следующим методом является высокоскоростная видеомикроскопия (HSVA), которая позволяет анализировать частоту и характер биения ресничек (свежие биообразцы и/или культуры клеток (Air-Liquid Interface — ALI). Такое исследование дает возможность выявить функциональные аномалии, свойственные ПЦД, и в сочетании с другими имеет высокую чувствительность и специфичность. Для исследования необходим образец клеток дыхательных путей, который затем исследуется под микроскопом с видеорегистрацией.

Трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ) предоставляет возможность рассмотреть структуру ресничек на клеточном уровне. С помощью ТЭМ диагностируются структурные дефекты и отсутствие определенных компонентов в аксонеме реснитчатого эпителия [7].

Кроме того, существует метод иммунофлуоресцентного окрашивания (ИФ-окрашивание), который используется для выявления специфических структурных белков в ресничках. Данный метод предоставляет дополнительную информацию о наличии или отсутствии определенных белков, что также может способствовать диагностике [7, 8].

Генотипирование становится не менее важным, поскольку позволяет идентифицировать мутации в генах, ассоциированных с ПЦД. Генетическое тестирование помогает подтвердить диагноз и выявить конкретные мутации для дальнейшего лечения и наблюдения пациентов [8].

Несмотря на то что доступность и возможность сочетания этих тестов варьируются в разных странах, руководящие принципы в области диагностики ПЦД обеспечивают определенную гибкость относительно выбора конкретных тестов для каждого пациента. В идеале специализированные центры должны иметь возможность предоставлять все необходимые тесты, которые способствуют диагностическому решению. Это позволяет врачам наилучшим образом адаптировать диагностику к каждому отдельному случаю и повышает вероятность правильного диагноза и дальнейшего эффективного лечения пациентов с ПЦД [9].

## Методы диагностики ПЦД, которые используют в Российской Федерации

При установлении диагноза учитывается характерная клиническая картина проявления ПЦД, проводится оценка анамнестических данных с помощью предиктивной шкалы PICADAR (PrImary CiliAry DyskineseA Rule), которая указывает на необходимость дальнейшего диагностического поиска у детей с продуктивным кашлем (чувствительность и специфичность суммы баллов >5 для установления диагноза ПЦД — 90 и 75% соответственно) [10].

Основные клинические проявления ПЦД начинаются еще в период новорожденности в виде респираторного дистресс-синдрома и врожденной пневмонии, одним из серьезных осложнений которых является дыхательная недостаточность, с необходимостью подачи дополнительного кислорода в течение первых дней жизни. В дальнейшем ПЦД проявляется в виде рецидивирующих воспалительных заболеваний как верхних, так и нижних дыхательных путей, включая бронхиты и пневмонии, которые могут привести к образованию бронхоэктазов.

Статистика показывает, что респираторные симптомы осложняют течение первого месяца жизни у 60% пациентов с ПЦД. Также распространены хронический риносинусит, полипоз носа и рецидивирующие отиты, что может приводить к прогрессирующему снижению слуха. В некоторых случаях у детей раннего возраста наблюдаются симптомы, связанные с цефалгией, которые могут проявляться в виде капризности и снижением общего самочувствия, часто возникая на фоне хронического ринита и поражения придаточных пазух носа. Одним из проявлений ПЦД является гидроцефалия, которая связана с нарушением функции эпендимальных ресничек, выстилающих желудочки головного мозга. При этом ряд других врожденных аномалий, таких как транспозиция магистральных сосудов, сердечные аномалии, могут ассоциироваться с ПЦД [11]. Осложнения, связанные с ЛОР-органами, возникают в результате нарушения функции ресничек в евстахиевой трубе и среднем ухе и приводят к развитию хронического экссудативного среднего отита и рецидивирующими

эпизодам острого среднего отита. Такие состояния могут вызывать кондуктивную тугоухость в раннем детском возрасте.

Кроме того, у 40–50% пациентов с ПЦД наблюдается обратное расположение внутренних органов (*situs viscerum inversus*) или изолированная декситрокардия [12]. Поэтому тщательно собранный анамнез позволяет педиатру выявить ключевые симптомы и синдромы, определить круг возможных диагнозов и спланировать дальнейшее обследование.

Дополнительному обследованию подлежат пациенты, имеющие несколько из перечисленных признаков:

- постоянный продуктивный кашель, аномалии расположения внутренних органов;
- врожденные пороки сердца;
- персистирующий ринит, полипозный риносинусит;
- хронический средний отит со снижением слуха (или без такового);
- повторные бронхиты, пневмонии в анамнезе;
- бронхоэктазы;
- наличие респираторных нарушений (в т. ч. при которых потребовалась интенсивная терапия) в периоде новорожденности;
- пациенты без аномалий расположения внутренних органов, но имеющие другие характерные клинические проявления ПЦД;
- сибы и другие родственники пациентов с ПЦД, особенно при наличии характерных клинических проявлений;
- пациенты с сочетанием характерных клинических признаков с положительным результатом оценки по шкале PICADAR (> 5).

Для диагностики ПЦД используют рутинные методы с целью оценки и динамического контроля состояния респираторной и сердечно-сосудистой систем:

- спирометрия;
- рентгенография и компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и придаточных пазух носа;
- электрокардиография и эхокардиография;
- бронхоскопия;
- микробиологическая диагностика.

## Центры РФ, в которых проводится лабораторная и инструментальная диагностика ПЦД

Высокотехнологичные диагностические тесты являются достаточно дорогостоящими и недоступны для широкого использования в неспециализированных центрах, поэтому в Российской Федерации диагностика ПЦД осуществляется в нескольких центрах: ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (г. Москва), ГБУЗ Московской области «НИКИ детства Министерства здравоохранения Московской области» (МО, г. Мытищи), НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева (г. Москва), ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (г. Москва), ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» (г. Москва) и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург).

гии имени академика Ю.Е. Вельтищева (г. Москва), ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (г. Москва), ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» (г. Москва) и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург).

## Высокоскоростной видеомикроскопический анализ

Пациентам с клиническими признаками ПЦД рекомендовано проведение высокоскоростного видеомикроскопического анализа (BCBM; high-speed video-microscopy analysis — HSVA или HSVMA) с целью оценки функциональной активности ресничек в щеточных свежих биоптатах слизистой носа, трахеи и/или бронхов или в ALI-культурах (только в ФГБНУ «МГНЦ»). Щеточные биоптаты получают с малоизмененной слизистой оболочки в период ремиссии заболевания (рекомендуется забор биоптата не ранее чем через 4–6 недель после острой респираторной инфекции).

На базе ФГБНУ «МГНЦ» высокоскоростной видеомикроскопический анализ проводится со скоростью съемки 180 кадров в секунду. Полученные видеоизображения анализируются с помощью разработанной программы определения частоты биения ресничатого эпителия в Гц при первичной цилиарной дискинезии (Primary Ciliary Dyskinesia High-Speed Video Microscopy Analysis — PCD HSVMA). Исследование проводится на базе ФГБНУ «МГНЦ» всем пациентам при наличии показаний [13].

На базе НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева проводится оценка функции цилиарного эпителия биоптатов слизистой оболочки носа или бронхов методом компьютеризированной световой микроскопии. Оцениваются такие параметры: двигательная активность ресничек при увеличении  $\times 100$ ,  $\times 400$ ,  $\times 1000$ , процент клеток с подвижными ресничками в цельных пластинах, характер движения ресничек, частота движения ресничек (Гц), морфологические особенности клеток цилиарного эпителия [14].

Исследование двигательной активности ресничек цилиарного эпителия в нативном препарате выполняется на базе Морозовской детской городской клинической больницы с помощью видеокомплекса, состоящего из микроскопа и цифровой высокоскоростной видеокамеры с возможностью съемки со скоростью до 200 кадров в секунду («ЕС-Экспертс», Россия), персонального компьютера с программным обеспечением MMC MultiMeter (MMCSoft, Россия). Проводится оценка частоты и паттерна биения ресничек (Гц) (синхронность биения, характер движения и амплитуда биения ресничек) [15].

Метод высокоскоростной видеомикроскопии используется в Национальном медицинском исследовательском центре им. В.А. Алмазова» (г. Санкт-Петербург).

тербург). С целью объективной оценки активности цилиарного аппарата применяется метод видеоцитоморфометрии с использованием микроскопа для регистрации пяти видеофайлов с частотой записи 70–100 кадров в секунду. Морфометрический анализ полученных результатов осуществлялся посредством программного обеспечения MMC Multimeter software (MMCSoft, Russia). Нативный образец реснитчатого эпителия окрашивается гематоксилином Гарриса по Папаниколау и эозин-метиленовым синим по Май — Грюнвальду. В ходе видеоцитоморфометрии удается зарегистрировать такие параметры, как доля клеток с подвижными цилиями (%), выживаемость клеток (мин), частота биения цилий (ЧБЦ) (Гц), длина цилий (мкм) [16].

В ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России проводится световая микроскопия реснитчатого эпителия респираторного тракта для записи видео и визуальной оценки подвижности ресничек эпителия дыхательных путей [17].

Самостоятельно метод высокоскоростной видеомикроскопии не может быть использован и имеет диагностическое значение при использовании совместно с оценкой клинических симптомов и другими специальными методами.

Европейское респираторное общество (European Respiratory Society — ERS) не рекомендует оценивать частоту биений ресничек (CBF) без оценки характера биения ресничек при диагностике ПЦД. Для повышения диагностической точности высокоскоростной видеомикроскопии оценку биения следует повторить после ALI-культтивирования клеток мерцательного эпителия.

### Цилиогенез клеток назального эпителия человека *in vitro*

Цилиогенез культур клеток назального эпителия, полученных от пациентов с ПЦД, проводится методом ALI-культтивирования и помогает в подтверждении диагноза, избегая при этом проблем с ложноположительным диагнозом при вторичных повреждениях респираторного эпителия. Данное исследование осуществляется только на базе ФГБНУ «МГНЦ» всем пациентам при наличии показаний [18].

Трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ) используется для оценки ультраструктурных дефектов аксонемы. При фенотипических признаках, позволяющих предполагать наличие ПЦД, с помощью ТЭМ исследуются реснитчатые клетки назального эпителия. Метод является обязательным для диагностики ПЦД согласно европейским и американским критериям заболевания.

ТЭМ имеет 100% специфичность, но не всегда чувствительна. Согласно европейским исследованиям, у 10–20% пациентов с диагнозом ПЦД, установленным с помощью других методов, в том числе молекулярно-генетического обследования, обнаруживается

нормальная ультраструктура аксонемы ресничек либо недиагностируемая аномалия (при некоторых генетических вариантах). Учитывая этот факт, сделан вывод, что метод обладает высокой специфичностью, но ограниченной чувствительностью (рис. 1).

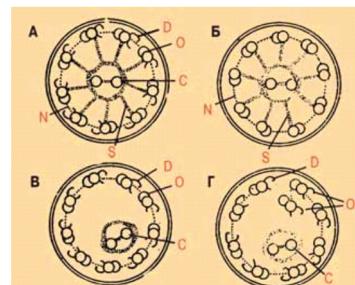


Рисунок 1.

Схема ультраструктурных изменений аксонемы реснички слизистой респираторного тракта при ПЦД (по Cox D.W. and Talamo R.C., 1979)

Примечание: А — нормальное строение реснички. Б, В, Г — изменения при ПЦД: отсутствие динеиновых ручек (Б), радиальных спиц (В, Г), изменение числа и транслокация микротрубочек (В, Г). Д — динеиновые ручки; Н — нексиновые связки; С — радиальные спицы; О — наружные микротрубочки.

Figure 1.

Changes in ciliary axoneme ultrastructure in PCD (according to Cox D.W. and Talamo R.C., 1979)

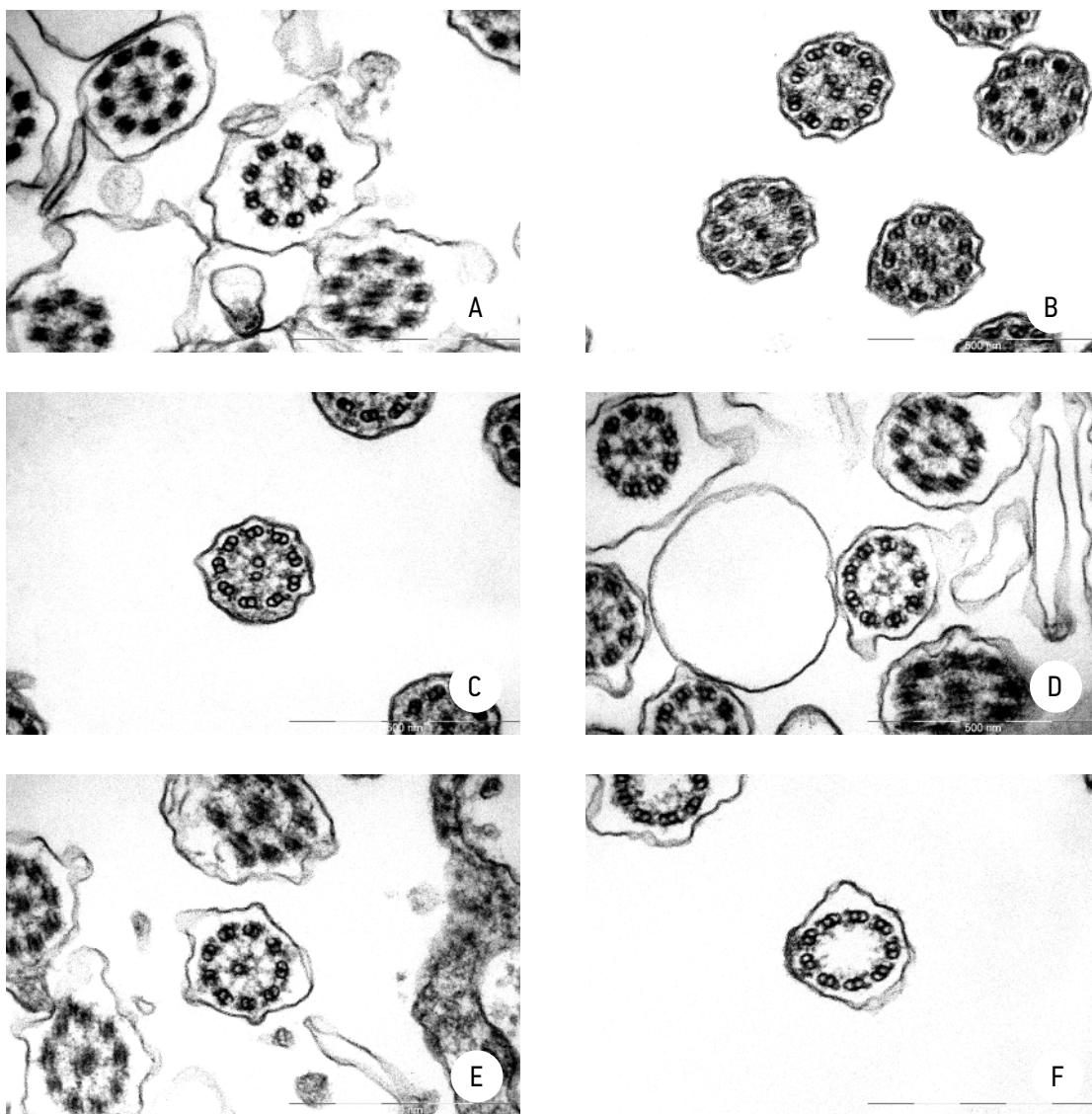
Note: А — normal ciliary ultrastructure. Б, В, Г — changes in PCD: absence of dynein arms (Б), radial spokes (В, Г), change in the number and translocation of microtubules (В, Г). Д — dynein arms; Н — nexin links; С — radial spokes; О — outer microtubules.

Мальчикам с ПЦД после 15 лет проводится андрологическое обследование с проведением стандартного спермиологического исследования (анализ спермограммы) и электронной микроскопии сперматозоидов (ЭМИС). Оба метода — ТЭМ и ЭМИС — доступны только в ФГБНУ «МГНЦ» [7, 9, 12].

### Нарушение структуры ресничек при первичной цилиарной дискинезии

Варианты в генах, кодирующих аксонемную структуру и дополнительные компоненты ресничек, могут приводить к дефектам ультраструктуры, а другие — к аномальной функции, но с сохранением ультраструктуры.

При фенотипических признаках, позволяющих предполагать наличие ПЦД, с помощью ТЭМ исследуются реснитчатые клетки назального или трахеального или бронхиального соска. Наиболее распространенными ультраструктурными дефектами, идентифицированными в респираторных ресничках пациентов с ПЦД, являются отсутствие, частичное отсутствие или укорочение наружных и/или внутренних динеиновых ручек (рис. 2 А–С). Другие дефекты включают полное или частичное отсутствие центральной пары микротрубочек, иногда сопровождающееся изменениями положения или формы

**Рисунок 2.**

Поперечные срезы через реснички с аномальной структурой динеиновых ручек аксонемы  
Примечание: А — отсутствие наружных и внутренних динеиновых ручек; В — нарушение структуры радиальных спиц аксонемы и отсутствие внутренних динеиновых ручек; С — внутренние динеиновые ручки выявляются у 2, 6, 7 и 8-го дуплетов микротрубочек. Возможный вариант нормы; Д — отсутствие центральной пары микротрубочек при сохранении центральной капсулы. Неполные микротрубочки А части периферических дуплетов; Е — одна непарная микротрубочка в центре. Неполные микротрубочки А части периферических дуплетов; Ф — полное отсутствие центрального аппарата аксонемы (капсулы и центральных микротрубочек).

**Figure 2.**

Cross-sections through cilia with abnormal structure of axonemal dynein arms

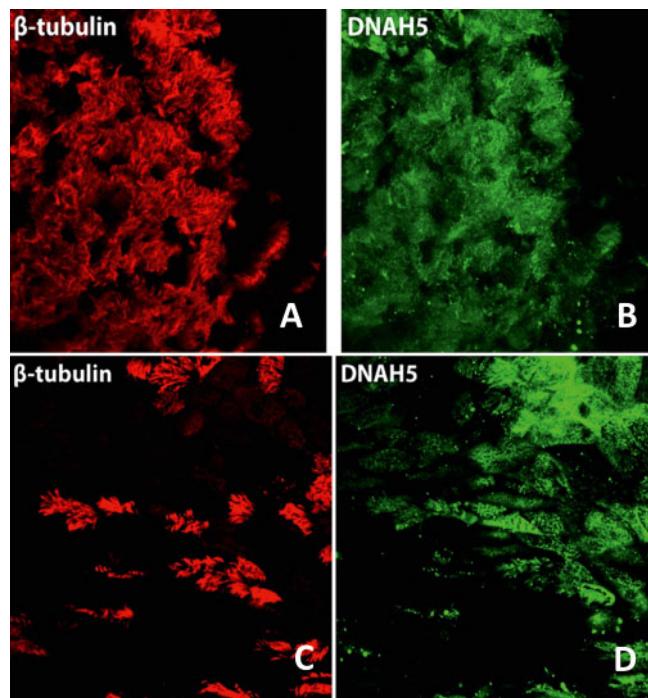
Note: A — absence of outer and inner dynein arms; B — defective radial spokes of axoneme and absence of inner dynein arms; C — inner dynein arms detected in 2, 6, 7 and 8 microtubule doublets. Possible normal variant; D — absence of central pair of microtubules with preserved central sheath. Incomplete A subtubules of peripheral doublets; E — one single microtubule in the center. Incomplete A sub-tubules of peripheral doublets; F — complete absence of central apparatus of axoneme (sheath and central microtubules).

внешних дуплетов микротрубочек (рис. 2 D–F), различные нарушения микротрубочек, связанные с дефектами регуляторного комплекса нексин-динеин и радиальных спиц.

### Метод иммунофлуоресцентного окрашивания (ИФ-окрашивание)

Только на базе ФГБНУ «МГНЦ» проводится иммунофлуоресцентное окрашивание ресничек методом ALI-культивирования на маркер реснитчатых кле-

ток ( $\beta$ -тубулин) и маркеры основных классов ультраструктурных дефектов ресничек (DNAH5, CFAP300, DNAH11, HYDIN, CCDC103), наблюдаемых при ПЦД в РФ. По флуоресцентным изображениям, после иммунофлуоресцентного окрашивания на маркеры DNAH5, DNAH11, HYDIN и CFAP300 визуально должны наблюдаться различия в окрашивании между здоровым донором и пациентами с ПЦД (рис. 3).

**Рисунок 3.**

Флуоресцентные изображения ресничек в ALI-культуре на 24-й день цилиогенеза *in vitro*: А, В — у здорового донора; С, Д — у пациента с ПЦД. Положительное окрашивание на β-тубулин (А) и положительное окрашивание на DNAH5 (В) × 100 у здорового донора; снижение окрашивания на β-тубулин (С) и DNAH5 (Д) у пациента с ПЦД

**Figure 3.**

Fluorescent microscopy of cilia in ALI culture at day 24 of *in vitro* ciliogenesis: A, B — in a healthy donor; C, D — in a patient with PCD. Positive staining for β-tubulin (A) and positive staining for DNAH5 (B) × 100 in a healthy donor; decreased staining for β-tubulin (C) and DNAH5 (D) in a patient with PCD

### Генетические исследования

В большинстве случаев ПЦД наследуются по аутосомно-рецессивному типу, за исключением *FOXJ1* (который является аутосомно-доминантным) и *PIH1D3* и *OFD1* (которые являются Х-сцепленными). Описано более 60 различных генов, вызывающих ПЦД, включая дефекты в наружных динеиновых ручках аксонемы (*DNAH5*, *DNAH9*, *DNAH12*, *DNAI1*, *ARMC4*, *CCDC103*), внутренних динеиновых ручках (*DNAL11*), сборочных белках (*DNAAF3*) и радиальных белках, спицах (*RSPH4A*, *RSPH9*). В семьях могут быть разные мутировавшие гены, но идентичные клинические симптомы. На портале OMIM (<http://www.omim.org/>) к настоящему времени указано 45 генетических локусов, участвующих в реализации ПЦД. Тем не менее 20–30% людей с хорошо охарактеризованной ПЦД не имеют идентифицируемых патогенных вариантов ни в одном из известных генов.

В силу генетической гетерогенности предпочтительным является следующий алгоритм проведения исследований:

- комплексное геномное тестирование (секвенирование экзома, секвенирование генома);
- сегрегационный анализ в семье для уточнения наличия мутаций у близких родственников пациента;
- функциональный анализ для опровержения или подтверждения патогенности генетического варианта (кровь или фибробласты). Проводится

в ФГБНУ «МГНЦ» всем пациентам при наличии показаний;

- анализ MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) — мультиплексная лигазная зондовая амплификация протяженных изменений в генах (делеций / дупликаций), поскольку простое секвенирование не идентифицирует такой тип изменений.

Диагностически значимым считается выявление биаллельной мутации (гомозиготной или компаунд-гетерозиготной при рецессивном типе наследования). К настоящему моменту наличие патогенных вариантов нуклеотидной последовательности выявлено лишь у 50–75% пациентов с ПЦД.

В диагнозе целесообразно указывать генотип пациента [19, 20, 21].

В проекте клинических рекомендациях 2024 г. прописано, что генетический анализ у пациентов с ПЦД с целью верификации диагноза и установления конкретной генетической формы рекомендован, и современные данные показывают, что установление генетического диагноза очень важно при подборе таргетной терапии и планировании семейной жизни [7, 22].

Многие частные генетические лаборатории, к примеру «Геномед» (<https://genomed.ru/>), ПАО «ЦГРМ «ГЕНЕТИКО» (<https://genetico.ru/>), ООО «Лаборатория Гемотест» (<https://gemotest.ru/>), ООО «Инвитро» (<https://www.invitro.ru/>), МГНЦ ФГБНУ

«МГНЦ» (<https://med-gen.ru/>), лаборатория ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (<https://nczd.ru/>), на платной основе могут провести анализ экзома (стоимость исследования варьируется от 40 000 до 70 000 руб.) или генома (стоимость исследования варьируется от 80 000 до 190 000 руб.). Продолжительность исследования также варьируется; так, например, анализ экзома могут провести в части лабораторий за 45 дней, в то время как в других лабораториях время исследования доходит до 6 месяцев. В среднем исследование экзома можно провести за 3 месяца, а генома — за 6 месяцев.

На сегодня в ФГБНУ «МГНЦ» в рамках фундаментального научного исследования, обозначенного как «Комплексный анализ гено-фенотипических корреляций при муковисцидозе и первичной цилиарной дискинезии», для пациентов проводится бесплатная ДНК-диагностика по поиску генетических вариантов, ответственных за развитие заболевания. Пациентам проводится весь спектр современных исследований для постановки более полного диагноза.

Дифференциально-диагностический поиск включает: муковисцидоз, первичные иммунодефицитные состояния, врожденные аномалии строения бронхиального дерева, бронхэкстазы другого происхождения, бронхиальную астму, ряд врожденных аномалий сердечно-сосудистой системы: транспозицию магистральных сосудов и т. п. Цилиарная дисфункция может также быть причиной других состояний, таких как поликистоз печени и/или почек, атрезия желчных путей, ретинопатия, которые могут протекать без респираторных проявлений и нередко

расцениваются как самостоятельные генетические синдромы (Сениора — Локена, Альстрёма, Бардеть — Бидля) в связи с этим важно подтвердить диагноз с помощью генетического исследования.

## Заключение

Высокотехнологичные диагностические тесты, такие как генетические исследования и специализированные функциональные тесты, остаются достаточно дорогостоящими и оказываются недоступными для использования в неспециализированных медицинских учреждениях. Поэтому для оптимизации процесса диагностики ПЦД целесообразен отбор пациентов, нуждающихся в углубленном обследовании и направлении в ряд центров, которые есть в Москве и Санкт-Петербурге.

Процесс отбора начинается с анамнестических данных, анализа клинических симптомов, результатов предварительных обследований, которые могут указывать на наличие первичной цилиарной дискинезии.

Знания о течении и возможностях диагностики ПЦД помогут специалистам целенаправленно определять группы пациентов с высоким риском наличия ПЦД и направлять их на проведение высокотехнологичных диагностических тестов, что в итоге может привести к более точной диагностике и проведению эффективного лечения. Для записи и получения более подробной информации для пациентов и врачей на базе ФГБНУ «МГНЦ» создана электронная почта: pcd\_rf@mail.ru.

### Участие авторов / Author contribution

Е.И. Кондратьева — идея, подготовка текста статьи, координация работы авторской группы, утверждение окончательного варианта статьи.

Т.А. Киян — обзор литературы, написание и подготовка текста статьи

Ю.Л. Мельяновская — написание текста статьи.

Elena I. Kondratyeva — concept statement, preparing the manuscript, coordinating the authors, approving the final version of the paper.

Tatiana A. Kyian — literature review, preparing the manuscript.

Yuliya L. Melyanovskaya — preparing the manuscript.

## Литература

1. Newman L., Chopra J., Dossett C., Shepherd E., Berlusson A., Carroll M., Walker W., Lucas J.S., Cheong Y. The impact of primary ciliary dyskinesia on female and male fertility: a narrative review. *Hum Reprod Update*. 2023 May 2;29(3):347–367. doi: 10.1093/humupd/dmad003. PMID: 36721921; PMCID: PMC10152180.
2. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Киян Т.А., Мизерницкий Ю.Л. Классификация первичной цилиарной дискинезии. *Пульмонология*. 2023;33(6):731–738. doi: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-731-738.
3. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Мизерницкий Ю.Л., Поляков А.В., Чернуха М.Ю., Кондратенко О.В., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Селимзянова Л.Р., Симонова О.И., Гембицкая Т.Е., Брагина Е.Е., Рачина С.А., Малахов А.Б., Поляков Д.П., Одинаева Н.Д., Кузев С.И. Первая цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года. *Пульмонология*. 2022;32(4):517–538. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538.
4. Behan L., Dunn Galvin A., Rubbo B., Masefield S., Copeland F., Manion M., Rindlisbacher B., Redfern B., Lucas J.S. Diagnosing primary ciliary dyskinesia: an international patient perspective. *Eur Respir J*. 2016 Oct;48(4):1096–1107. doi: 10.1183/13993003.02018-2015. Epub 2016 Aug 4. PMID: 27492837; PMCID: PMC5045441.
5. Shapiro A.J., Davis S.D., Polineni D., et al. Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(12):e24–e39. doi:10.1164/rccm.201805-0819ST.
6. Kuehni C.E., Lucas J.S. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of the ERS Task Force report. *Breathe*. 2017;13(3):166–178. doi:10.1183/20734735.008517.



7. Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A., Goutaki M., Behan L., Caudri D., Dell S., Eber E., Escudier E., Hirst R.A., Hogg C., Jorissen M., Latzin P., Legendre M., Leigh M.W., Midulla F., Nielsen K.G., Omran H., Rappon J.F., Pohunek P., Redfern B., Rigau D., Rindlisbacher B., Santamaria F., Shoemark A., Snijders D., Tonia T., Titieni A., Walker W.T., Werner C., Bush A., Kuehni C.E. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2017 Jan;49(1):1601090. doi: 10.1183/13993003.01090-2016. PMID: 27836958; PMCID: PMC6054534.

8. Raidt J.H. Analyses of 1236 genotyped primary ciliary dyskinesia individuals identify regional clusters of distinct DNA variants and significant genotype-phenotype correlations. *Eur Respir J.* 2024 Aug;64(2):2301769. doi: 10.1183/13993003.01769-2023.

9. Lucas JS, Leigh MW. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: searching for a gold standard. *Eur Respir J.* 2014 Dec;44(6):1418-22. doi: 10.1183/09031936.00175614. PMID: 25435529, Lucas JS, Dimitrov BD, Behan L, Kuehni CE. Diagnostic testing in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2016 Sep;48(3):960-1. doi: 10.1183/13993003.00909-2016. PMID: 27581415.

10. Behan L., Dimitrov B.D., Kuehni C.E., Hogg C., Carroll M., Evans H.J., Goutaki M., Harris A., Packham S., Walker W.T., Lucas J.S. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2016 Apr;47(4):1103-12. doi: 10.1183/13993003.01551-2015. Epub 2016 Feb 25. PMID: 26917608; PMCID: PMC4819882.

11. Николаева Е.Д., Овсянников Д.Ю., Стрельникова В.А., Поляков Д.П., Тронза Т.В., Карпова О.А., Фатхуллина И.Р., Брагина Е.Е., Щагина О.А., Старинова М.А., Красовский С.А., Киян Т.А., Жекайте Е.К. Характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией. *Пульмонология.* 2023;33(2):198-209. doi: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-198-209.

12. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Киян Т.А., Мережева З.М., Карпова О.А., Брагина Е.Е., Рыжкова О.П., Попова В.М., Старинова М.А., Черных В.Б. Сравнительная характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией с наличием или без синдрома Картагенера. *Пульмонология.* 2024;34(2):194-205. doi: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-194-205.

13. Киян Т.А., Смирнихина С.А., Демченко А.Г., Вейко Р.В., Кондратьева Е.И. Новая компьютерная программа автоматизированного анализа движения цилиарного эпителия респираторного тракта для диагностики первичной цилиарной дискинезии. *Пульмонология.* 2024;34(2):184-193. doi: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-184-193.

14. Новак А.А. Первичная цилиарная дискинезия: основные подходы к диагностике и лечению / Ю.Л. Мизерницкий, А.А. Новак. *Пульмонология детского возраста: проблемы и решения.* Выпуск 22. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М». 2022. С. 26-33.

15. Стрельникова В.А., Овсянников Д.Ю., Пушков А.А., Айрапетян М.И., Брагина Е.Е., Булынко С.А., Воронкова А.Ю., Горев В.В., Григориадис Н.К., Гутырчик Т.А., Деева Е.В., Жилина С.В., Карпенко М.А., Колганова Н.И., Кондакова О.Б., Лаберко Е.Л., Малышев О.Г., Нафанаилова Э.А., Реминная А.С., Симонова О.И., Соколова Н.А., Старевская С.В., Топилин О.Г., Цверава А.Г., Шмелева И.О., Шубина Ю.Ф., Юшина Т.И., Савостьянов К.В. Первичная цилиарная дискинезия у детей: клиническая, лабораторно-инструментальная и генетическая характеристика. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2024;3:280-288. doi: 10.26442/26586630.2024.3.202914.

16. Алексеенко С.И., Дворянчиков В.В., Артюшкин С.А., Барашкова С.В., Аникин И.А., Исаченко В.С. Взаимосвязь между нарушениями цилиарного аппарата эпителия слизистой оболочки носа и тяжестью синоназальной патологии у детей с хроническим риносинуситом. *Российская оториноларингология.* 2022;21(1):8-18. doi: 10.18692/1810-4800-2022-1-8-18.

17. Симонова О.И., Селимзянова Л.Р., Симонова А.Ю., Горинова Ю.В., Кустова О.В., Лазарева А.В., Платонова М.М., Вишнева Е.А., Босенко Ю.А. Первичная цилиарная дискинезия (синдром Картагенера): случай поздней диагностики и катамнестическое наблюдение. *Пульмонология.* 2024;34 (2):248-256. doi: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-248-256.

18. Демченко А.Г., Смирнихина С.А. Культуры ресничатых клеток для диагностики первичной цилиарной дискинезии. *Пульмонология.* 2023;33(2):210-215. doi: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-210-215.

19. Handbook of Paediatric Respiratory Medicine. 1st Edition. E. Eber, F. Midulla. 2013 *European Respiratory Society.* 719 P.

20. Lucas J.S.A., Walker W.T., Kuehni C.E., Lazor R. European Respiratory Society Monograph Orphan Lung Diseases Edited by J-F. Cordier. Chapter 12. Primary ciliary dyskinesia. 2011;54: 201-217.

21. Shapiro A.J., Zariwala M.A., Ferkol T., Davis S.D., Sager S.D., Dell S.D., Rosenfeld M., Olivier K.N., Milla C., Daniel S.J., Kimple A.J., Manion M., Knowles M.R., Leigh M.W. Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol.* 2015 Sep 29. doi: 10.1002/ppul.23304.

22. Primary ciliary dyskinesia (immotile-cilia syndrome) Sten-Erik Bergström, last updated: Feb 24, 2021 <https://www.uptodate.com/contents/primary-ciliary-dyskinesia-immotile-cilia-syndrome/print>.

## References

1. Newman L., Chopra J., Dossett C., Shepherd E., Berlusson A., Carroll M., Walker W., Lucas J.S., Cheong Y. The impact of primary ciliary dyskinesia on female and male fertility: a narrative review. *Hum Reprod Update.* 2023 May 2;29(3):347-367. doi: 10.1093/humupd/dmad003. PMID: 36721921; PMCID: PMC10152180.

2. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Kyian T.A., Mizernitskiy Yu.L. Classification of primary ciliary dyskinesia. *Pulmonology*. 2023;33(6):731–738. (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-731-738.
3. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Mizernitskiy Yu.L., Polyakov A.V., Chernukha M.Yu., Kondratenko O.V., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Selimzyanova L.R., Simonova O.I., Gembitskaya T.E., Bragina E.E., Rachina S.A., Malakhov A.B., Polyakov D.P., Odinaeva N.D., Kutsev S.I. Primary ciliary dyskinesia: review of the draft clinical guidelines. 2022. *Pulmonology*. 2022;32(4):517–538. (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538.
4. Behan L., Dunn Galvin A., Rubbo B., Masefield S., Copeland F., Manion M., Rindlisbacher B., Redfern B., Lucas J.S. Diagnosing primary ciliary dyskinesia: an international patient perspective. *Eur Respir J*. 2016 Oct;48(4):1096–1107. doi: 10.1183/13993003.02018-2015. Epub 2016 Aug 4. PMID: 27492837; PMCID: PMC5045441.
5. Shapiro A.J., Davis S.D., Polineni D., et al. Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(12):e24–e39. doi:10.1164/rccm.201805-0819ST.
6. Kuehni C.E., Lucas J.S. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of the ERS Task Force report. *Breathe*. 2017;13(3):166–178. doi:10.1183/20734735.008517.
7. Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A., Goutaki M., Behan L., Caudri D., Dell S., Eber E., Escudier E., Hirst R.A., Hogg C., Jorissen M., Latzin P., Legendre M., Leigh M.W., Midulla F., Nielsen K.G., Omran H., Papon J.F., Pohunek P., Redfern B., Rigau D., Rindlisbacher B., Santamaria F., Shoemark A., Snijders D., Tonia T., Titieni A., Walker W.T., Werner C., Bush A., Kuehni C.E. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2017 Jan 4;49(1):1601090. doi: 10.1183/13993003.01090-2016. PMID: 27836958; PMCID: PMC6054534.
8. Raidt J.H. Analyses of 1236 genotyped primary ciliary dyskinesia individuals identify regional clusters of distinct DNA variants and significant genotype-phenotype correlations. *Eur Respir J*. 2024 Aug 8;64(2):2301769. doi: 10.1183/13993003.01769-2023.
9. Lucas J.S., Leigh M.W. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: searching for a gold standard. *Eur Respir J*. 2014 Dec;44(6):1418–22. doi: 10.1183/09031936.00175614. PMID: 25435529. Lucas J.S., Dimitrov B.D., Behan L., Kuehni C.E. Diagnostic testing in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2016 Sep;48(3):960–1. doi: 10.1183/13993003.00909-2016. PMID: 27581415.
10. Behan L., Dimitrov B.D., Kuehni C.E., Hogg C., Carroll M., Evans H.J., Goutaki M., Harris A., Packham S., Walker W.T., Lucas J.S. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2016 Apr;47(4):1103–12. doi: 10.1183/13993003.01551-2015. Epub 2016 Feb 25. PMID: 26917608; PMCID: PMC4819882.
11. Nikolaeva E.D., Ovsyannikov D.Yu., Strel'nikova V.A., Polyakov D.P., Tronza T.V., Karpova O.A., Fatkhullina I.R., Bragina E.E., Shchagina O.A., Starinova M.A., Krasovskiy S.A., Kyian T.A., Zhekaite E.K. Characteristics of patients with primary ciliary dyskinesia. *Pulmonology*. 2023;33(2):198–209. (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-198-209.
12. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Kyian T.A., Merzheva Z.M., Karpova O.A., Bragina E.E., Ryzhkova O.P., Popova V.M., Starinova M.A., Chernykh V.B. Comparative characteristics of patients with primary ciliary dyskinesia with or without Kartagener's syndrome. *Pulmonology*. 2024;34(2):194–205. (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-194-205.
13. Kyian T.A., Smirnikhina S.A., Demchenko A.G., Veiko R.V., Kondratyeva E.I. A new software for automated analysis of respiratory tract ciliary epithelium movement for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Pulmonology*. 2024;34(2):184–193. (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-184-193.
14. Novak A.A. Primary ciliary dyskinesia: main approaches to diagnosis and treatment / Yu.L. Mizernitsky, A.A. Novak. *Pediatric pulmonology: problems and solutions*. Issue 22. M : ID “MEDPRAKTIKA-M”. 2022. P. 26–33. (In Russ.).
15. Strelnikova V.A., Ovsyannikov D.Y., Pushkov A.A., Ayrapetyan M.I., Bragina E.E., Bulynko S.A., Voronkova A.Y., Gorev V.V., Grigoriadis N.K., Gutyrchik T.A., Deeva E.V., Zhilina S.V., Karpenko M.A., Kolganova N.I., Kondakova O.B., Laberko E.L., Malyshov O.G., Nafanailova E.A., Reminnaia A.S., Simonova O.I., Sokolova N.A., Starevskaia S.V., Topilin O.G., Tsverava A.G., Shmeleva I.O., Shubina Y.F., Iushina T.I., Savost'yanov K.V. Primary ciliary dyskinesia in children: clinical, laboratory-instrumental and genetic characteristics. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2024;3:280–288. (In Russ.). doi: 10.26442/26586630.2 024.3.202914.
16. Alekseenko S.I., Dvoryanchikov V.V., Artyushkin S.A., Barashkova S.V., Anikin I.A., Isachenko V.S. Relationship between disorders of ciliary apparatus of epithelium of nasal mucosa and severity of sinonasal pathology in children with chronic rhinosinusitis. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2022;21(1):8–18. (In Russ.). doi: 10.18692/1810-4800-2022-1-8-18.
17. Simonova O.I., Selimzianova L.R., Simonova A.Yu., Gorinova Yu.V., Kustova O.V., Lazareva A.V., Platono-va M.M., Vishneva E.A., Bosenko Yu.A. Primary ciliary dyskinesia (Kartagener syndrome): a case of late diagnosis and follow-up. *Pulmonology*. 2024;34(2):248–256. (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-248-256.
18. Demchenko A.G., Smirnikhina S.A. Ciliated cell cultures for diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Pulmonology*. 2023;33(2):210–215. (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-210-215.
19. Handbook of Paediatric Respiratory Medicine. 1st Edition. E. Eber, F. Midulla. 2013. *European Respiratory Society*. 719 P.

20. Lucas J.S.A., Walker W.T., Kuehni C.E., Lazor R. European Respiratory Society Monograph Orphan Lung Diseases Edited by J-F. Cordier. Chapter 12. *Primary ciliary dyskinesia*. 2011; 54:201–217.

21. Shapiro A.J., Zariwala M.A., Ferkol T., Davis S.D., Sa- gel S.D., Dell S.D., Rosenfeld M., Olivier K.N., Milla C., Daniel S.J., Kimple A.J., Manion M., Knowles M.R., Leigh M.W. Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Diagnosis, monitoring, and treat- ment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol*. 2015 Sep 29. doi: 10.1002/ ppul.23304.

22. Primary ciliary dyskinesia (immotile-cilia syndrome) Sten-Erik Bergström, last updated: Feb 24, 2021 <https://www.uptodate.com/contents/primary-ciliary-dyskinesia-immotile-cilia-syndrome/print>.

Поступила 10.03.2025

Принята в печать: 30.03.2025

# Клиническая, лабораторная и рентгенологическая характеристика поражения легких у госпитализированных детей с бронхиальной астмой и бронхэкстазами

Н.И. Колганова<sup>1,2</sup>, Д.Ю. Овсянников<sup>1,2</sup>, Э.И. Аюшин<sup>1</sup>, Е.В. Деева<sup>2</sup>, М.А. Карпенко<sup>1</sup>, О.Г. Малышев<sup>1,2</sup>, А.А. Пушков<sup>3</sup>, К.В. Савостьянов<sup>3</sup>, В.А. Стрельникова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия)

<sup>2</sup> ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» (4-й Добрининский пер., д. 1/9, г. Москва, 119049, Россия)

<sup>3</sup> ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, г. Москва, 119991, Россия)

## Резюме

Недиагностированные коморбидные состояния являются частой причиной трудности достижения контроля бронхиальной астмы (БА). Одним из коморбидных состояний при БА являются бронхэкстазы (БЭ).

**Цель.** Представить клиническую, лабораторную и рентгенологическую характеристику поражения легких у госпитализированных детей с БА и БЭ.

**Материалы и методы.** С января 2023 г. по июль 2025 г. наблюдались госпитализированные в ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» пациенты с БА и БЭ. Критериями включения в исследование были детский возраст, диагноз БА и наличие БЭ, не связанных с муковисцидозом. Применялись клинико-анамнестический анализ, аллергологические и иммунологические исследования, рентгенография, компьютерная томография органов грудной клетки, фибробронхоскопия с микробиологическим исследованием жидкости бронхоальвеолярного лаважа, исследование функции внешнего дыхания, а также изучение двигательной активности ресничек, генетические тесты.

**Результаты.** В период с 1 января 2023 г. по 1 июля 2025 г. в отделение пульмонологии ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» было госпитализировано 19 детей с БА и БЭ, что составило 1,4% от числа всех госпитализированных за этот период детей с астмой (19/1392). Среди пациентов с БА и БЭ было 10 (53%) мальчиков; на момент госпитализации медиана возраста пациентов составила 9,0 [7,0; 11,0] года; дебют астмы приходился на возраст 1,5 [0,54; 2,0] года, стаж БА составлял 8,0 [5,5; 10,0] года, при этом медиана времени от появления первых симптомов БА до установления

диагноза была 5,5 [2,75; 8,5] года. При поступлении 17 (89%) детей отмечали снижение толерантности к физической нагрузке, 15 (79%) — одышку, 10 (53%) — сухой кашель; у 6 (32%) пациентов имелись сухие свистящие хрипы, у 3 (16%) — свистящее дыхание; уровень эозинофилов и моноцитов составлял соответственно 0,22 [0,07; 0,34] и 0,42 [0,33; 0,46] кл/мкл; медиана исходного объема форсированного выдоха за 1 сек. составляла 80,0 [47,0; 89,0]%. Семейный аллергоанамнез был отягощен у 12 (63%) пациентов, у 10 (53%) имелся сопутствующий аллергический ринит, у 6 (32%) — атопический дерматит; у 2 (11%) пациентов была подтверждена первичная цилиарная дискинезия; у большинства — 15 (79%) детей — БА была атопическая, у 4 (21%) — неатопическая. На момент включения в исследование у 13 (68%) детей степень тяжести астмы расценивалась как средняя, у 3 (16%) — как легкая, у 3 (16%) — как тяжелая; у 6 (32%) пациентов БА была частично контролируемая, у 4 (21%) — неконтролируемая; 10 (53%) детей были госпитализированы в отделение в связи с обострением БА. У большинства (13, 69%) пациентов по данным КТ органов грудной клетки БЭ обнаруживались в средней доле правого и/или язычковых сегментах левого легкого; у 14 (74%) пациентов БЭ расценивались как тракционные. У большинства пациентов (13/16) наблюдался гнойный эндобронхит. Наиболее часто при посеве жидкости бронхоальвеолярного лаважа определялась *H. influenzae*.

**Заключение.** На основании одноцентрового исследования представлена клинико-лабораторная и рентгенологическая характеристика госпитализированных пациентов детского возраста с БА и БЭ.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, бронхэкстазы, первичная цилиарная дискинезия, коморбидность, дети

**Для цитирования:** Колганова Н.И., Овсянников Д.Ю., Аюшин Э.И., Деева Е.В., Карпенко М.А., Малышев О.Г., Пушков А.А., Савостьянов К.В., Стрельникова В.А. Клиническая, лабораторная и рентгенологическая характеристика поражения легких у госпитализированных детей с бронхиальной астмой и бронхэкстазами. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2025;3(2):16–24. doi: 10.31146/2949-4664-apps-3-2-16-24

## Сведения об авторах / Information about the authors

✉ Колганова Наталия Игоревна, аспирант, лаборант кафедры педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патрика Лумумбы»; врач-педиатр ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», e-mail: [dr.n.kolganova@yandex.ru](mailto:dr.n.kolganova@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6923-6060>

Овсянников Дмитрий Юрьевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патрика Лумумбы»; врач-пульмонолог ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», e-mail: [mdovsyanikov@yahoo.com](mailto:mdovsyanikov@yahoo.com), <https://orcid.org/0000-0002-4961-384X>

Аюшин Эрдан Игоревич, аспирант кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патрика Лумумбы», e-mail: [den.ayushin@icloud.com](mailto:den.ayushin@icloud.com), <https://orcid.org/0009-0000-9871-7832>

Деева Евгения Викторовна, к.м.н., заведующая отделением пульмонологии ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», e-mail: [mdgkb@zdrav.mos.ru](mailto:mdgkb@zdrav.mos.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0352-2563>

Карпенко Максим Александрович, к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патрика Лумумбы»; врач-пульмонолог медицинского центра «Южный», e-mail: [karpenko.ma@mail.ru](mailto:karpenko.ma@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7937-722X>

Малышев Олег Геннадьевич, ассистент кафедры педиатрии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патрика Лумумбы»; врач-пульмонолог ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», e-mail: [omalyshov03@vk.com](mailto:omalyshov03@vk.com)

Пушков Александр Алексеевич, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской геномики ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, e-mail: [pushkovgenetika@gmail.com](mailto:pushkovgenetika@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>

Савостьянов Кирилл Викторович, д.б.н., начальник медико-генетического центра, заведующий лабораторией медицинской геномики ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, e-mail: [savostyanovkv@nczd.ru](mailto:savostyanovkv@nczd.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>

Стрельникова Валерия Алексеевна, ассистент кафедры педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патрика Лумумбы», e-mail: [doc.strelnikova@mail.ru](mailto:doc.strelnikova@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2082-5531>

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Источник финансирования

Внешнее финансирование не привлекалось.

✉ Nataliya I. Kolganova, postgraduate student, laboratory assistant, Department of Pediatrics, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; pediatrician, Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, e-mail: [dr.n.kolganova@yandex.ru](mailto:dr.n.kolganova@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6923-6060>

Dmitry Yu. Ovsyannikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; pulmonologist, Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, e-mail: [mdovsyanikov@yahoo.com](mailto:mdovsyanikov@yahoo.com), <https://orcid.org/0000-0002-4961-384X>

Erden I. Ayushin, postgraduate student, Department of Public Health, Healthcare, and Hygiene, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, e-mail: [den.ayushin@icloud.com](mailto:den.ayushin@icloud.com), <https://orcid.org/0009-0000-9871-7832>

Evgeniya V. Deeva, Cand. Sci. (Med.), Head of Pulmonology Department, Morozovskaya City Clinical Hospital, Moscow Health Department, e-mail: [mdgkb@zdrav.mos.ru](mailto:mdgkb@zdrav.mos.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0352-2563>

Maksim A. Karpenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pediatrics, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; pulmonologist, Medical Center "Yuzhny", e-mail: [karpenko.ma@mail.ru](mailto:karpenko.ma@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7937-722X>

Oleg G. Malyshev, Lecturer, Department of Pediatrics, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; pulmonologist, Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, e-mail: [omalyshev03@vk.com](mailto:omalyshev03@vk.com)

Alexander A. Pushkov, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Medical Genomics Laboratory, National Medical Research Center for Children's Health, e-mail: [pushkovgenetika@gmail.com](mailto:pushkovgenetika@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>

Kirill V. Savostyanov, Dr. Sci. (Biol.), Head of Medical Genetics Center, Head of the Laboratory of Medical Genomics, National Medical Research Center for Children's Health, e-mail: [savostyanovkv@nczd.ru](mailto:savostyanovkv@nczd.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>

Valeriya A. Strelnikova, Lecturer, Department of Pediatrics, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, e-mail: [doc.strelnikova@mail.ru](mailto:doc.strelnikova@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2082-5531>

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

### Funding

No external funding was received.

## ORIGINAL ARTICLES

# Clinical, laboratory, and radiological characteristics of lung damage in pediatric patients hospitalized with bronchial asthma and bronchiectasis

Nataliya I. Kolganova<sup>1,2</sup>, Dmitry Yu. Ovsyannikov<sup>1,2</sup>, Erden I. Ayushin<sup>1</sup>, Evgeniya V. Deeva<sup>2</sup>, Maksim A. Karpenko<sup>1</sup>, Oleg. G. Malyshev<sup>1,2</sup>, Alexander A. Pushkov<sup>3</sup>, Kirill V. Savostyanov<sup>3</sup>, Valeriya A. Strelnikova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia)

<sup>2</sup> Morozovskaya Children's City Clinical Hospital (1/9, 4th Dobryninsky lane, Moscow, 119049, Russia)

<sup>3</sup> National Medical Research Center for Children's Health (2, building 1, Lomonosovsky prospekt, Moscow, 119991, Russia)

### Abstract

Undiagnosed comorbid conditions are a common cause of difficulty in achieving control of bronchial asthma (BA). One of the co-morbid conditions in asthma is bronchiectasis (BE).

**Objective.** To characterize clinical, laboratory, and radiological features of lung damage in children hospitalized for asthma and BE.

**Materials and methods.** Patients with asthma and BA were observed at the Morozovskaya Children's City Clinical Hospital from January 2023 to July 2025. The criteria for inclusion in the study were pediatric age, confirmed asthma, and the presence of BE unrelated to cystic fibrosis. The following diagnostic tools were used: analysis of clinical history, allergology and immunology

tests, radiography, thoracic computed tomography, fiberoptic bronchoscopy with microbiological examination of bronchoalveolar lavage fluid, pulmonary function test, as well as the study of ciliary motility, and genetic tests.

**Results.** In the period from January 1, 2023 to July 1, 2025 19 children with asthma and BE admitted to the Department of Pulmonology at the Morozovskaya Children's City Clinical Hospital accounted for 1,4% of all children with asthma hospitalized during this period (19/1392). There were 10 (53%) male patients with asthma and BE; at the moment of admission, the median age of patients was 9.0 [7.0; 11.0] years; the median age at the onset of asthma was 1.5 [0.54; 2.0] years, asthma duration was 8.0 [5.5; 10.0] years, while the median length diagnostic delay was 5.5 [2.75; 8.5] years. Upon admission, 17 (89%) children reported a decrease in exercise tolerance, 15 (79%) — shortness of breath, 10 (53%) — dry cough; 6 (32%) patients had dry wheezing, 3 (16%) — wheezing. The levels of eosinophils and monocytes were respectively 0.22 [0.07; 0.34] and 0.42

[0.33; 0.46]  $\text{cl}/\text{ml}$ ; median forced expiratory volume in 1 sec. was 80,0 [47.0; 89.0]%. A positive family history of allergy was present in 12 (63%) patients, concomitant allergic rhinitis in 10 (53%), and atopic dermatitis in 6 (32%). Primary ciliary dyskinesia was confirmed in 2 (11%) patients, while atopic asthma prevailed in 15 (79%), and non-atopic asthma in 4 (21%). At the time of enrollment, 13 (68%) patients had moderate asthma, 3 (16%) mild asthma, and 3 (16%) severe asthma; 6 (32%) patients had partially controlled asthma, and 4 (21%) uncontrolled asthma; 10 (53%) patients were hospitalized for asthma exacerbation. Chest CT scans revealed BE in the middle lobe of the right and/or lingual segments of the left lung in 13 (69%) patients, while 14 (74%) patients had traction BE. The majority of patients (13/16) had purulent endobronchitis. The most common pathogen detected in the culture of bronchoalveolar lavage fluid was *H. influenzae*. **Conclusion.** A single-center study was conducted to characterize the clinical, laboratory and radiological outcomes in pediatric patients hospitalized with asthma and BA.

**Keywords:** bronchial asthma, bronchiectasis, primary ciliary dyskinesia, comorbidity, pediatric patients.

**For citation:** Kolganova N.I., Ovsyannikov D.Yu., Ayushin E.I., Deeva E.V., Karpenko M.A., Malyshev O.G., Pushkov A.A., Savostyanov K.V., Strelnikova V.A. Clinical, laboratory, and radiological characteristics of lung damage in pediatric patients hospitalized with bronchial asthma and bronchiectasis. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2025;3(2):16–24. doi: 10.31146/2949-4664-apps-3-2-16-24

## Введение

Бронхиальная астма (БА) — самое распространенное хроническое заболевание легких у детей, характеризующееся хроническим воспалением и гиперреактивностью дыхательных путей (ДП), вариабельностью ограничения воздушного потока и такими симптомами, как кашель, одышка, сухие свистящие хрипы на выдохе, чувство стеснения в грудной клетке [1–5]. Основная цель лечения БА — достижение контроля над заболеванием, достигаемая в основном с помощью противовоспалительной терапии. В глобальном консенсусе GINA (Global Initiative for Asthma), начиная с 2019 г., особо подчеркивается важность оценки возможности наличия сопутствующих заболеваний (коморбидности), которые могут обуславливать вариабельность проявлений и трудность достижения контроля над заболеванием, а именно более тяжелое течение, более частые обострения и более значимое снижение легочной функции [1]. Принципиально важно различать пациентов с истинно тяжелой и/или рефрактерной к терапии БА и пациентов с трудно контролируемой астмой, главным образом, в связи с невыявленными и/или нелеченными сопутствующими заболеваниями [1, 6].

Одними из коморбидных заболеваний у пациентов с БА являются бронхэкстазы (БЭ), которые характеризуются хронической инфекцией, воспалением и стойким (больше 6 мес.) расширением бронхов, выявляемым посредством компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) [7, 8]. БА и БЭ имеют ряд схожих клинических проявлений

(одышка, кашель), а также могут существовать у одного пациента, что приводит к более тяжелому течению и частым обострениям обоих заболеваний [6, 9–12]. Распространенность БЭ при БА варьирует от 3% в общей популяции пациентов до 18–80% у пациентов с тяжелой астмой [13, 14]. Механизмы, посредством которых связаны БА и БЭ, до сих пор до конца не изучены. Обсуждается роль хронического воспаления, действия определенных цитокинов, ремоделирования стенки бронхов. Сочетание БА и БЭ, по мнению C. Crimi и соавт., представляет собой отдельный фенотип БА, ассоциированный с существенными диагностическими и терапевтическими вызовами [10, 11].

Цель исследования — представить клиническую, лабораторную и рентгенологическую характеристику поражения легких у госпитализированных детей с БА и БЭ.

## Пациенты и методы исследования

**Дизайн исследования.** Проведено открытое не-контролируемое нерандомизированное проспективное одноцентровое исследование.

**Участники и условия проведения исследования.** Материалом для работы послужили собственные клинические наблюдения и анализ историй болезни пациентов с БЭ и БА, госпитализированных в ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения Москвы» в период с 1 января 2023 г. по 1 июля 2025 г.

**Критерии включения:** возраст от 0 до 17 лет 11 мес.; установленный диагноз БА; наличие БЭ по данным КТ ОГК (признаки БЭ, сохраняющиеся  $\geq 6$  мес.).

**Критерии исключения:** возраст старше 18 лет; отсутствие признаков БЭ по данным КТ ОГК; транзиторная дилатация бронхов (менее 6 мес.) по данным КТ ОГК при респираторных инфекциях; установленные диагнозы муковисцидоз (МВ) и другие причины немуковисцидозных БЭ кроме первичной цилиарной дискинезии (ПЦД), включая первичный и вторичные (ВИЧ-инфекция) иммунодефициты, туберкулез легких, врожденные пороки развития (ВПР) легких, инородные тела (ИТ) бронхов, интерстициальные заболевания легких, облитерирующий бронхиолит, затяжной бактериальный бронхит, аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА).

Диагнозы БА и БЭ устанавливали на основании соответствующих диагностических критериев, актуальных международных и отечественных согласительных документов [1, 2, 8, 15]. Атопической БА считали в случае ее дебюта в раннем детском возрасте, выявления повышенного уровня общего IgE, специфических IgE к ингаляционным аллергенам, наличия у пациента аллергического ринита, атопического дерматита, эозинофилии периферической крови и/или жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), отягощенного семейного аллергоанамнеза и ответа на терапию ингаляционными глюкокортикоидами; неатопической — в случае отсутствия признаков атопии, отрицательных результатов аллергообследования, нейтрофильного или малогранулоцитарного профиля ЖБАЛ [1–3].

Обострение БА диагностировали на основания наличия кашля, эпизодов затрудненного дыхания (одышки), чувства заложенности в грудной клетке, повышенной потребности в использовании коротко действующих бронходилататоров, снижения пиковой скорости выдоха и/или объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) и признаков дыхательной недостаточности (ДН), таких как втяжение уступчивых мест грудной клетки, участие вспомогательных мышц в акте дыхания, снижение сатурации кислорода. Степень тяжести БА определялась по классификации степени тяжести впервые выявленной астмы согласно Федеральным клиническим рекомендациям по БА 2024–2026 г.; у пациентов, уже получающих терапию астмы — по объему получаемой терапии (ступени). Степень контроля оценивалась по сумме баллов, полученных в результате ответа пациентов на вопросы тестов (опросников) АСТ (дети старше 12 лет), с-АСТ (дети от 4 до 11 лет), АСQ (дети старше 6 лет), TRACK (дети до 5 лет) [1, 2, 16–18].

Помимо сбора анамнеза и тщательного физического обследования всем пациентам проводили лабораторные исследования: общий клинический и биохимический анализ крови, серологические исследования и ПЦР на респираторные патогены.

По показаниям для исключения/верификации гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) выполнялась эзофагогастроуденоскопия.

Всем детям с впервые выявленной БА (9 пациентов) проводили исследование аллергологического статуса на основании оценки уровней специфических IgE к ингаляционным аллергенам — пыльцевым, бытовым, эпидермальным. У остальных 10 детей аллергодиагностика была проведена ранее при установлении диагноза БА. Всем пациентам в возрасте старше 5 лет (16 пациентов) для оценки легочной функции проводилась спирометрия с пробой с бронхолитиком (сальбутамол 200 мкг — в возрасте до 14 лет, 400 мкг — детям старше 14 лет) [19].

У всех пациентов исследовали уровень специфических IgE и IgG к грибам рода *Aspergillus*; АБЛА был исключен во всех случаях с учетом актуальных диагностических критериев [20]. МВ всем пациентам был исключен ранее на основании результатов неонатального скрининга и у 3 детей также на основании потовой пробы, у 1 ребенка было проведено генетическое исследование. Все пациенты предоставили данные о вакцинации, пробе Манту, диаскин-тесте при поступлении в стационар.

Всем пациентам выполняли рентгенографию ОГК в прямой и боковой проекциях, а также КТ ОГК на мультиспиральных томографах Discovery CT750 HD (General Electric Healthcare, Великобритания), Aquilion Prime (Toshiba, Япония). При проведении сканирования соблюдали следующие физико-технические условия: напряжение — 100 кВт, экспозиция (1 срез) — 120 мАс, скорость сканирования — 10 мм/с. Во всех случаях применялась методика отдельных срезов с определением плотности легочной ткани по шкале Хаунсфилда. БЭ диагностировали на основании  $\geq 1$  следующих признаков, выявляемых у пациента в течение  $\geq 6$  мес. по данным повторных КТ ОГК: 1) соотношение диаметра бронха к диаметру сопутствующей легочной артерией — бронхо-артериальное соотношение (БАС)  $> 0,9$  (внутренний просвет ДП по сравнению с соответствующим им просветом легочной артерии, симптом перстня); 2) отсутствие постепенного уменьшения диаметра бронхов по направлению к периферии (симптом трамвайных рельсов); 3) визуализация бронхов на расстоянии меньше 1 см от плевры. Тракционными считали БЭ, возникающие в связи с изменениями в окружающей легочной ткани, например на фоне фиброзатекстаза [7, 8].

Фибробронхоскопию (ФБС) проводили с помощью видеобронхоскопа Pentax EB-1170K (PENTAX Corporation, Япония) 16 пациентам с целью исключения таких причин БЭ, как ИТ, ВПР бронхов с целью получения ЖБАЛ для последующего микробиологического и цитологического исследования. Кроме того, при необходимости проводилась санация бронхов. Всем пациентам было проведено бактериологическое

исследование аспирантов трахеобронхиального дерева, взятых при бронхоскопии. Степень роста определяли в пересчете на 1 мл отделяемого (колонии-образующих единиц, КОЕ/мл). Количество бактерий выражали в десятичных логарифмах. Этиологически значимым считался возбудитель, выделявшийся в титре больше  $10^4$  КОЕ/мл. Для грамотрицательной микрофлоры любое количество колоний, определенное по результатам микробиологического исследования, расценивали как положительный результат анализа. В рамках диагностики ПЦД 2 детям была проведена биопсия слизистой оболочки бронхов, а затем исследование двигательной активности ресничек цилиарного эпителия слизистой оболочки носа и/или бронхов методом цифровой высокоскоростной видеомикроскопии с помощью видеокомплекса, состоящего из светового лабораторного универсального микроскопа «Биомед-6» (Биомедсервис, Россия), цифровой высокоскоростной видеокамеры BMR-0440HC-UF с возможностью съемки со скоростью до 200 кадров в секунду (ЕС-Эксперты, Россия), персонального компьютера с программным обеспечением MMC MultiMeter (MMCSoft, Россия). При среднем увеличении ( $\times 400$ ) оценивали целостность пласта эпителия, количество слущенных клеток с неподвижными ресничками, проводили комплексную оценку паттерна биения ресничек (синхронность биения ресничек на соседних клетках и в пределах одной клетки, характер движения и амплитуду биения ресничек). При увеличении  $\times 1000$  также оценивали синхронность биения ресничек, подсчитывали частоту биения ресничек. Также у этих пациентов была проведена трансмиссионная электронная микроскопия эпителиоцитов ДП и генетическое исследование (полногеномное секвенирование) [21–23].

**Статистический анализ.** Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы StatTech v. 2.6.1 (ООО «Статтех», Россия). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений (абс.) и процентных долей (%). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, представляли в виде средних арифметических величин ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $SD$ ), границ 95% доверительного интервала (ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали посредством медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

## Результаты исследования и их обсуждение

Всего в период с 1 января 2023 г. по 1 июля 2025 г. в отделении пульмонологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» мы наблюдали 19 детей (10 мальчиков, 9 девочек) с БА и БЭ в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст  $9,7 \pm 3,8$  года). Это составило 1,4% от числа всех госпитализированных за анализируемый период детей с диагнозом БА (19/1392). Такую низкую частоту по сравнению с результатами, полученными

в других исследованиях [13, 14], можно объяснить диагностикой БЭ после исключения транзиторной дилатации бронхов [7]. Среди пациентов с БА и БЭ было 16 (84%) доношенных и 3 (16%) недоношенных ребенка; большинство — 17 (89%) — были рождены путем естественных родов, двое (11%) — путем кесарева сечения. У наших пациентов астма дебютировала в среднем в возрасте  $1,6 \pm 1,6$  года, стаж БА на момент включение в исследование составлял  $7,7 \pm 3,5$  года, при этом медиана времени от появления первых симптомов БА до установления диагноза составила 5,5 [2,75; 8,5] года. Средняя продолжительность госпитализации была  $9,4 \pm 4,4$  койко-дня. Демографические характеристики пациентов с БА и БЭ представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Демографические, анамнестические и медико-статистические характеристики пациентов с бронхиальной астмой и бронхэктомиями ( $n = 19$ )

Table 1.

Demographic, Anamnestic, and Medical-Statistical Characteristics of Patients with Bronchial Asthma and Bronchiectasis ( $n = 19$ )

Характеристика	Me [Q1; Q3]	$M \pm SD$
Возраст на момент госпитализации, лет	9,0 [7,0; 11,0]	$9,7 \pm 3,8$
Стаж БА, лет	8,0 [5,5; 10,0]	$7,7 \pm 3,5$
Возраст первых симптомов БА, лет	1,5 [0,54; 2,0]	$1,6 \pm 1,6$
Время от первых симптомов до установления диагноза БА, лет	5,5 [2,75; 8,5]	$1,6 \pm 1,0$
Койко-день, кол-во дней	8,0 [7,0; 10,5]	$9,4 \pm 4,4$
Кол-во госпитализаций за последний год, число	1,0 [1,0; 2,0]	$5,9 \pm 3,6$

Семейный аллергоанамнез был отягощен у 12 (63%) детей. У 10 (53%) пациентов имелся сопутствующий аллергический ринит, у 6 (32%) — атопический дерматит, у 5 (26%) — ГЭРБ. У 16 (84%) пациентов в анамнезе было указание на хронический (> 4 недель) влажный/продуктивный кашель. При госпитализации в стационар 17 (89%) пациентов отмечали снижение толерантности к физической нагрузке в последние несколько месяцев, 15 (79%) детей — одышку, 10 (53,0%) — сухой кашель. При физическом обследовании у 6 (32%) пациентов выслушивались сухие свистящие хрипы, у 3 (16%) наблюдалось свистящее дыхание. Оценивали уровень эозинофилов и моноцитов в периферической крови при поступлении, они составили соответственно 0,22 [0,07; 0,34] и 0,42 [0,33; 0,46] кл/мкл. Медиана исходного уровня ОФВ<sub>1</sub> у детей с БА и БЭ составила 80,0 [47,0; 89,0]%(табл. 2).

Диагноз БА у 10 (53%) наших пациентов был установлен ранее, у 9 (47%) детей — во время учитывающей госпитализации. У 15 (79%) детей БА была атопическая, у 4 (21%) — неатопическая. У 13 (68%) детей тяжесть течения астмы расценивалась как средняя, у 3 (16%) — как легкая, у 3 (16%) — как тяжелая. У 6 (32%) пациентов БА была частично контролиру-

Таблица 2.

Лабораторные и инструментальные данные пациентов при поступлении ( $n = 19$ )

Table 2.

Laboratory and Instrumental Findings for Patients at Admission ( $n = 19$ )

Результаты обследований на момент госпитализации	Ме [Q1; Q3]	$M \pm SD$
Лабораторные данные		
Эозинофилы периферической крови, кл/мкл	0,22 [0,07; 0,34]	$0,3 \pm 0,3$
Моноциты периферической крови, кл/мкл	0,42 [0,33; 0,46]	$0,4 \pm 0,2$
Инструментальные данные		
Исходный ОФВ1, %	80,0 [47,0; 89,0]	$67,5 \pm 29,0$

емая, у 4 (21%) — неконтролируемая. 10 (53%) пациентов были госпитализированы в связи с развитием обострения БА: 8 пациентов без ДН, двое — с ДН I степени.

Всем пациентам была проведена КТ ОГК, у ряда пациентов оценивали данные КТ ОГК предыдущих госпитализаций или из других медицинских учреждений. У 14 (74%) пациентов БЭ обнаруживались только в одной доле, у 5 (26%) — в нескольких долях. При этом у большинства (13 детей, 69%) — в средней доле правого легкого и/или язычковых сегментах левого легкого, у 6 (32%) — также в нижних долях, у 2 (11%) были описаны диффузные БЭ. У 14 (74%) пациентов БЭ расценивались как тракционные — возникшие на фоне (фибро)ателектаза доли и/или сегмента. Помимо БЭ у наших пациентов отмечались следующие паттерны на КТ ОГК: ателектаз средней доли/язычковых сегментов — у 12 (63%), мозаичная перфузия (негомогенность пневматизации) — у 9 (47%), участки консолидации/инфилtrации — также у 9 (47%), участки «матового стекла» — у 6 (32%), паттерн «дерево в почках» — у 5 (26%), перибронховаскулярные очаги — у 3 (16%), ретикулярные изменения — у 2 (11%) пациентов. Ранее нами было показано, в структуре этиологических факторов немуковисцидозных БЭ у детей на БА, занимающую 3-е место среди всех причин, находится 13,4% (9/67), причем БЭ чаще (5/9 детей) располагались в средней доле и/или язычковых сегментах [9].

Из сопутствующих заболеваний дыхательной системы были диагностированы ПЦД — у 2 (11%) детей, пневмоторакс — у 2 (11%) детей, стеноз правого среднедолевого бронха — у 1 (5%) ребенка. Дифференциальная диагностика БА и ПЦД в некоторых случаях может быть затруднительна, так как у лиц с ПЦД также может наблюдаться вариабельная бронхиальная обструкция клинически (сухие свистящие хрипы, одышка) и по данным исследования ФВД. Атипичную БА, рефрактерную к стандартной терапии, расценивают как одно из возможных респираторных проявлений ПЦД [24, 25]. Кроме того, БА и ПЦД могут сосуществовать у одного пациента; механизм

их взаимодействия сложен и не до конца изучен. По данным A. Owora и соавт., ПЦД была ассоциирована с 9-кратным увеличением вероятности развития астмы (отношение шансов, ОШ: 9,65; 95% ДИ: 5,20–17,90,  $p < 0,01$ ), при этом всего лишь с 7-кратным увеличением вероятности наличия атопического дерматита (ниже, чем вероятность развития астмы, ОШ: 7,71; 95%ДИ: 1,59, 37,43,  $p = 0,011$ ), в связи с чем авторы делают вывод о том, что БА при ПЦД является скорее локальной реакцией дыхательных путей, а не признаком системной аллергической реакции [26]. В еще одном исследовании J. Zein и соавт. было показано, что у многих детей с ПЦД имеется предрасположенность к развитию астмы, однако иммунологические механизмы, лежащие в основе данной корреляции, предстоит изучить [27]. В нашем исследовании у обоих детей с ПЦД, у которых БЭ можно расценивать как полиэтиологические, БА была атопическая с выявленной по данным аллергологического обследования сенсибилизацией к ингаляционным аллергенам, эозинофилией крови, а также аллергическим ринитом (у одной девочки).

В рамках диагностики ПЦД у двоих наших пациентов применялся метод трансмиссионной электронной микроскопии, в обоих случаях подтвердивший наличие дефекта ультраструктуры ресничек цилиарного эпителия: отсутствие внутренних динеиновых ручек. Еще одним важным этапом диагностики является генетическое тестирование; на сегодня известно более 50 генов, мутации в которых приводят к развитию ПЦД. По результатам полноэкзомного секвенирования у одного пациента был обнаружен патогенный вариант в гомозиготном состоянии в гене *HYDIN*, у другого — вариант в гене *CCDC39* в гомозиготном состоянии, который был расценен как вариант с неизвестной клинической значимостью [23].

ФБС проводили 16 (84%) пациентам с диагностической, а также лечебной (санация) целью. У большинства пациентов наблюдался двусторонний гнойный эндобронхит (10 детей), у 3 — односторонний гнойный эндобронхит, у одного ребенка — катаральный эндобронхит, у 2 детей — слизистая оболочка бронхиального дерева была не изменена.

Посев ЖБАЛ выполнялся всем пациентам, которым проводилась ФБС и забор ЖБАЛ. Наиболее часто у наших пациентов высеивалась *Hemophilus influenzae* (у 5 детей), у 4 был выделен *Streptococcus mitis*, также у 4 *Streptococcus salivarius*, у троих — *Staphylococcus aureus*. Другие микроорганизмы (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria subflava*, *Neisseria macacae*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Candida albicans*) были представлены реже (у 1–2 пациентов).

## Заключение

Трудности достижения контроля над БА часто обусловлены наличием коморбидных состояний.

По данным нашего исследования, коморбидность БА и БЭ у детей встречается редко (1,4%). Ключевыми характеристиками нашей когорты пациентов являлись ранний дебют астмы (в среднем 1,5 года), значительная задержка в установлении диагноза (медиана 5,5 года) и чаще среднетяжелое частично контролируемое ее течение. У пациентов преобладали трационные БЭ (74%), локализовавшиеся преимущественно в средней доле правого и/или язычковых сегментах левого легкого, что указывает на возможную роль несвоевременной диагностики и терапии ателектазов в развитии ремоделирования бронхиальной стенки при астме. Высокая частота гнойного эндбронхита (выявлен у 82% пациентов, которым проводилась ФБС) и колонизация респираторными патогенами (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus* spp.) подчеркивают роль персистирующей бактериальной инфекции в поддержании воспаления и возможном прогрессировании заболевания. Установление диагноза ПЦД у двоих наших пациентов подтверждает возможность существования ПЦД

и БА. Полученные данные указывают на важность активного поиска БЭ у детей с ранним дебютом астмы, ее длительным стажем, неконтролируемым течением, резистентностью к стандартной терапии и хроническим влажным/продуктивным кашлем. Выявление БЭ требует комплексного подхода к терапии, направленного не только на достижение контроля над астмой, но и на улучшение мукоцилиарного клиренса. Перспективы дальнейших исследований включают углубленное изучение иммунологических и микробиологических механизмов, лежащих в основе данной коморбидности, включая уровень эозинофилов и моноцитов, сравнение данной когорты по выбранным характеристикам с пациентами с астмой, но без БЭ, а также, возможно, с группой пациентов с БЭ, но с исключением астмы. Таким образом, сочетание БА и БЭ представляет собой особый фенотип обоих заболеваний, требующий междисциплинарного подхода, персонализированных алгоритмов ведения с целью улучшения долгосрочных исходов у данной категории пациентов.

#### Вклад авторов / Author contribution

Н.И. Колганова — анализ полученных данных, написание статьи.  
 Д.Ю. Овсянников — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование, анализ полученных данных, общая ответственность.  
 З.И. Аюшин — анализ полученных данных, написание статьи.  
 Е.В. Деева — разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, обработка данных, подготовка текста, редактирование, анализ полученных данных, общая ответственность.  
 М.А. Карпенко — анализ полученных данных, редактирование.  
 О.Г. Малышев — анализ полученных данных, написание статьи.  
 А.А. Пушкин — анализ полученных данных, редактирование.  
 К.В. Савостьянов — анализ полученных данных, редактирование.  
 Стрельникова В.А. — анализ полученных данных, написание статьи.

Nataliya I. Kolganova — data analysis, article writing.

Dmitry Yu. Ovsyannikov — study concept and design development, editing, data analysis, overall responsibility.

Erden I. Ayushin — data analysis, article writing.

Evgeniya V. Deeva — study concept and design development, material collection, data processing, text preparation, editing, data analysis, overall responsibility.

Maksim A. Karpenko — data analysis, editing.

Oleg G. Malyshev — data analysis, article writing.

Alexander A. Pushkov — data analysis, editing.

Kirill V. Savostyanov — data analysis, editing.

Valeriya A. Strelnikova — data analysis, article writing.

## Литература

1. Global Initiative for asthma (GINA): Global strategy for asthma management and prevention. 2025. URL: <http://www.ginasthma.org> [дата обращения 01.09.2025].
2. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации 2024. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Российское респираторное общество. Союз педиатров России. 2024–2026. URL: [https://cr.menzdrav.gov.ru/view-cr/359\\_3](https://cr.menzdrav.gov.ru/view-cr/359_3) [дата обращения 01.09.2025].
3. Овсянников Д.Ю., Фурман Е.Г., Елисеева Т.И. Бронхиальная астма у детей: монография. Под ред. Д.Ю. Овсянникова. М.: РУДН, 2019:211.
4. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
5. Asher M.I., Bissell K., Beasley R. et al. Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: Global Asthma Network Phase I cross-sectional study. *Lancet*. 2021;398(10311):1569–1580. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01450-1.
6. Овсянников Д.Ю., Елисеева Т.И., Халед М., и др. Коморбидность бронхиальной астмы у детей: причинная, осложненная, неуточненная, обратная. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021;100(2):127–137. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-2-127-137.
7. Фролов П.А., Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю. Современные представления о бронхоэктазах у детей. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(7):59–66. doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-7-59-66.
8. Chang A.B., Fortescue R., Grimwood K. et al. European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2021;58(2):2002990. doi: 10.1183/13993003.02990-2020.
9. Фролов П.А., Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю., и др. Бронхоэктазы, не связанные с муковисцидозом, у детей: этиологическая структура, клинико-лабораторная и компьютерно-томографическая характеристика. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2022;2:166–173. doi: 10.26442/26586630.2022.2.201679.

10. Crimi C., Ferri S., Crimi N. Bronchiectasis and asthma: a dangerous liaison? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(1):46–52. doi: 10.1097/ACI.0000000000000492.
11. Crimi C., Ferri S., Campisi R. et al. The Link between Asthma and Bronchiectasis: State of the Art. *Respiration.* 2020;99(6):463–476. doi: 10.1159/000507228.
12. Рациональная терапия бронхиальной астмы. Руководство для врачей. Под ред. А.В. Емельянова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2025:246–249.
13. Ma D., Cruz M.J., Ojanguren I et al. Risk factors for the development of bronchiectasis in patients with asthma. *Sci Rep.* 2021;11(1):22820. doi: 10.1038/s41598-021-02332-w.
14. Carpagnano G.E., Quaranta V.N., Crimi C. et al. Is Bronchiectasis (BE) Properly Investigated in Patients with Severe Asthma? A Real-Life Report from Eight Italian Centers. *J. Respir.* 2023;3:178–190. doi:10.3390/jor3040017.
15. Bacharier L.B., Boner A., Carlsen K.H. et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: A PRAC-TALL consensus report. *Allergy.* 2008;63(1):5–34. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01586.x.
16. Juniper E.F., O'Byrne P.M., Guyatt G.H. et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur. Respir. J.* 1999;14:902–907. doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.14d29.x.
17. Nathan R.A., Sorkness C.A., Kosinski M. et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004;113:59–65. doi: 10.1016/j.jaci.2003.09.008.
18. Reddel H.K., Taylor D.R., Bateman E.D. et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Asthma Control and Exacerbations. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(1):59–99. doi: 10.1164/rccm.200801-060ST.
- 19.Spirometry: методические рекомендации. Российское респираторное общество, Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики, Российское научное медицинское общество терапевтов. 2023:106. URL: <https://www.pulmonology.ru/publications/spirometriya-metodicheskie-rekomendatsii-2023> [дата обращения: 01.09.2025].
20. Agarwal R., Sehgal I.S., Muthu V. et al. Revised ISHAM-ABPA working group clinical practice guidelines for diagnosing, classifying and treating allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycoses. *Eur Respir J.* 2024;63(4):2400061. doi: 10.1183/13993003.00061-2024.
21. Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2016;19(1):1–26. doi: 10.1183/13993003.01090-2016.
22. Фролов П.А., Колганова Н.И., Овсянников Д.Ю. и др. Возможности ранней диагностики первичной цилиарной дискинезии. *Педиатрия им. Г.Н. Спенсера.* 2022;101(1):107–114. doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-1-107-114.
23. Стрельникова В.А., Овсянников Д.Ю., Пушкин А.А. и др. Первичная цилиарная дискинезия у детей: клиническая, лабораторно-инструментальная и генетическая характеристика. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2024;2:280–288. doi: 10.26442/26586630.2024.3.202914.
24. Shapiro A.J., Ferkol T.W. *Nelson Textbook of Pediatrics* / ed. by R.M. Kliegman et al. 21st ed. Philadelphia : Elsevier. 2020:2230–2234.
25. Levine H., Bar-On O., Nir V. et al. Reversible Bronchial Obstruction in Primary Ciliary Dyskinesia. *J Clin Med.* 2022;11(22):6791. doi: 10.3390/jcm11226791.
26. Owora A., Gaston B., Marozkina N. Asthma in primary ciliary dyskinesia: A local airway response rather than a feature of systemic allergic response. *European Respiratory Journal.* 2024;64(68):PA3139.
27. Zein J., Owora A., Kim H.J. et al. Asthma Among Children With Primary Ciliary Dyskinesia. *JAMA Netw Open.* 2024;7(12):e2449795. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.49795.

## References

1. Global Initiative for asthma (GINA): Global strategy for asthma management and prevention. 2025. URL: <http://www.ginasthma.org> [Accessed 01.09.2025].
2. Bronchial asthma. Clinical guidelines 2024. Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists. Russian Respiratory Society. The Union of Pediatricians of Russia. 2024–2026. (In Russ.). URL: [https://cr.menzdrav.gov.ru/view-cr/359\\_3](https://cr.menzdrav.gov.ru/view-cr/359_3) [Accessed 09/01/2025].
3. Ovsyannikov D.Yu., Furman E.G., Eliseeva T.I. Bronchial asthma in children: the monograph. Edited by D.Yu. Ovsyannikov. Moscow: RUDN University, 2019:211. (In Russ.).
4. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1204–22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
5. Asher M.I., Bissell K., Beasley R et al. Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: Global Asthma Network Phase I cross-sectional study. *Lancet.* 2021;398(10311):1569–1580. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01450-1.
6. Ovsyannikov D.Yu., Eliseeva T.I., Khaled M., and others. Comorbidity of bronchial asthma in children: causal, complicated, unspecified, reverse. *Pediatrics named after G.N. Speransky.* 2021;100(2):127–137. (In Russ.). doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-2-127-137.
7. Frolov P.A., Zhestkova M.A., Ovsyannikov D.Yu. Modern concepts of bronchiectasis in children. *Tuberculosis and lung diseases.* 2022;100(7):59–66. (In Russ.). doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-7-59-66.

8. Chang A.B., Fortescue R, Grimwood K et al. European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2021;58(2):2002990. doi: 10.1183/13993003.02990-2020.
9. Frolov P.A., Zhestkova M.A., Ovsyannikov D.Yu., and others. Bronchiectasis not associated with cystic fibrosis in children: etiological structure, clinical, laboratory and computed tomographic characteristics. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2022;2:166–173. (In Russ.). doi: 10.26442/26586630.2022.2.201679.
10. Crimi C., Ferri S., Crimi N. Bronchiectasis and asthma: a dangerous liaison? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(1):46–52. doi: 10.1097/ACI.0000000000000492.
11. Crimi C., Ferri S., Campisi R. et al. The Link between Asthma and Bronchiectasis: State of the Art. *Respiration.* 2020;99(6):463–476. doi: 10.1159/000507228.
12. Rational therapy of bronchial asthma. A guide for doctors. Edited by A.V. Yemelyanov. Moscow: GEOTAR-Media, 2025:246–249. (In Russ.).
13. Ma D., Cruz M.J., Ojanguren I. et al. Risk factors for the development of bronchiectasis in patients with asthma. *Sci Rep.* 2021;11(1):22820. doi: 10.1038/s41598-021-02332-w.
14. Carpagnano G.E., Quaranta V.N., Crimi C. et al. Is Bronchiectasis (BE) Properly Investigated in Patients with Severe Asthma? A Real-Life Report from Eight Italian Centers. *J. Respir.* 2023;3:178–190. doi:10.3390/jor3040017.
15. Bacharier L.B., Boner A., Carlsen K.H. et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: A PRAC-TALL consensus report. *Allergy.* 2008;63(1):5–34. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01586.x.
16. Juniper E.F., O'Byrne P.M., Guyatt G.H. et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur. Respir. J.* 1999;14:902–907. doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.14d29.x.
17. Nathan R.A., Sorkness C.A., Kosinski M.. et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004;113:59–65. doi: 10.1016/j.jaci.2003.09.008.
18. Reddel H.K., Taylor D.R., Bateman E.D. et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Asthma Control and Exacerbations. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(1):59–99. doi: 10.1164/rccm.200801-060ST.
19. Spirometry: methodological recommendations. Russian Respiratory Society, Russian Association of Functional Diagnostics Specialists, Russian Scientific Medical Society of Therapists. 2023: 106. (In Russ.). URL: <https://www.pulmonology.ru/publications/spirometriya-metodicheskie-rekomendatsii-2023> [date accessed: 09/01/2025].
20. Agarwal R., Sehgal I.S., Muthu V. et al. Revised ISH-AM-ABPA working group clinical practice guidelines for diagnosing, classifying and treating allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycoses. *Eur Respir J.* 2024;63(4):2400061. doi: 10.1183/13993003.00061-2024.
21. Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2016;19(1):1–26. doi: 10.1183/13993003.01090-2016.
22. Frolov P.A., Kolganova N.I., Ovsyannikov D.Yu., et al. Possibilities of early diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Speransky Pediatrics.* 2022;101(1):107–114. (In Russ.). doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-1-107-114.
23. Strelnikova V.A., Ovsyannikov D.Yu., Pushkov A.A., et al. Primary ciliary dyskinesia in children: clinical, laboratory, instrumental, and genetic characteristics. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2024;2:280–288. (In Russ.). doi: 10.26442/26586630.2024.3.202914.
24. Shapiro A.J., Ferkol T.W. Nelson Textbook of Pediatrics / ed. by R.M. Kliegman et al. 21st ed. Philadelphia : Elsevier. 2020:2230–2234.
25. Levine H., Bar-On O., Nir V. et al. Reversible Bronchial Obstruction in Primary Ciliary Dyskinesia. *J Clin Med.* 2022;11(22):6791. doi: 10.3390/jcm11226791.
26. Owora A., Gaston B., Marozkina N. Asthma in primary ciliary dyskinesia: A local airway response rather than a feature of systemic allergic response. *European Respiratory Journal.* 2024;64(68):PA3139.
27. Zein J., Owora A., Kim H.J. et al. Asthma Among Children With Primary Ciliary Dyskinesia. *JAMA Netw Open.* 2024;7(12):e2449795. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.49795.

Поступила 17.03.2025

Принята в печать 21.04.2025

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

# Влияние гена *COL1A1* на формирование остеопении у недоношенных детей, рожденных методом экстракорпорального оплодотворения

Д.Р. Мерзлякова, Н.Р. Хафизова, Г.А. Вахитова, С.В. Шагарова, Л.Р. Имаева, Р.Ф. Гатиятуллин,  
Л.Р. Гатиятуллина, А.И. Назарова, З.А. Шангареева

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (ул. Ленина, д. 3, г. Уфа, 450008, Россия)

## Резюме

**Введение.** Остеопения — патологическое состояние, которое чаще выявляется у преждевременно родившихся новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г, характеризуется не только недостаточностью витамина D, но и нехваткой кальция и фосфора. Знание наследственных факторов риска низкого уровня витамина D<sub>3</sub> может иметь большое практическое значение для прогнозирования нарушений костного метаболизма у недоношенных детей.

Целью данного исследования явилось изучение связи между генотипическими и аллельными частотами полиморфных вариантов rs1800012 в гене *COL1A1* и предрасположенностью к остеопении у недоношенных детей, зачатых с помощью искусственного оплодотворения.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 225 недоношенных детей, которых разделили на две различные категории в зависимости от способа зачатия. В основную категорию вошли дети, рожденные с помощью метода экс-

тракорпорального оплодотворения (ЭКО), а в контрольную — дети, зачатые естественным путем. Основное внимание было уделено анализу гена *COL1A1* в этих группах наблюдения.

**Результаты.** В когорте недоношенных детей, зачатых с помощью ЭКО, выявлено значительное повышение генотипа T/T ( $\chi^2 = 8,13, p = 0,0053$ ) и непротективного аллеля T ( $\chi^2 = 7,15, p = 0,0083$ ) в пределах полиморфного варианта rs1800012 гена *COL1A1*. Встречаемость угрозы развития остеопении по варианту rs1800012 в гене *COL1A1* была выявлена у 46% детей в основной группе (ЭКО) и у 34% — в контрольной группе.

**Выводы.** Выявленные генетические различия являются наследственными и не связаны с самой процедурой ЭКО. Выяснение генетических детерминант может сыграть ключевую роль в прогнозировании остеопении у недоношенных детей.

**Ключевые слова:** недоношенные дети, экспрессия генов, наследственность, витамин D, аллели

**Для цитирования:** Мерзлякова Д.Р., Хафизова Н.Р., Вахитова Г.А., Шагарова С.В., Имаева Л.Р., Гатиятуллин Р.Ф., Гатиятуллина Л.Р., Назарова А.И., Шангареева З.А. Влияние гена *COL1A1* на формирование остеопении у недоношенных детей, рожденных методом экстракорпорального оплодотворения. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2025;3(2):25–32. doi: 10.31146/2949-4664-apps-3-2-25-32

## Сведения об авторах / Information about the authors

✉ Мерзлякова Динара Рафкатовна, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: [Dinara-merzlykova@mail.ru](mailto:Dinara-merzlykova@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-9037-7124>

Хафизова Наиля Римовна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: [nailjak@yandex.ru](mailto:nailjak@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-00021452-9998>

Вахитова Гульназ Абрековна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: [vgafn@bk.ru](mailto:vgafn@bk.ru), <https://orcid.org/0000-0001-9452-0901>

Шагарова Сания Валеевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: [Valeeva-47@mail.ru](mailto:Valeeva-47@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6357-0789>

Имаева Лилия Разифовна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: [Liliya@mail.ru](mailto:Liliya@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6735-4896>

Гатиятуллин Радик Фидагиевич, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: [radikfidaqi@mail.ru](mailto:radikfidaqi@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2914-8290>

Гатиятуллина Ляйсан Радиковна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: [ley-syan@mail.ru](mailto:ley-syan@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0005-2151-8428>

Назарова Альфия Идрисовна, к.м.н., доцент кафедры сестринского дела и паллиативной помощи ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: [Oleg.naz81@mail.ru](mailto:Oleg.naz81@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6943-3096>

Шангареева Зилия Асгатовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: [shangareeva\\_2001@mail.ru](mailto:shangareeva_2001@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-8745-9989>

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Источник финансирования

Внешнее финансирование не привлекалось.

✉ Dinara R. Merzlyakova, Cand. Sci. (Med.), Assist. Prof., Department of Pediatrics, Bashkir State Medical University, e-mail: [Dinara-merzlykova@mail.ru](mailto:Dinara-merzlykova@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-9037-7124>

Nailya R. Khafizova, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pediatrics, Bashkir State Medical University, e-mail: [nailjak@yandex.ru](mailto:nailjak@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-00021452-9998>

Gulnaz A. Vakhitova, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pediatrics, Bashkir State Medical University, e-mail: [vgafn@bk.ru](mailto:vgafn@bk.ru), <https://orcid.org/0000-0001-9452-0901>

Saniya V. Shagarova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Pediatrics, Bashkir State Medical University, e-mail: [Valeeva-47@mail.ru](mailto:Valeeva-47@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6357-0789>

Lilia R. Imaeva, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pediatrics, Bashkir State Medical University, e-mail: [Liliya@mail.ru](mailto:Liliya@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6735-4896>

Radik F. Gatiyatullin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Hospital Pediatrics, Bashkir State Medical University, e-mail: [radikfidaqi@mail.ru](mailto:radikfidaqi@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2914-8290>

Laysan R. Gatiyatullina, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pediatrics, Bashkir State Medical University, e-mail: [ley-syan@mail.ru](mailto:ley-syan@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0005-2151-8428>

Alfiya I. Nazarova, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Nursing and Palliative Care, Bashkir State Medical University, e-mail: [Oleg.naz81@mail.ru](mailto:Oleg.naz81@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6943-3096>

Ziliya A. Shangareeva, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Theoretical Pediatrics with courses in Pediatrics and Neonatology, and Simulation Center, Bashkir State Medical University, e-mail: [shangareeva\\_2001@mail.ru](mailto:shangareeva_2001@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-8745-9989>

## Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

## Funding

No external funding was received.

## ORIGINAL ARTICLES

# The effect of the *COL1A1* gene on osteopenia in preterm infants conceived via *in vitro* fertilization

Dinara R. Merzlyakova, Nailya R. Khafizova, Gulnaz A. Vakhitova, Saniya V. Shagarova, Lilia R. Imaeva, Radik F. Gatiyatullin, Laysan R. Gatiyatullina, Alfiya I. Nazarova, Ziliya A. Shangareeva

Bashkir State Medical University (3 Lenin St., Ufa, 450008, Russia)

## Abstract

**Background.** Osteopenia is a pathological condition more often observed in preterm newborns with a birth weight under 1500 g. It is characterized not only by vitamin D deficiency but also by insufficient calcium and phosphorous levels. Understanding hereditary risk factors for low vitamin D<sub>3</sub> may have great practical value for predicting bone metabolism disorders in preterm infants.

**Objective.** This study aimed to investigate the association between genotypic and allelic frequencies of rs1800012 polymorphism in the *COL1A1* gene and predisposition to osteopenia in preterm infants conceived through artificial insemination.

**Material and methods.** The study involved 225 preterm babies divided into two categories depending on the method of conception. The main consisted of children conceived via *in vitro*

fertilization (IVF), while the control category included children conceived naturally. The analysis focused mainly on the *COL1A1* gene in these observation groups.

**Results.** In a cohort of preterm infants conceived by IVF, there was a significant increase in homogeneity of T/T genotype ( $\chi^2 = 8.13, p = 0.0053$ ) and in the non-protective T allele ( $\chi^2 = 7.15, p = 0.0083$ ) within the polymorphic variant rs1800012 of the *COL1A1* gene. The risk of osteopenia associated with the rs1800012 variant was identified in 46% of children in the IVF group and in 34% of children in the control group.

**Conclusion.** The identified genetic differences are hereditary and are not associated with the IVF procedure itself. Understanding the genetic determinants that contribute to decreased vitamin D<sub>3</sub> may play a key role in predicting osteopenia in preterm infants.

**Keywords:** preterm infants, gene expression, heredity, vitamin D, alleles

**For citation:** Merzlyakova D.R., Khafizova N.R., Vakhitova G.A., Shagarova S.V., Imaeva L.R., Gatiyatullin R.F., Gatiyatullina L.R., Nazarova A.I., Shangareeva Z.A. The effect of the *COL1A1* gene on osteopenia in preterm infants conceived via *in vitro* fertilization. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2025;3(2):25–32. doi: 10.31146/2949-4664-apps-3-2-25-32

## Введение

Ключевым геном в области анализа плотности костной ткани, представляющим интерес в науке, является  $\alpha 1$ -цепь коллагена I типа (*COL1A1*).

Объектом исследования является костная ткань, которая представляет собой сложную амальгаму важнейших минералов и органических соединений в костной системе [1, 2]. Органические фракции, преобладающие в данной клетке и белках, содержат, в частности, коллаген I типа [3–7]. Данный *COL1A1* представляет собой гетеротример, состоящий из белков  $\alpha 1$  и  $\alpha 2$ , каждый из которых кодируется отдельными генами — *COL1A1* и *COL1A2* соответственно. Важная проблема — влияние гена на целостность костной ткани. В центре этих проблемных дискуссий находится несовершенный остеогенез — заболевание, при котором примерно у 90% пациентов наблюдаются мутации в генах, связанных с  $\alpha 1$ - и  $\alpha 2$ -цепями *COL1A1*. Доказано, что различные (специфические) генетические изменения приводят к снижению минеральной плотности костной ткани, а значит повышают риск склонности к патологическим переломам. Высокому риску переломов способствуют не только данные мутации, но и генетические полиморфизмы в *COL1A1* [8–10].

На прочность костной ткани влияет генотип GT, который характеризуется пониженным содержанием органических и неорганических компонентов. Носители генотипа GT имеют прямую корреляцию с прочностью костей [11–15]. У лиц с генотипом GT минерализация костной ткани сравнительно ниже, чем у лиц с генотипом GG *COL1A1*, что влияет на прочность костной ткани на разрыв [16–18].

Выявленные генетические маркеры позволяют определить значительное снижение массы костной ткани, что очень важно для оценки риска переломов, влияния факторов риска на метаболическую плотность костной ткани и прогнозирование роста ребенка. Они позволяют оценить различия в активности остеобластических и остеокластических клеток при патологии костей и прогнозировать развитие заболеваний опорно-двигательного аппарата у детей. Также известно, что маркеры способствуют проведению скрининговых исследований, имеющих принципиальное значение для последующих анализов [19, 20]. Более того, эти «биомаркеры» проясняют процессы остеогенеза в различных возрастных группах, тем самым раскрывая сложную взаимосвязь между минеральной плотностью кости (МПК) и динамикой ее созревания [21–25]. Каждый из этих аспектов способствует

ет комплексной оценке качества и новых диагностических возможностей при данной патологии и последующих лечебно-профилактических мероприятиях [26–28].

Цель данного исследования — выявить частоту генотипов и аллелей полиморфного варианта rs1800012 в гене *COL1A1*, которые определяют риск развития остеопении у недоношенных детей, рожденных методом ЭКО.

## Материалы и методы

В работе мы изучили «траектории» развития 225 новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г. как при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО), так и при естественном зачатии. База проведения исследования: Республиканская детская клиническая больница (г. Уфа) совместно с кафедрой генетики Башкирского государственного педагогического университета имени М. Акмуллы (г. Уфа). Выделены критерии включения: недоношенные дети от 3 до 36 месяцев с удовлетворительным здоровьем, согласие родителей на забор крови и недоношенные дети, зачатые путем ЭКО, с весом при рождении менее 1500 грамм (категории: очень низкая масса тела (ОНМТ) и экстремально низкая масса тела (ЭНМТ)). Критерии исключения: дети, рожденные с массой более 1500 грамм, дети с серьезными врожденными пороками развития, дети старше трех лет, отсутствие согласия родителей на участие в исследовании. Выделены 2 группы: в основную ( $n = 117$ ) вошли недоношенные дети, рожденные с помощью ЭКО, в группу сравнения ( $n = 108$ ) — недоношенные дети, зачатые естественным путем.

Исследование гена *COL1A1* проводилось с помощью современного метода ПЦР в реальном времени. Для молекулярно-генотипической статистики использовались цифровые инструменты SNPstats (<https://www.snpstats.net>) и приложение GMDR (Generalized Multifactor-Dimensionality Reduction), применялись различные критерии оценки: критерий независимости  $\chi^2$  Пирсона для проверки гипотезы независимости, информационный критерий Акаике, коэффициенты вероятности (OR, CI), а также таблица сопряженности  $2 \times 2$  с поправкой Йейтса [29].

Генотип и аллель определяются путем протективного влияния, если отношение шансов (OR) меньше ( $<1$ ). И наоборот, рисковое влияние генотипа и аллеля определяется, если отношение шансов больше ( $>1$ ). SNP-анализ полиморфизма rs1800012 в гене *COL1A1* проводился с помощью программы «SNPstats».

## Результаты и обсуждение

Остеопения — это мультифакторное заболевание. *COL1A1* является одним из значимых генов, участвующих в формировании костной ткани. Наше исследование было посвящено изучению частоты распространенности генов и аллелей специфического гена-регулятора метаболизма коллагена — *COL1A1* [30, 31]. Значимым генетическим фактором риска развития остеопении является полиморфный вариант rs1800012 гена *COL1A1* (данный анализ распределения частот генотипов и аллелей для полиморфного варианта rs1800012 гена *COL1A1* представлен в табл. 1).

**Таблица 1.**

Полиморфный вариант rs1800012 гена *COL1A1*

**Table 1.**

Polymorphic variant rs1800012 of the *COL1A1* gene

Генотип/ аллель Genotype/ allele	$p(\chi^2)$	Группа сравнения (n = 108) Comparison Group (n = 108)		Основная группа (ЭКО) (n = 117) Main group (IVF) (n = 117)	
		n	$p^i + s^i$	n	$p^i + s^i$
GT	0,7 (0,09)	45	$0,53 \pm 0,05$	42	$0,48 \pm 0,05$
TT	0,003 (8,13)	7	$0,07 \pm 0,02$	26	$0,12 \pm 0,03$
GG	0,14 (2,2)	36	$0,4 \pm 0,05$	33	$0,4 \pm 0,05$
G	0,006 (7,15)	117	$0,66 \pm 0,03$	108	$0,54 \pm 0,03$
T	0,006 (7,15)	59	$0,34 \pm 0,03$	94	$0,46 \pm 0,03$

При сравнении частот генотипов и аллелей гена *COL1A1* в исследуемых когортах наблюдалась статистически значимая диспропорция в отношении частоты гомозиготного генотипа TT ( $\chi^2 = 8,13, p = 0,003$ ). В группе детей, рожденных путем экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), выявлена частота данного генотипа 12%, что превысило аналогичный показатель в группе недоношенных детей, зачатых естественным путем, равный 7%. Также выявлено, что в основной группе статистически чаще встречался мутантный аллель T — 46% по сравнению с 34% в группе сравнения. И наоборот, в группе сравнения детей чаще встречался протективный аллель G — 66%, тогда как в группе детей (ЭКО) он составил 54% ( $\chi^2 = 7,15, p = 0,006$ ) [32].

Данная модель полиморфных вариантов в гене *COL1A1* позволяет оценить работу каждого отдельного аллеля у недоношенных детей (табл. 2).

В результате SNP-анализа полиморфизма rs1800012 в гене *COL1A1* были выявлены три статистически значимые модели взаимодействия аллелей: кодоминантная, рецессивная и лог-аддитивная. Данные модели показывают влияние генотипа TT и аллеля T на формирование соединительной ткани. Выявлено, что даже при соблюдении критериев отбора по наименьшему AIC и  $p$ -значению (менее 0,05) вариантом, наиболее подходящим, оказалась лог-аддитивная модель ( $p = 0,0082$ , AIC = 308,5), показывающая, что наличие двух мутантных аллелей T

**Таблица 2.**

Вариант rs1800012 гена *COL1A1* (SNP-анализ)

**Table 2.**

Variant rs1800012 of the *COL1A1* gene (SNP analysis)

Модель	Ге- но- тип	Группа сравне- ния (n = 108)	Основная группа (ЭКО) (n = 117)	ОШ (95% ДИ)	p	AIC
Лог-ад- дитив- ная	-	-	-	1,70 (1,14–2,54)	0,0082	308,5
Доми- нантная	GG	41 (39,8%)	35 (28,5%)	1,00	0,072	312,3
	GT	62	88 (71,5%)	1,66 (0,95–2,90)		
	TT	(60,2%)				
Рецес- сивная	GG	94	97 (78,9%)	1,00	0,0087	308,6
	GT	(91,3%)				
	TT	9 (8,7%)	26 (21,1%)	2,80 (1,25–6,29)		
Сверх- доми- нантная	GG	50	61 (49,6%)	1,00	0,88	315,5
	TT	(48,5%)				
	GT	53 (51,5%)	62 (50,4%)	0,96 (0,57–1,62)		
Кодо- ми- нантная	GG	41 (39, 8%)	35 (28,5%)	1,00	0,018	309,5
	GT	53 (51,5%)	62 (50,4%)	1,37 (0,77–2,45)		
	TT	9 (8,7%)	26 (21,1%)	3,38 (1,40–8,18)		

увеличивает вероятность развития заболеваний соединительной ткани в два раза по сравнению с одним аллелем T.

Известно, что повышение уровня белка коллагена I типа (*COL1A1*), индуцированное мутантным аллелем T, нарушает правильное соотношение субъединиц коллагена и тем самым ослабляет структурную целостность самого *COL1A1*, поэтому и снижается прочность и эластичность соединительной ткани [32]. Замысловатый «баланс субъединиц» коллагена имеет решающее значение для поддержания (упругости и структурной) прочности соединительных тканей, и любое нарушение этого равновесия, вызванное мутантным аллелем, может привести к значительным физиологическим последствиям.

## Выводы

Изучение влияния гена *COL1A1* у недоношенных детей, рожденных методом экстракорпорального оплодотворения, показало заметное увеличение распространенности гомозиготного генотипа TT ( $\chi^2 = 8,13, p = 0,003$ ) и непротективного аллеля T ( $\chi^2 = 7,15, p = 0,006$ ). Данный полиморфный вариант rs1800012 в гене *COL1A1* выявлен у 46% детей основной группы по сравнению с 34% детей, зачатых естественным путем, что говорит о повышенном риске развития остеопении. SNP-анализ варианта rs1800012 в гене *COL1A1* выявил лог-аддитивную модель взаимодействия ( $p = 0,0082$ , AIC = 308,5), по-

казывающую, что наличие 2 мутантных аллелей Т в два раза повышает риск развития заболеваний соединительной ткани по сравнению с одним аллелем Т. Полученные результаты могут способство-

#### Вклад авторов / Author contribution

Д.Р. Мерзлякова — разработка концепции статьи, проведение исследования, проведение статистического анализа, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Г.А. Вахитова — разработка концепции статьи, подготовка и редактирование текста.

Н.Р. Хафизова — проведение исследования, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

З.А. Шангареева — проведение исследования.

А.И. Назарова — проведение статистического анализа.

С.В. Шагарова — подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Л.Р. Имаева — подготовка и редактирование текста.

Р.Ф. Гатиятуллин — подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Л.Р. Гатияуллина — подготовка и редактирование текста.

вать включению гена *COL1A1* в паспорт здоровья (генетический материал) для оценки риска развития остеопении у недоношенных детей, рожденных методом ЭКО.

Dinara R. Merzlyakova — concept statement, research, statistical analysis, writing (original draft and editing), approval of the final version.

Gulnaz A. Vakhitova — concept statement, writing (original draft and editing).

Nailya R. Khafizova — research, writing (original draft and text editing), approval of the final version.

Ziliya A. Shangareeva — research.

Alfiya I. Nazarova — statistical analysis.

Saniya V. Shagarova — writing (original draft and editing), approval of the final version.

Lilia R. Imaeva — writing (original draft and editing).

Radik F. Gatiyatullin — writing (original draft and editing), approval of the final version.

Laysan R. Gatiyaullina — writing (original draft and editing).

## Литература

1. Abrams S.A. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1676–1683. doi: 10.1542/peds.
2. Нароган М.В., Рюмина И.И., Крохина К.Н., Зубков В.В., Захарова И.Н., Климов Л.Я., Курьянина В.А. Витамин D у новорожденных и недоношенных детей. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2018;6(3):134–138. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vitamin-d-u-novorozhdennyh-i-nedonoshennyh-detey>.
3. Дружинина Н.А., Мерзлякова Д.Р. Особенности здоровья и костного метаболизма детей, рожденных методом ЭКО. *Медицинский совет*. 2019;(2):231–238. doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-231-239.
4. Дружинина Н.А., Мерзлякова Д.Р., Вахитова Г.А., Гилязова Г.Г., Шакирова Л.Г., Хайретдинова Т.Б. Прогнозирование нарушений костного метаболизма у недоношенных детей. *Медицинский совет*. 2023;17(1):8–14. doi: 10.21518/ms2022-018.
5. Дружинина Н.А., Мерзлякова Д.Р., Хафизова Н.Р., Горбунова В.Ю., Имаева Л.Р., Вахитова Г.А., Халикова Л.Р. Влияние рецептора витамина D на нарушения костного метаболизма у недоношенных детей, рожденных с помощью метода экстракорпорального оплодотворения. *Вестник восстановительной медицины*. 2021;20(5):92–98. doi: 10.38025/2078-1962-2021-20-5-92-98.
6. Дружинина Н.А., Мерзлякова Д.Р., Ширяева Г.П. Клинический пример ведения недоношенного ребенка, рожденного после ЭКО. *Медицинский совет*. 2019;11:141–145. doi: 10.21518/2079-701X-2019-11-141-145.
7. Дружинина Н.А., Панова Л.Д., Мерзлякова Д.Р., Ширяева Г.П. Клинический пример наблюдения недоношенного ребенка, рожденного после экс-
- тракорпорального оплодотворения. *РМЖ. Мать и дитя*. 2019;2(2):151–154.
8. Екимов А.Н., Александрова Н.В., Шубина Е.С., Ритчер О.В., Гольцов А.Ю., Назаренко Т.А. Генотипирование эмбрионов с помощью фрагментного str-анализа после проведения полногеномной амплификации. *Акушерство и гинекология*. 2021;(1):126–132. doi: 10.18565/aig.2021.1.126-132.
9. Кутихин А.Г., Южалин А.Е., Понасенко А.В. Современные тенденции статистической обработки данных и представления результатов в кандидатных генетико-эпидемиологических исследованиях. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2017;2(2):77–82. doi: 10.23946/25000764-2017-2-2-77-82.
10. Межинский С.С., Карпова А.Л., Мостовой А.В., Андреев А.В., Шилова Н.А., Харламова Н.В. Обзор Европейских согласительных рекомендаций по ведению новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(3):46–58. doi: 10.24411/2308-2402-2019-13006.
11. Мерзлякова Д.Р., Хафизова Н.Р., Вахитова Г.А., Имаева Л.Р., Шангареева З.А., Фаррахова Г.Ф. Развитие недоношенных детей-ЭКО, рожденных с экстремально низкой массой тела: клиническое наблюдение (краткий обзор). *Медицинский совет*. 2022;16(1):268–273. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-1-268-273.
12. Муц Е.Ю., Шестакова ВН. Особенности физического и нервно-психического развития глубоко недоношенных детей раннего возраста, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела в калининградской области. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2019;18(2):101–105. Режим доступа: [https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1463?locale=ru\\_RU](https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1463?locale=ru_RU).

13. Омарова Н.Х., Солтаханов Э.М., Омарова П.А. Генетические факторы дефицита витамина D<sub>3</sub> и их клиническое значение. *Экологическая медицина*. 2019;2(1):72–78. doi: 10.34662/EM.2019.2.1.72–78.
14. Дружинина Н.А., Мерзлякова Д.Р., Ширяева Г.П., Вахитова Г.А., Хафизова Н.Р., Имаева Л.Р. Показатели здоровья детей, рожденных с помощью применения репродуктивных технологий. *Вестник современной клинической медицины*. 2021;14(1):20–26. doi: 10.20969/VSKM.2021.14(1).20–26.
15. Скворцова В.А., Белоусова Т.В., Андрюшина И.В., Украинцев С.Е., Зенкова К.И. Обеспечение преемственности в оказании медицинской помощи недоношенным детям после выписки из стационара. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2022;10(3):44–54. doi: 10.33029/2308-2402-2022-10-3-44–54.
16. Филькина О.М., Воробьева Е.А., Долотова Н.В., Матвеева Е.А., Малышкина А.И., Гаджимурадова Н.Д. Факторы риска и алгоритм прогнозирования нарушений здоровья к году жизни у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. *Анализ риска здоровья*. 2016;1(13):69–76. doi: 10.21668/health.risk/2016.1.08.
17. Щербатюк Е.С., Хмилевская С.А., Зрячkin Н.И. Особенности состояния здоровья и проблемы реабилитации детей раннего возраста, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2017;13(2):245–251. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-sostoyaniya-zdorovya-i-problemy-reabilitatsii-detey-rannego-vozrasta-rodившихся-s-ekstremalno-nizkoy-i-ochen-nizkoy-massoy>.
18. Nehra D., Carlson S.J., Fallon E.M., Kalish B.T., Potemkin A.K., Gura K.M., Simpser E.F., Compher C.W., Puder M. Clinical Guidelines : Nutrition Support of Neonatal Patients at Risk for Metabolic Bone Disease. *JPEN*. 2013;37(5):570–598. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Clinical-Guidelines-%3A-Nutrition-Support-of-Neonatal-Nehra-Carlson/4ecd96fce0b79d1b2e2fab69435c3b981eda3d7b>.
19. Elidrissy A.T. The return of congenital rickets: are we missing occult cases? *Calcif. Tissue Int.* 2016;99(3):227–236. doi: 10.1007/s00223-016-0146-2.
20. Karpen H.E. Mineral homeostasis and effects on bone mineralization in the preterm neonate. *Clin Perinatol.* 2018;45(1):129–141. doi: 10.1016/j.clp.2017.11.005.
21. El-Atawi K., Elhalik M., Kulkarni T., Abdelsamad A., Lois A., Satyan A., Zakareya A. Metabolic bone disease in preterm babies: are we underestimating it? *J. Pediatr. Neonatal. Care.* 2019; 9(2):36–41. doi: 10.15406/jpnc.2019.09.00372.
22. Faienza M.F., D'Amato E., Natale M.P., Grano M., Chiarito M., Brunetti G., D'Amato G. Metabolic bone disease of prematurity: diagnosis and management. *Front Pediatr.* 2019;12(7):143. doi: 10.3389/fped.2019.00143.
23. Mohammad H.M., Mousazadeh S., Maleknia M., Takhshid M. Association of vitamin D deficiency with vitamin D binding protein (DBP) and CYP2R1 polymorphisms in Iranian population. *Meta Gene*. 2021;27(4):100824. doi: 10.1016/j.mgene.2020.100824.
24. Mafi Golchin M., Heidari L., Ghaderian S.M., Akhavan-Niaki H. Osteoporosis: A silent disease with complex genetic contribution. *J. Genet. Genomics*. 2016;43(2):49–61. doi: 10.1016/j.jgg.2015.12.001.
25. Pinto F., Fernandes E., Virella D., Abrantes A., Neto M.T. Born preterm: a public health issue. *Port J Public Health*. 2019; 37:38–49. doi: 10.1159/000497249.
26. Walani S.R. Global burden of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;150(1):31–33. doi: 10.1002/ijgo.13195.
27. Mallik S., Spiker D. Effective early intervention programs for low birth weight premature infants: Review of the Infant Health and Development Program (IHDP). SRI International Early Childhood Program Center for Education and Human Services, USA. 2017, 10p. Available at: <https://www.child-encyclopedia.com/prematurity/according-experts/effective-early-intervention-programs-low-birth-weight-premature>.
28. Chee Y.Y., Wong R.M.S., Wong M.S.C., Tso W.W.Y., Wong W.H.S., Lee S.L. Changes in mortality and cerebral palsy in extremely low-birth-weight infants in a tertiary center in Hong Kong. *Glob. Pediatr. Health*. 2020;7. doi: 10.1177/2333794X20901932.
29. Ивашикина Т.М., Котова Т.Н., Омарова П.Ш., Хлехлина Ю.В., Берестовская В.С., Понкратова Т.С. Возрастная динамика уровня сывороточных костных маркеров у здоровых детей. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2010;11:7–10. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15514857>.
30. Yilmaz B., Aygün C., Çetinoğlu E. Vitamin D levels in newborns and association with neonatal hypocalcemia. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2018;31(14):1889–1893. doi: 10.1080/14767058.2017.1331430.
31. Elsori D.H., Hammoud M.S. Vitamin D deficiency in mothers, neonates and children. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018;175:195–199. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.023.
32. Мерзлякова Д.Р. Факторы риска и профилактика нарушений костного метаболизма у детей раннего возраста, рожденных после экстракорпорального оплодотворения. Автореф. дис. кан. мед. наук /Д.Р. Мерзлякова. Самара, 2023. 25 с.

## References

1. Abrams S.A.; Committee on Nutrition. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics*. 2013 May;131(5):e1676–83. doi: 10.1542/peds.2013-0420. Epub 2013 Apr 29. Erratum in: *Pediatrics*. 2024 Oct 1;154(4):e2024068306. doi: 10.1542/peds.2024-068306.
2. Narogan M.V., Ryumina I.I., Krokhina K.N., Zubkov V.V., Zakharova I.N., Klimov L.Ya., et al. Vitamin D in newborns and premature infants. *Continuing medical education and science*. 2018;6(3):134–138. (In Russ.).

3. Druzhinina N.A., Merzlyakova D.R. Peculiarities of health and bone metabolism of children born through IVF. *Medical Council.* 2019;(2):231–239. (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-231-239.
4. Druzhinina N.A., Merzlyakova D.R., Vakhitova G.A., Gilyazova G.G., Shakirova L.G., Khayretdinova T.B. Prediction of bone metabolism disorders in premature babies. *Medical Council.* 2023;(1):8–14. (In Russ.). doi: 10.21518/ms2022-018.
5. Druzhinina N.A., Merzlyakova D.R., Khafizova N.R., Gorbunova V.Yu., Imaeva L.R., Vakhitova G.A., Khaliikova L.R. Effect of the vitamin D receptor on bone metabolism disorders in premature infants born using *in vitro* fertilization. *Bulletin of Restorative Medicine.* 2021;20(5):92–98. (In Russ.). doi: 10.38025/2078-1962-2021-20-5-92-98.
6. Druzhinina N.A., Merzlyakova D.R., Shiryaeva G.P. A clinical example of the management of a premature baby born after IVF. *Medical Council.* 2019;11:141–145. (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2019-11-141-145.
7. Druzhinina N.A., Panova L.D., Merzlyakova D.R., Shiryaeva G.P. A clinical example of the observation of a premature baby born after *in vitro* fertilization. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2019;2(2):151–154. (In Russ.). Available at: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Klinicheskiy\\_primer\\_nablyudeniya\\_ne-donoshennogo\\_rebenka\\_roghdennogo\\_posle\\_ekstral-korporalynogo\\_oplodotvoreniya/#](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Klinicheskiy_primer_nablyudeniya_ne-donoshennogo_rebenka_roghdennogo_posle_ekstral-korporalynogo_oplodotvoreniya/#)
8. Ekimov A.N., Aleksandrova N.B., Shubina E.S., Ritter O.V., Gol'cov A.Yu., Nazarenko T.A. Genotyping of embryos using fragment str analysis after genome-wide amplification. *Obstetrics and gynecology.* 2021;(1):126–132. (In Russ.). doi: 10.18565/aig.2021.1.126-132.
9. Kutikhin A.G., Yuzhalin A.E., Ponasenko A.V. How to analyze and present genetic epidemiology data in candidate studies. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2017;2(2):77–82. (In Russ.). doi: 10.23946/25000764-2017-2-2-77-82.
10. Mezhinskij S.S., Karpova A.L., Mostovoj A.V., Andreev A.V., Shilova N.A., Harlamova N.V. Review of European Consensus Guidelines for the Management of Newborns with Respiratory Distress Syndrome. *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2019;7(3):46–58. (In Russ.). doi: 10.24411/2308-2402-2019-13006.
11. Merzlyakova D.R., Hafizova N.R., Vahitova G.A., Imaeva L.R., Shangareeva Z.A., Farrahova G.F. Development of premature IVF babies with extremely low birth weight: clinical observation (summary review). *Medical Council.* 2022;16(1):268–273. (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-1-268-273.
12. Muc E.U., Shestakova V.N. Features of the physical and neuropsychic development of very premature infants born with very low and extremely low body weight in the Kaliningrad region. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii.* 2019;18(2):101–105. (In Russ.). Available at: [https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1463?locale=ru\\_RU](https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1463?locale=ru_RU)
13. Omarova N.K., Soltakhanov E.M., Omarova P.A. Genetic polymorphisms of vitamin 25(OH)D metabolism and their clinical significance. *Ecological medicine.* 2019;1(1):72–78. (In Russ.). doi: 10.34662/EM.2019.2.1.72-78.
14. Druzhinina N.A., Merzlyakova D.R., Shiryaeva G.P., Vakhitova G.A., Khafizova N.R., Imaeva L.R. Health indicators in children born through the use of reproductive technologies. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2021;14(1):20–26. (In Russ.). doi: 10.20969/VSKM.2021;14(1):20-26.
15. Skvorcova V.A., Belousova T.V., Andryushina I.V., Ukraincev S.E., Zenkova K.I. Ensuring continuity in the provision of medical care to premature infants after discharge from the hospital. *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2022;10(3):44–54. (In Russ.). doi: 10.33029/2308-2402-2022-10-3-44-54.
16. Filkina O.M., Vorobeva E.A., Dolotova N.V., Matveeva E.A., Malyshkina A.I., Gadzhimuradova N.D. Risk factors and algorithm for predicting health problems by the age of one year in children born with very low and extremely low body weight. *Health Risk Analysis.* 2016;1(13):69–76. (In Russ.). doi: 10.21668/health.risk/2016.1.08.
17. Shcherbatyuk E.S., Hmilevskaya S.A., Zryachkin N.I. Features of the health status and problems of rehabilitation of young children born with extremely low and very low body weight (review). *Saratov J Med Sci Res.* 2017;13(2):245–251. (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-sostoyaniya-zdorovya-i-problemy-reabilitatsii-detey-rannego-vozrasta-rodivshih-sya-s-ekstremalno-nizkoy-i-ochen-nizkoy-massoy>
18. Nehra D., Carlson S.J., Fallon E.M., Kalish B.T., Potemkin A.K., Gura K.M., Simpser E.F., Compher C.W., Puder M. *JPEN.* 2013;37(5):570–598. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Clinical-Guidelines-%3A-Nutrition-Support-of-Neonatal-Nehra-Carlson/4ecd96fce0b79d1b2e2fab69435c3b981eda3d7b>
19. Elidrissy A.T. The return of congenital rickets: are we missing occult cases? *Calcif. Tissue Int.* 2016;99(3):227–236. doi: 10.1007/s00223-016-0146-2.
20. Karpen H.E. Mineral homeostasis and effects on bone mineralization in the preterm neonate. *Clin Perinatol.* 2018;45(1):129–141. doi: 10.1016/j.clp.2017.11.005.
21. El-Atawi K., Elhalik M., Kulkarni T., Abdelsamad A., Lois A., Satyan A., Zakareya A. Metabolic bone disease in preterm babies: are we underestimating it? *J. Pediatr. Neonatal. Care.* 2019; 9(2):36–41. doi: 10.15406/jpnc.2019.09.00372.
22. Faienza M.F., D'Amato E., Natale M.P., Grano M., Chiarito M., Brunetti G., D'Amato G. Metabolic bone disease of prematurity: diagnosis and management. *Front Pediatr.* 2019;12(7):143. doi: 10.3389/fped.2019.00143.
23. Mohammad H.M., Mousazadeh S., Maleknia M., Takhshid M. Association of vitamin D deficiency

with vitamin D binding protein (DBP) and CY-P2R1 polymorphisms in Iranian population. *Meta Gene*. 2021;27(4):100824. doi: 10.1016/j.mgene.2020.100824.

24. Mafi Golchin M., Heidari L., Ghaderian S.M., Akhavan-Niaki H. Osteoporosis: A silent disease with complex genetic contribution. *J. Genet. Genomics*. 2016;43(2):49–61. doi: 10.1016/j.jgg.2015.12.001.

25. Pinto F., Fernandes E., Virella D., Abrantes A., Neto M.T. Born preterm: a public health issue. *Port J Public Health*. 2019;37:38–49. doi: 10.1159/000497249.

26. Walani S.R. Global burden of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;150(1):31–33. doi: 10.1002/ijgo.13195.

27. Mallik S., Spiker D. Effective early intervention programs for low birth weight premature infants: Review of the Infant Health and Development Program (IHDP). SRI International Early Childhood Program Center for Education and Human Services, USA. 2017, 10p. Available at: <https://www.child-encyclopedia.com/prematurity/according-experts/effective-early-intervention-programs-low-birth-weight-premature>.

28. Chee Y.Y., Wong R.M.S., Wong M.S.C., Tso W.W.Y., Wong W.H.S., Lee S.L. Changes in mortality and cerebral palsy in extremely low-birth-weight infants in a tertiary center in Hong Kong. *Glob. Pediatr. Health*. 2020;7. doi: 10.1177/2333794X20901932.

29. Ivashikina T.M., Kotova T.N., Omarova P.Sh., Hlekhnina Yu.V., Berestovskaya V.S., Ponkratova T.S. Age-related dynamics of serum bone markers in healthy children. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2010;11:7–10. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15514857>.

30. Yilmaz B., Aygün C., Çetinoğlu E. Vitamin D levels in newborns and association with neonatal hypocalcemia. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2018;31(14):1889–1893. doi: 10.1080/14767058.2017.1331430.

31. Elsori D.H., Hammoud M.S. Vitamin D deficiency in mothers, neonates and children. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2018;175:195–199. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.023.

32. Merzlyakova D.R. Risk factors and prevention of bone metabolism disorders in young children born after *in vitro* fertilization. Abstract of a PhD thesis / D.R. Merzlyakova. Samara, 2023. 25 p. (In Russ.).

Поступила: 20.02.2025

Принята в печать: 19.03.2025

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

# Клиническая значимость определения фекального кальпротектина у детей с целиакией: одномоментное исследование

С.И. Геллер, А.Т. Камилова, З.Е. Умарназарова, К.Ш. Усманова

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (улица 2-й Чимбай, проезд Талант, д. 3, Алмазарский район, г. Ташкент, 100179, Узбекистан)

## Резюме

**Актуальность.** В последнее время большие надежды возлагаются на внедрение в практику результатов исследований, основанных на определении биологических маркеров воспаления, одним из которых является фекальный кальпротектин (ФК). В литературе имеются единичные сообщения по результатам определения ФК у больных с целиакией, причем полученные данные отличаются разнообразием показателей.

**Цель исследования:** определить клиническую значимость фекального кальпротектина при целиакии у детей, провести параллели между ФК и нарушением проницаемости тонкого кишечника.

**Материалы и методы.** В период с января 2018 г. по июнь 2019 г. обследовано 42 ребенка: 28 с впервые выявленной целиакией, 14 больных с ранее установленным диагнозом, соблюдавших аглютеновую диету, и 20 практически здоровых детей аналогичного возраста (контрольная группа). Всем детям проводилось определение антител к тканевой трансглутаминазе IgA и общего IgA (ИФА-метод). Измерение уровня ФК проводилось ИФА-методом. Использовался и неинвазивный способ определения проницаемости кишечной стенки (по методу В.И. Петрова и соавт., 2003 год).

**Результаты.** Исследования ФК продемонстрировали повышение его значений у детей с впервые установленным диагнозом —  $36,6 \pm 10,2$  мкг/г по сравнению с контрольной группой ( $20,9 \pm 8,7$  мкг/г). В группе детей с рефрактерным течением заболевания показатели ФК были значительно выше, чем в группе до лечения и в контрольной группе:  $77,9 \pm 24$  мкг/г. Результаты оценки состояния кишечного барьера показали, что у пациентов с целиакией отмечалось повышение проницаемости кишечной стенки по сравнению с контрольной группой из здоровых детей ( $0,3 \pm 0,02$  опт ед.,  $p < 0,05$ ), наиболее заметное при впервые установленной целиакией ( $-0,1 \pm 0,05$  опт ед.). Корреляционный анализ продемонстрировал прямую взаимосвязь между значениями ФК и проницаемостью тонкой кишки при рефрактерной целиакии (0,96).

**Заключение.** У детей с рефрактерным течением целиакии показатели ФК превышают значения здоровых детей и пациентов с первично диагностированным заболеванием. Выявлена высокая корреляционная связь между повышенными значениями ФК и проницаемостью кишечника у детей с рефрактерным течением заболевания.

**Ключевые слова:** целиакия, фекальный кальпротектин, кишечный барьер, воспаление, дети

**Для цитирования:** Геллер С.И., Камилова А.Т., Умарназарова З.Е., Усманова К.Ш. Клиническая значимость определения фекального кальпротектина у детей с целиакией: одномоментное исследование. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2025;3(2):33–42. doi: 10.31146/2949-4664-apps-3-2-33-42

## Сведения об авторах

✉ Геллер Светлана Игоревна, к.м.н., докторант отдела гастроэнтерологии, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, e-mail: [geller\\_svetlana@mail.ru](mailto:geller_svetlana@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-1210-6633>, Scopus Author ID: [57199720552](https://orcid.org/0002-57199720552)

Камилова Алтина Турсыновна, профессор, д.м.н., руководитель отдела гастроэнтерологии, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, e-mail: [okamilova@mail.ru](mailto:okamilova@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-1695-0978>, Scopus Author ID: [6603459264](https://orcid.org/6603459264), ResearcherID: [R-7616-2018](https://orcid.org/R-7616-2018)

Умарназарова Зульхумар Ерназаровна, д.м.н., главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, e-mail: [zulhumorumarzarova@gmail.com](mailto:zulhumorumarzarova@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-3447-7793>

Усманова Камола Шавкатовна, базовый докторант отдела гастроэнтерологии, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, e-mail: [kamola.u.sh@gmail.com](mailto:kamola.u.sh@gmail.com), <https://orcid.org/0009-0009-6384-8176>

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Источник финансирования

Статья выполнена в рамках прикладного научного проекта при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан «Разработка дифференцированных методов лечения синдрома мальабсорбции у детей на основе оценки состояния проницаемости кишечного барьера». Шифр: ПЗ-20170925127.

✉ Svetlana I. Geller, Cand. Sci. (Med.), Doctoral Student, Department of Gastroenterology, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics, Scopus Author ID: 57199720552, e-mail: [geller\\_svetlana@mail.ru](mailto:geller_svetlana@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-1210-6633>

Altinoy T. Kamilova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department of Gastroenterology, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics, e-mail: [okamilova@mail.ru](mailto:okamilova@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-1695-0978>, Scopus Author ID: [6603459264](https://orcid.org/6603459264), ResearcherID: [R-7616-2018](https://orcid.org/R-7616-2018)

Zulkhumar E. Umarnazarova, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Department of Gastroenterology, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics, e-mail: [zulhumorumarzarova@gmail.com](mailto:zulhumorumarzarova@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-3447-7793>

Kamola Sh. Usmanova, Postgraduate Student, Department of Gastroenterology, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics, e-mail: [kamola.u.sh@gmail.com](mailto:kamola.u.sh@gmail.com), <https://orcid.org/0009-0009-6384-8176>

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

### Funding source

This article is part of the applied research project of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan "Development of differentiated treatment methods for malabsorption syndrome in children based on an assessment of intestinal barrier permeability" Code: ПЗ-20170925127.

## ORIGINAL ARTICLES

# Clinical implications of the determination of fecal calprotectin in children with celiac disease: A cross-sectional study

Svetlana I. Geller, Altinoy T. Kamilova, Zulkhumar E. Umarnazarova, Kamola Sh. Usmanova

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (3rd Building, Talant Hill Street, 2nd Chimboy, Olmazor District, Tashkent, 100179, Uzbekistan)

### Abstract

**Background.** A promising research avenue in recent years has been implementing research findings on biological markers of inflammation into clinical practice. One such marker is fecal calprotectin. The literature contains only isolated reports on fecal calprotectin concentrations in patients with celiac disease, and the available data vary significantly.

**Objective.** To determine the clinical significance of fecal calprotectin in pediatric celiac disease and to find its relationship with small bowel permeability.

**Materials and methods.** From January 2018 to June 2019, 42 pediatric patients were examined: 28 with newly diagnosed celiac disease, 14 previously diagnosed children adhering to a gluten-free diet, and 20 apparently healthy, age-matched control subjects. All participants were tested for IgA tissue transglutaminase antibodies and for total IgA (ELISA). Fecal calprotectin levels were also measured using ELISA. Intestinal permeability was assessed using a non-invasive method (after Petrov V.I. et al., 2003).

**Results.** Fecal calprotectin levels were elevated in newly diagnosed celiac patients ( $36.6 \pm 10.2$  mcg/g) compared with the control group ( $20.9 \pm 8.7$  mcg/g). In children with refractory celiac disease, fecal calprotectin levels were significantly higher than in both the newly diagnosed group and controls ( $77.9 \pm 24$  mcg/g). Assessment of the intestinal barrier showed increased intestinal permeability in celiac patients compared with healthy controls ( $0.3 \pm 0.02$  optical units,  $p < 0.05$ ), with the most pronounced changes observed in newly diagnosed patients ( $-0.1 \pm 0.05$  optical units). Correlation analysis revealed a strong positive relationship between fecal calprotectin levels and small bowel permeability in refractory celiac disease ( $r = 0.96$ ).

**Conclusion.** In children with refractory celiac disease, fecal calprotectin levels exceed those of both healthy controls and newly diagnosed patients. A strong correlation was identified between elevated fecal calprotectin values and increased intestinal permeability in children with refractory celiac disease.

**Keywords:** celiac disease, fecal calprotectin, intestinal barrier, inflammation, children

**For citation:** Geller S.I., Kamilova A.T., Umarnazarova Z.E., Usmanova K.Sh. Clinical implications of the determination of fecal calprotectin in children with celiac disease: A cross-sectional study. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2025;3(2):33–42. doi: 10.31146/2949-4664-apps-3-2-33-42

## Введение

Целиакия — иммуноопосредованное системное заболевание, которое возникает в ответ на употребление глютена или соответствующих проламинов генетически предрасположенными индивидуумами и характеризуется наличием широкой комбинации глютензависимых клинических проявлений, повышением в сыворотке концентрации специфических антител к тканевой трансглутаминазе (anti-tTG), к эндомизию (EMA), наличием HLA-DQ2 или HLA-DQ8-гаплотипов и энтеропатии [1, 2]. Заболевание является достаточно распространенным и встречается примерно в 1% в западной популяции [3–5].

Данные о распространенности целиакии в азиатских странах значительно изменились в течение последних лет и сопоставимы с европейскими и североамериканскими. Так, целиакия выявлена у 6,5% детей с хронической диареей в Китае [6]. Японское исследование с участием 470 человек установило частоту встречаемости целиакии по данным серологии и биопсии у 1,6%, что соответствует мировой распространенности [7, 8].

На данный момент диагностика целиакии базируется преимущественно на серологических исследованиях и гистологической оценке биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки, полученных инвазивным методом. Однако, несмотря на существенный прогресс в области диагностических подходов, сохраняется ряд факторов, обуславливающих необходимость дальнейшего поиска и валидации новых биомаркеров, которые могли бы повысить точность диагностики и эффективность мониторинга пациентов с целиакией.

В последнее время большие надежды возлагаются на внедрение в практику результатов исследований, основанных на определении биологических маркеров воспаления, одним из которых является ФК [9–11].

Полученный непосредственно из кишечника, ФК объективно указывает на наличие или отсутствие воспаления, по его уровню также можно судить о степени выраженности воспалительного процесса. Кроме того, ФК является важным провоспалительным посредником в реакциях острого и хронического воспаления [12, 13]. В современных исследованиях показана его высокая чувствительность, специфичность и прогностическая ценность при воспалительных заболеваниях кишечника, у недоношенных детей при угрозе развития некротизирующего энтероколита, колоректальном раке, нестериоидной энтеропатии, алкогольной энтеропатии, хроническом панкреатите и циррозе печени [14–18].

В литературе имеются единичные сообщения о результатах определения ФК у больных с целиакией, причем полученные данные отличаются значительным разнообразием показателей [19, 20]. В частности, Massimo Montalto и соавт. [21] не установили взаимосвязи между его значениями у пациентов с целиакией и контрольной группой. Авторы утверждают, что ФК не коррелирует с серьезностью клинических симптомов, степенью нейтрофильной инфильтрации или гистопатологическим повреждением. Ertekin V. и соавт. [22] утверждают, что у детей с целиакией повышение ФК связано с тяжестью гистопатологических изменений и чувствительностью к безглютеновой диете (БГД). Таким образом, к настоящему времени нет единых подходов о значении ФК при целиакии у детей.

Цель исследования: определение значимости ФК как предиктора неблагоприятного клинического течения и маркера нарушения проницаемости тонкого кишечника при целиакии у детей.

## Материалы и методы

Проведено одномоментное исследование. С января 2018 г. по июнь 2019 г. проведено обследование пациентов с целиакией, госпитализированных в отделение гастроэнтерологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии МЗ РУз (Ташкент). Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей аналогичного возраста. Несмотря на временной промежуток, полученные результаты остаются релевантными и отражают ключевые тенденции, сохраняющие актуальность в настоящее время.

Критерии включения:

- дети в возрасте 1–17 лет с целиакией и здоровые дети соответствующего возраста (возраст обследованных детей находился в диапазоне, для которого уровни ФК считаются стабильными и не зависят от возрастных физиологических колебаний);
- возможность проспективного наблюдения за пациентами (контроль состояния и приверженность диете детей с ранее установленным диагнозом).

Критерии невключения:

- наличие инфекционных и паразитарных заболеваний (лямблиоз, амебиаз);
- наличие воспалительных заболеваний кишечника (язвенный колит, болезнь Крона);
- наличие синдрома раздраженной кишки.

Диагноз «целиакия» устанавливали во время первой госпитализации детей на основании определения антител к тканевой трансглутаминазе IgA и общего IgA, генетических исследований: HLA DQ2 и/или DQ8, биопсии залуковичного отдела тонкой кишки [1]. Информацию о группе здоровья контрольной группы (здоровые дети) подтверждали на основании сведений истории развития ребенка.

## Лабораторные исследования

Измерение уровня ФК проводилось с использованием набора Human Fecal Calprotectin производства фирмы HycultBiotech (Нидерланды) для количественного определения в образцах кала. Метод — твердофазный иммуноферментный анализ (одностадийный «сэндвич»-вариант). Образцы кала после предварительной обработки специальным экстракционным буфером замораживались и хранились при температуре  $-200^{\circ}\text{C}$ . При постановке анализа биотинилированные антитела захвата и конъюгированные с пероксидазой хрена меченные антитела будут связываться с кальпротектином, присутствующим в смеси стандарта и образца. Биотинилированные антитела захвата связываются с слунками, покрытыми стрептавидином, в комплексе со стандартом или образцами и конъюгированными с пероксидазой хрена мечеными антителами. Конъюгированное с пероксидазой хрена меченое антитело будет реагировать с субстратом, тетраметилбензидином (ТМБ). Ферментативную реакцию останавливают добавлением щавелевой кислоты. Поглощение при длине волны 450 нм измеряется спектрофотометром. Стандартная кривая получается путем построения оптической плотности (линейной) по сравнению с соответствующими концентрациями стандартов кальпротектина (log). Концентрация кальпротектина образцов и контролей, которые запускаются одновременно со стандартами, может быть определена по стандартной кривой.

Оценку состояния кишечного барьера проводили с использованием неинвазивного способа определения проницаемости кишечной стенки (по методу В.И. Петрова, В.В. Новочадова, И.В. Смоленова, Н.В. Дегтевой, 2003 г.). Для осуществления данного метода перорально вводилась пациенту эквимолярная смесь (по 0,025 М/л) лактулозы и маннита из расчета 5 мл/кг массы. Затем в течение 3 часов осуществляли сбор мочи. Дальнейшее проведение методики осуществляли в биохимической лаборатории РСНПМЦ педиатрии. Для определения содержания восстанавливающих сахаров (до 90% из которых в условиях проводимой нагрузочной пробы составляет лактулоза) к 2 мл мочи прибавляли 1 мл 2н. раствора NaOH и 1 мл 0,3% водного раствора 2,3,5-трифенилтетразолия. Оставляли на 5 минут при комнатной температуре. Появляющуюся розовую окраску закрепляли прибавлением 1 мл 2M рас-

твора уксусной кислоты (проба Л). Для определения содержания полиспиртов (подавляющую часть которых в условиях проводимой нагрузочной пробы составляет маннит) параллельно в другой пробирке (проба М) к 2 мл мочи прибавляли 0,1 мл 0,03M раствора метапериодата натрия, оставляли на 5 минут, а затем проводили реакцию, как с пробой Л. Обе пробы спектрофотометрировали против разбавленной физиологическим раствором (1 : 1) мочи при длине волны 485 нм на спектрофотометре UltrospecII (LKB BIOCHROM).

Расчет соотношения осуществлялся по формуле:

$$K = \frac{M - L}{L},$$

где K — показатель проницаемости, M — оптическая плотность маннита, L — оптическая плотность лактулозы.

Проведение исследования было запланировано в рамках выполнения прикладного научного проекта при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан «Разработка дифференцированных методов лечения синдрома мальабсорбции у детей на основе оценки состояния проницаемости кишечного барьера». Шифр: ПЗ-20170925127. Информированное добровольное согласие родители/законные представители не подписывали. Исследование являлось добровольным и анонимным, о чем участникам исследования сообщали предварительно.

## Статистическая обработка

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium 5 по программам, разработанным в пакете Excel с использованием библиотеки статистических функций с вычислением среднеарифметической ( $M$ ), среднего квадратичного отклонения ( $\sigma$ ), стандартной ошибки ( $m$ ), относительных величин (частота, %), критерий Стьюдента ( $t$ ) с вычислением вероятности ошибки ( $p$ ). Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . При этом придерживались существующих указаний по статистической обработке данных клинических и лабораторных исследований. Корреляция проводилась по методу Пирсона.

## Результаты

### Участники исследования

Было обследовано 42 ребенка с целиакией, из них 28 — с впервые выявленным, 14 — с ранее установленным диагнозом, соблюдавших БГД, и 20 практически здоровых детей аналогичного возраста, которые составили контрольную группу. Средний возраст больных в первой группе составил  $6,1 \pm 1,2$  года, во второй группе —  $6,2 \pm 1,5$  года, в контрольной группе —  $6,1 \pm 3,8$  года. Среди пациентов с целиакией преоб-

ладали девочки. Соотношение мальчики/девочки в группе пациентов с впервые выявленной целиакией было 8/20, среди детей на БГД — 4/10, в контрольной группе — 5/15.

Селективный дефицит IgA установлен у 3 детей, которым в дальнейшем проводили генетическое исследование HLA II класса.

Среди детей, диагноз которым был установлен впервые, классические признаки заболевания присутствовали у 21 (75,0%), атипичное течение определяли у 7 (25,0%) детей. Клиническая картина у пациентов с классическими симптомами заболевания проявлялась диареей, выраженным метеоризмом и нутритивной недостаточностью, пациенты с отставанием в росте и рефрактерной анемией без явных диспепсических проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта были отнесены в группу детей с атипичным течением целиакии. Следует отметить, практически все дети были с поздно установленным диагнозом. Так, если при классической форме заболевания возраст манифестации заболевания составил  $30,7 \pm 5,5$  мес., то возраст установления диагноза был  $71,1 \pm 11,2$  мес. Хуже ситуация была у детей с атипичной формой заболевания. Возраст первых проявлений заболевания (анемия, отставание в росте) составил  $37,9 \pm 12,7$  мес., диагноз «целиакия» был установлен в  $95,0 \pm 20,0$  мес.

Снижение массо-ростового индекса было характерно для детей с классической формой заболевания, из которых у 6 детей имела место среднетяжелая и в 2 случаях — тяжелая белково-энергетическая недостаточность, при атипичной форме заболевания 4 пациента имели нормальные показатели индекса массы к росту, остальные трое детей — среднетяжелую форму белково-энергетической недостаточности.

Следует отметить, что в обеих группах отмечены высокие показатели антител к тканевой трансглутаминазе, многократно превышающие показатели здоровых детей, за исключением 3 пациентов с селективным дефицитом IgA (при классической форме уровень тканевой трансглутаминазы IgA был  $187,2 \pm 17,9$  Е/мл, при атипичной —  $183,4 \pm 31,2$  Е/мл). Морфологическая картина характеризовалась преимущественно деструктивными (46,4%), атрофическими (25,0%) и гиперпластическими изменениями (21,4%).

Исследования ФК продемонстрировали повышение его значений у детей с впервые установленным

диагнозом примерно в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой, причем не отмечено разницы между группами пациентов с типичной и атипичной целиакией (табл.).

Как видно из таблицы, отмечается тенденция к повышению показателей ФК в обеих группах пациентов по сравнению с контрольной группой, однако статистически незначимая.

Пациенты с ранее диагностированной целиакией, находившиеся на БГД не менее года, были распределены на две группы, из них 6 детей имели эффект от БГД и 8 пациентов наблюдались с рефрактерным течением заболевания (приверженность диете подтверждалась отрицательным результатом повторного анализа на тканевую трансглутаминазу IgA), характеризующиеся постоянством симптомов и признаков мальабсорбции, связанных с атрофией ворсинок, у пациентов, которые придерживаются строгой безглютеновой диеты в течение более 12 месяцев [19–21].

Исследование показало, что в группе детей с рефрактерным течением заболевания показатели ФК были значительно выше, чем в группе до лечения и в контрольной группе:  $77,9 \pm 24$  мкг/г, тогда как в группе детей с длительной ремиссией заболевания этот показатель соответствовал значениям детей с впервые установленным диагнозом ( $39,8 \pm 10,2$  мкг/г,  $p < 0,05$ ).

В зависимости от состояния проницаемости тонкой кишки пациенты были разделены на три группы: первично установленная целиакия (28 детей), дети, находящиеся на строгой БГД с регрессией клинических признаков (6 детей), и с рефрактерным течением заболевания (8 детей) (рис.).

Результаты проведения теста с маннитом и лактулозой показали, что во всех трех группах отмечалось повышение проницаемости кишечной стенки по сравнению с контрольной группой из здоровых детей ( $0,3 \pm 0,02$  опт. ед.,  $p < 0,05$ ), наиболее заметное при впервые установленной целиакии ( $-0,1 \pm 0,05$  опт. ед.). Соотношение маннита и лактулозы в также было значительно снижено при рефрактерной целиакии  $0,05 \pm 0,004$  опт. ед., что подтверждает нарушение целостности кишечного барьера. У детей на фоне БГД значение Л/М сдвинулось ближе к норме  $0,14 \pm 0,001$  опт. ед., но все же не достигло значений контрольной группы.

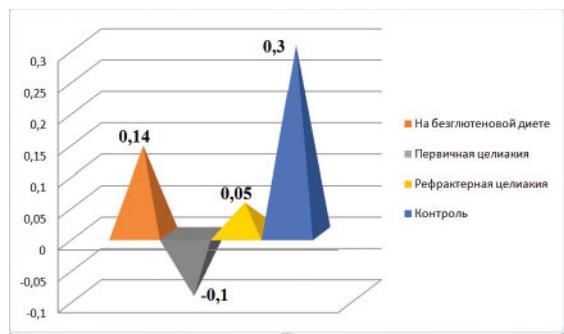
## Таблица.

Показатели фекального кальпротектина у детей с впервые выявленной целиакией

### Table.

Fecal calprotectin values in newly diagnosed celiac patients

	Количество, <i>n</i>	Пол (мальчики/девочки)	Средний возраст, лет	Среднее значение ФК, мкг/г	<i>p</i>
Первичные пациенты	28	8/20	$6,09 \pm 1,2$	$36,6 \pm 10,2$	<0,05
Классическая форма	21	4/17	$6,48 \pm 1,5$	$35,4 \pm 13,09$	<0,05
Атипичная форма	7	4/3	$8,2 \pm 2,1$	$37,8 \pm 12,6$	<0,05
Контрольная группа	20	5/15	$6,1 \pm 3,8$	$20,9 \pm 8,7$	0,05



### Рисунок.

Показатели проницаемости кишечной стенки у детей с целиакией (опт. ед.)

### Figure.

Intestinal permeability values in CeD patients (optical units)

Корреляционный анализ продемонстрировал прямую взаимосвязь между значениями ФК и проницаемостью тонкой кишки при рефрактерной целиакии ( $0,96, p < 0,05$ ), в этой же группе детей выявлена положительная корреляция между дефицитом роста ( $0,48, p < 0,05$ ) и отрицательная связь с показателями гемоглобина ( $-0,39, p < 0,05$ ).

### Обсуждение

Выявлено повышение уровня ФК у пациентов с впервые установленным диагнозом по сравнению с контрольной группой. В группе детей с рефрактерным течением заболевания показатели ФК были значительно выше, чем в группе до лечения и в контрольной группе. Результаты оценки состояния кишечно-го барьера показали, что у пациентов с целиакией отмечалось повышение проницаемости кишечной стенки по сравнению с контрольной группой из здоровых детей, наиболее заметное — при впервые установленной целиакии. Корреляционный анализ продемонстрировал прямую взаимосвязь между значениями ФК и проницаемостью тонкой кишки при рефрактерной целиакии.

ФК выделяется активированными нейтрофилами при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (язвенный колит, болезнь Крона). Было продемонстрировано, что его концентрация тесно связана с выраженнойностью воспаления в слизистой кишечника при данных заболеваниях [24]. В наших исследованиях установлено, что концентрация ФК у детей с впервые установленным диагнозом была сравнительно выше по сравнению с контрольной группой, но превышение было незначительное и показатели находились в пределах референсных значений. Также не было обнаружено различий в показателях ФК при различных фенотипах заболевания.

Carroccio и соавт. описывают повышение концентрации ФК у пациентов с целиакией (более 50 мкг/г) у 5 из 10 взрослых и 6 из 13 детей [25]. В другом исследовании было установлено, что дети с целиакией имели значительно более высокие значения ФК по сравнению с контролем, которые приближались

к нормальным значениям через 4 недели БГД [26]. В отличие от результатов вышеупомянутых исследований, Montalto и соавт. [27] не обнаружили статистически значимую разницу между взрослыми пациентами с целиакией и контрольной группой и не установили корреляции между концентрацией ФК и гистологической тяжестью поражения. Тогда как C.R. Berni и соавт. предложили использовать ФК в качестве маркера соблюдения диеты в сочетании с другими тестами [26].

Данные, подтверждающие роль ФК в диагностике и наблюдении пациентов с целиакией, были представлены турецкой исследовательской группой под руководством Necati Balamtekin и соавт. [20]. В их работе среднее значение ФК у пациентов с недавно диагностированной целиакией составило 117,2 мкг/г, что значительно превышало показатели здоровых детей (9,6 мкг/г). Причем пациенты с типичными желудочно-кишечными симптомами заболевания имели более высокий уровень ФК по сравнению с пациентами с внекишечными симптомами, что не совпадает с полученными в настоящем исследовании данными. В динамике наблюдения после назначения БГД исследователи отметили статистически значимое снижение уровня ФК до среднего значения 4,2 мкг/г, что совпадало по времени с нормализацией IgA-антител к эндомизию. Схожие результаты были получены в исследовании Ertekin и соавт. [22]: исходные уровни ФК у детей с впервые диагностированной целиакией составляли 13,4 мкг/г, а через год терапии БГД они снизились до 4,6 мкг/г, что сопоставимо с контрольной группой здоровых детей (4,3 мкг/г).

Однако данные польской группы оказались противоположными: исследователям не удалось установить достоверную связь между концентрацией ФК, клинической формой целиакии (классическая, неклассическая, бессимптомная) и выраженностью гистологических изменений в тонкой кишке [21]. Вследствие отсутствия статистически значимой корреляции авторы сделали вывод о низкой диагностической ценности ФК в данном контексте. Этот вывод был дополнительно подтвержден результатами итальянского исследования у взрослых пациентов [19].

Умеренно повышенный ФК у больных с целиакией объясняют ложным повышением из-за незначительного воспаления слизистой оболочки прямой кишки вследствие нарушения всасывания питательных веществ или прохождения остаточных антигенных фрагментов глиадина через ободочную кишку и воспаления прямой кишки [27–28]. O. Biskou и соавт. [29] у взрослых пациентов с целиакией не выявили никаких существенных различий в средней концентрации ФК между леченой и нелеченой целиакией. У детей с рефрактерной целиакией медиана ФК была значительно выше, чем в контрольной группе и у детей с классическим течением болезни. Вместе с тем ни у одного из этих детей не было высоких показа-

телей ФК (100 мкг/г), что было получено и в нашем исследовании.

Тем не менее, учитывая неоднозначность полученных данных ФК, нельзя окончательно исключить ФК как потенциальный маркер активности воспаления при целиакии. Выявленные уровни ФК можно интерпретировать как субклинический маркер низкоинтенсивного воспаления и нарушения кишечного барьера, характерного для рефрактерных и хронических форм целиакии. Необходимы дальнейшие проспективные исследования, которые позволят более точно определить роль ФК в диагностике и мониторинге заболевания.

Интересно, что даже в тех исследованиях, где отмечалось достоверное повышение уровня ФК у пациентов с активной целиакией, средние значения зачастую не превышали общепринятый диагностический порог (< 50 мкг/г), что ограничивает использование данного маркера в рутинной клинической практике. В то же время более поздние ретроспективные наблюдения показали, что уровень ФК > 50 мкг/г чаще регистрируется у пациентов с осложненной целиакией и нецелиакийными энтеропатиями, чем при неосложненной форме [19].

Полученные результаты подчеркивают необходимость проведения дальнейших проспективных исследований, в которых будет учитываться исходная выраженность нейтрофильной инфильтрации, а также иные факторы, потенциально влияющие на исходы. Такой подход позволит более точно определить диагностическую и прогностическую значимость ФК при целиакии.

### Ограничения исследования

Возможное наличие информационных ошибок. Небольшое количество больных. Существует вероятность ненадежного воспроизведения материала информации о приверженности диете и наличия

ложноотрицательных результатов при повторном анализе антител к тканевой трансглутаминазе. Не проводилось иммуногистохимическое типирование для уточнения типа рефрактерной целиакии и исключения возможного поступления скрытого глютена.

### Заключение

Выбор ФК как биомаркера при целиакии требует дополнительного методологического обоснования. В представленном исследовании ФК был выбран как универсальный маркер нейтрофильного воспаления, отражающий состояние слизистой кишечника по всей длине желудочно-кишечного тракта, включая как тонкий, так и толстый кишечник. В нашем исследовании мы стремились не только зафиксировать повышение ФК, но и установить взаимосвязь между его уровнем и нарушением кишечной проницаемости как возможным отражением системного воспалительного ответа. Таким образом, выбор кальпротектина опирался на гипотезу, что у детей с рефрактерной целиакией активация нейтрофильного звена и повреждение барьерной функции могут быть более выражены, чем при первичной форме заболевания. Этот подход согласуется с современными патофизиологическими представлениями о целиакии как заболевании, включающем и иммунное, и воспалительное звено повреждения кишечного барьера. Концентрация ФК была недостоверно повышена по сравнению с контролем у детей с впервые установленной целиакией и независимо от варианта течения заболевания. У детей с рефрактерным течением заболевания показатели ФК превышали значения здоровых детей в 3,8 раза, и в 1,8 раза были выше значений пациентов с первично диагностированной целиакией. Выявлена высокая корреляционная связь между повышенными значениями ФК и проницаемостью кишечника у детей с рефрактерным течением заболевания.

### Вклад авторов / Author contribution

С.И. Геллер — проведение исследования, написание текста статьи.

А.Т. Камилова — идея, подготовка текста статьи, координация работы авторской группы, утверждение окончательного варианта статьи.

З.Е. Умарназарова, К.Ш. Усманова — проведение исследования, редактирование статьи.

Svetlana I. Geller — conceptualization, investigation, writing (the original draft, reviewing and editing).

Altinoy T. Kamilova — conceptualization, writing (the original draft), coordination of the authors, approval of the final version.

Zulkhumar E. Umarnazarova, Kamola Sh. Usmanova — investigation, writing (reviewing and editing).

### Литература

1. Аверкина Н.А., Баранов А.А., Бельмер С.В., Бореава Т.Т., Боровик Т.Э., Бушуева Т.В. и соавт. «Целиакия-2025»: проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению целиакии у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(4):495–522. doi: 10.15690/pf.v22i4.2941.
2. Камилова А.Т., Азимова Н.Д., Захарова И.Н. Глютен-ассоциированные заболевания: обзор литературы. Часть 1. *Педиатрия (Consilium Medicum)*. 2023;3:173–178. doi: 10.26442/26586630.2023.3.202389.
3. Dube C., Rostom A., Sy R., Cranney A., Saloojee N., Garrity C., et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128:57–67. doi: 10.1053/j.gastro.2004.10.007.
4. Caio G., Volta U., Sapone A., Leffler D.A., De Giorgio R., Catassi C., et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019;17:142. doi: 10.1186/s12916-019-1380-z.
5. Камилова А.Т., Умарназарова З.Э., Абдуллаева Д.А., и др. Частота и структура глютензависимых

заболеваний у пациентов детского гастроэнтерологического профиля в Узбекистане: когортное проспективное исследование. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2024;103(4):100–109. doi: 10.24110/0031-403X-2024-103-4-100-109.

- Wu J., Xia B., von Blomberg B.M.E., Zhao C., Yang X.W., Crusius J.B.A., et al. Coeliac disease: emerging in China? *Gut.* 2010;59(3):418–419. doi: 10.1136/gut.2009.180323.
- Singh P., Arora S., Singh A., Strand T.A., Makharia G.K. Prevalence of celiac disease in Asia: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(6):1095–1101. doi: 10.1111/jgh.13270.
- Kamilova A.T., Azizova G.K., Poddighe D., et al. Celiac disease in Uzbek children: insights into disease prevalence and clinical characteristics in symptomatic pediatric patients. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(19):3066. doi: 10.3390/diagnostics13193066.
- Татьянина О.Ф., Потапов А.С., Намазова Л.С. и др. Фекальный кальпротектин — маркер кишечного воспаления при заболеваниях кишечника у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2008;5(3):13–19.
- Carroccio A., Iacono G., Cottone M. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. *Clin Chem.* 2003;49:861–867. doi: 10.1373/49.6.861.
- Kamilova A.T., Azizova G.K., Umarnazarova Z.E., Abdullaeva D.A., Geller S.I. The activity of antimicrobial peptides in pediatric celiac disease. *Front Pediatr.* 2022;10:873793. doi: 10.3389/fped.2022.873793.
- Nakatani Y.Y., Mikami M. Calprotectin (S100A8/S100A9), an inflammatory protein complex from neutrophils with a broad apoptosis-inducing activity. *Biol Pharm Bull.* 2003;26(6):753–760. doi: 10.1248/bpb.26.753.
- Stříž I., Trebichavský I. Calprotectin — pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation. *Physiol Res.* 2004;53(3):245–253.
- Weh J. Discriminatory potential of C-reactive protein, cytokines, and fecal markers in infectious gastroenteritis in adults. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;77(1):79–84. doi: 10.1016/j.diagnmicrobio.2013.06.018.
- Хасанова С.С., Камилова А.Т. Прогностическое значение фекального кальпротектина у недоношенных с гестационным сроком при рождении менее 32 недель. *Современная педиатрия.* 2019;(1):26–29.
- Damms A., Bischoff S.C. Validation and clinical significance of a new calprotectin rapid test for the diagnosis of gastrointestinal diseases. *Int J Colorectal Dis.* 2008;23:985–992. doi: 10.1007/s00384-008-0502-6.
- Jacob M., Foster R., Sigthorsson G., et al. Role of bile in pathogenesis of indomethacin-induced enteropathy. *Arch Toxicol.* 2007;81:291–298. doi: 10.1007/s00204-006-0134-0.
- Yagmur E., Schnyder B., Scholten D., et al. Elevated concentrations of fecal calprotectin in patients with liver cirrhosis. *Dtsch Med Wochenschr.* 2006;113:1930–1934. doi: 10.1055/s-2006-951723.
- Capone P., Rispo A., Imperatore N., Caporaso N., Tortora R. Fecal calprotectin in celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(2):611–612. doi: 10.3748/wjg.v20.12.611.
- Balamtekin N., Demir H., Baysoy G., Uslu B., Orhan D., Akçören G., et al. Fecal calprotectin concentration is increased in children with celiac disease: relation with histopathological findings. *Turk J Gastroenterol.* 2012;23(5):503–508. doi: 10.4318/tjg.2012.0366.
- Montalto M., Santoro L., Curigliano V., D’Onofrio F., Cammarota G., Panunzi S., et al. Faecal calprotectin concentrations in untreated celiac patients. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42(8):957–961. doi: 10.1080/00365520601173632.
- Ertekin V., Selimoglu M.A., Turgut A., Bakan N. Fecal calprotectin concentrations in children with celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44:544–546. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181cadbc0.
- Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I., et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(1):141–156. doi: 10.1097/MPG.0000000000002497.
- Shitrit A.B., Braverman D., Stankiewics H., et al. Fecal calprotectin as a predictor of abnormal colonic histology. *Dis Colon Rectum.* 2007;50:2188–2193. doi: 10.1007/s10350-007-9058-y.
- Carroccio A., Iacono G., Cottone M., et al. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. *Clin Chem.* 2003;49:861–867. doi: 10.1373/49.6.861.
- Berni C.R., Rapacciuolo L., Romano M.T., et al. Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practice. *Dig Liver Dis.* 2004;36:467–70. doi: 10.1016/j.dld.2004.01.014.
- Ensari A., Marsh M.N., Loft D.E., et al. Morphometric analysis of intestinal mucosa. Quantitative histological and immunocytochemical studies of rectal mucosae in gluten sensitivity. *Gut.* 1993;34:1225–1229. doi: 10.1136/gut.34.9.1225.
- Ensari A., Marsh M.N., Shethah M., Lobley M., Unsworth D.J., et al. Diagnosing coeliac disease by rectal gluten challenge: a prospective study based on immunopathology, computerized image analysis and logistic regression analysis. *Clin Sci (Lond).* 2001;101:199–207. doi: 10.1042/cs1010199.
- Biskou O., Gardner-Medwin J., Mackinder M., Bertz M., et al. Calprotectin in treated and untreated children with coeliac disease and juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63:112–115. doi: 10.1097/MPG.0000000000001034.

## References

1. Averkina N.A., Baranov A.A., Bel'mer S.V., Borayeva T.T., Borovik T.A., Bushueva T.V., et al. "Celiac Disease-2025": Project of Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children. *Pediatric pharmacology*. 2025;22(4):495–522. (In Russ.). doi: 10.15690/pf.v22i4.2941.
2. Kamilova A.T., Azimova N.D., Zakharova I.N. Gluten-related disorders: literature review. Part 1. *Pediatriya (Consilium Medicum)*. 2023;3:173–178. (In Russ.). doi: 10.26442/26586630.2023.3.202389.
3. Dube C., Rostom A., Sy R., Cranney A., Saloojee N., Garrity C., et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128:57–67. doi: 10.1053/j.gastro.2004.10.007.
4. Caio G., Volta U., Sapone A., Leffler D.A., De Giorgio R., Catassi C., et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019;17:142. doi: 10.1186/s12916-019-1380-z.
5. Kamilova A.T., Umarnazarova Z.E., Abdullaeva D.A., et al. Frequency and structure of gluten-dependent diseases among pediatric gastroenterology patients in Uzbekistan: a cohort prospective study. *Pediatriya im GN Speranskogo*. 2024;103(4):100–109. (In Russ.). doi: 10.24110/0031-403X-2024-103-4-100-109.
6. Wu J., Xia B., von Blomberg B.M.E., Zhao C., Yang X.W., Crusius J.B.A., et al. Coeliac disease: emerging in China? *Gut*. 2010;59(3):418–419. doi: 10.1136/gut.2009.180323.
7. Singh P., Arora S., Singh A., Strand T.A., Makharria G.K. Prevalence of celiac disease in Asia: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(6):1095–1101. doi: 10.1111/jgh.13270.
8. Kamilova A.T., Azizova G.K., Poddighe D., et al. Celiac disease in Uzbek children: insights into disease prevalence and clinical characteristics in symptomatic pediatric patients. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(19):3066. doi: 10.3390/diagnostics13193066.
9. Tat'yanina O.F., Potapov A.S., Namazova L.S., et al. Fecal calprotectin as a marker of intestinal inflammation in children. *Pediatriceskaya farmakologiya*. (In Russ.). 2008;5(3):13–19. (In Russ.).
10. Carroccio A., Iacono G., Cottone M. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. *Clin Chem*. 2003;49:861–867. doi: 10.1373/49.6.861.
11. Kamilova A.T., Azizova G.K., Umarnazarova Z.E., Abdullaeva D.A., Geller S.I. The activity of antimicrobial peptides in pediatric celiac disease. *Front Pediatr*. 2022;10:873793. doi: 10.3389/fped.2022.873793.
12. Nakatani Y.Y., Mikami M. Calprotectin (S100A8/S100A9), an inflammatory protein complex from neutrophils with a broad apoptosis-inducing activity. *Biol Pharm Bull*. 2003;26(6):753–760. doi: 10.1248/bpb.26.753.
13. Stříž I., Trebichavský I. Calprotectin — pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation. *Physiol Res*. 2004;53(3):245–253.
14. Weh J. Discriminatory potential of C-reactive protein, cytokines, and fecal markers in infectious gastroenteritis in adults. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;77(1):79–84. doi: 10.1016/j.diagnmicrobio.2013.06.018.
15. Hasanova S.S., Kamilova A.T. Prognostic significance of fecal calprotectin in preterm infants born at less than 32 weeks of gestation. *Sovremennaya pediatriya*. 2019;1:26–29. (In Russ.).
16. Damms A., Bischoff S.C. Validation and clinical significance of a new calprotectin rapid test for the diagnosis of gastrointestinal diseases. *Int J Colorectal Dis*. 2008;23:985–992. doi: 10.1007/s00384-008-0502-6.
17. Jacob M., Foster R., Sigthorsson G., et al. Role of bile in pathogenesis of indomethacin-induced enteropathy. *Arch Toxicol*. 2007;81:291–298. doi: 10.1007/s00204-006-0134-0.
18. Yagmur E., Schnyder B., Scholten D., et al. Elevated concentrations of fecal calprotectin in patients with liver cirrhosis. *Dtsch Med Wochenschr*. 2006;131:1930–1934. doi: 10.1055/s-2006-951723.
19. Capone P., Rispo A., Imperatore N., Caporaso N., Tortora R.. Fecal calprotectin in celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(2):611–612. doi: 10.3748/wjg.v20.12.611.
20. Balamtekin N., Demir H., Baysoy G., Uslu B., Orhan D., Akçören G., et al. Fecal calprotectin concentration is increased in children with celiac disease: relation with histopathological findings. *Turk J Gastroenterol*. 2012;23(5):503–508. doi: 10.4318/tjg.2012.0366.
21. Montalto M., Santoro L., Curgliano V., D'Onofrio F., Cammarota G., Panunzi S., et al. Faecal calprotectin concentrations in untreated celiac patients. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(8):957–961. doi: 10.1080/00365520601173632.
22. Ertekin V., Selimoglu M.A., Turgut A., Bakan N. Faecal calprotectin concentrations in children with celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:544–546. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181cadbc0.
23. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I., et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(1):141–156. doi: 10.1097/MPG.0000000000002497.
24. Shitrit A.B., Braverman D., Stankiewics H., et al. Fecal calprotectin as a predictor of abnormal colonic histology. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:2188–2193. doi: 10.1007/s10350-007-9058-y.
25. Carroccio A., Iacono G., Cottone M., et al. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. *Clin Chem*. 2003;49:861–867. doi: 10.1373/49.6.861.
26. Berni C.R., Rapacciulo L., Romano M.T., et al. Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric

gastroenterology clinical practice. *Dig Liver Dis.* 2004;36:467–470. doi: 10.1016/j.dld.2004.01.014.

27. Ensari A., Marsh M.N., Loft D.E., et al. Morphometric analysis of intestinal mucosa. Quantitative histological and immunocytochemical studies of rectal mucosae in gluten sensitivity. *Gut.* 1993;34:1225–1229. doi: 10.1136/gut.34.9.1225.

28. Ensari A., Marsh M.N., Shethah M., Lobley M., Unsworth D.J., et al. Diagnosing coeliac disease by rectal gluten challenge: a prospective study based on immunopathology, computerized image analysis and logistic regression analysis. *Clin Sci (Lond).* 2001;101:199–207. doi: 10.1042/cs1010199.

29. Biskou O., Gardner-Medwin J., Mackinder M., Bertz M., et al. Calprotectin in treated and untreated children with coeliac disease and juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63:112–115. doi: 10.1097/MPG.0000000000001034.

Поступила 10.03.2025

Принята в печать: 14.04.2025

# Опыт применения препарата Трилекса у детей 6–18 лет при муковисцидозе

Е.И. Кондратьева<sup>1,2</sup>, А.Ю. Воронкова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (ул. Москворечье, д. 1, г. Москва, 115522, Россия)

<sup>2</sup> ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области» (Московская обл., г. Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24а, стр. 1, 115093, Россия)

## Резюме

На восстановление функции белка CFTR, кодирующего хлорный канал в клетках, способны влиять CFTR-модуляторы. Максимальный эффект показала трехкомпонентная терапия, содержащая элексакафтор, тезакафтор (корректоры) и ивакафтор (потенциатор). На территории Российской Федерации зарегистрировано два препарата с данной комбинацией — оригинальный препарат Трикафта® и генерический препарат Трилекса®.

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность терапии препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор у детей с муковисцидозом в двух возрастных группах при смене препарата в рамках одного МНН.

**Материалы и методы.** Проведен анализ Российского регистра (данные по таргетной терапии) пациентов с муковисцидозом с 01.01.2025 по 01.08.2025 г. Контроль показателей эффективности и безопасности проводили на старте терапии (последний день приема оригинального препарата) и затем через 30 и 90 дней приема генерического препарата. 151 пациент был разделен на 2 возрастные группы: 6–11 лет — 55 человек, 12–18 лет — 96 подростков. Группы были сопоставимы по основным показателям течения заболевания.

**Результаты.** Показано значимое увеличение роста, массы тела в обеих группах и ИМТ в группе 6–11 лет. В группе 12–18 вес и рост увеличились через 3 месяца терапии по сравнению со стартом и 1 месяц терапии (вес —  $p_{1-3} = 0,0127$ ,  $p_{2-3} = 0,007$ , рост —  $p_{1-3} = 0,001$ ,  $p_{2-3} = 0,016$ ). В группе 6–11 лет — вес  $p_{1-2} = 0,009$ ,  $p_{1-3} = 0,004$ ,  $p_{2-3} = 0,009$ , рост  $p_{1-2} = 0,010$ ,  $p_{1-3} = 0,000$ ,  $p_{2-3} = 0,002$ , ИМТ  $p_{1-3} = 0,030$ ,  $p_{2-3} = 0,036$ . Данные спирометрии, достигнутые при применении оригинального

препарата, оставались высокими и не менялись в течение 90 дней терапии генерическим препаратом. Проводимость пота через 1 месяц терапии увеличилась в группе подростков ( $p_{1-2} = 0,048$ ), но оставалась в пограничных значениях. Проводимость пота в группе 6–11 лет через 1 месяц терапии снизилась, но без статистически значимой разницы ( $p_{1-2} = 0,451$ ), оставаясь в пограничных значениях. В группе 12–18 лет отмечено снижение АСТ через 3 месяца терапии генерическим препаратом — АСТ ед/л старт/последний день приема оригинального препарата — 22,5 (16,8; 29,0), АСТ ед/л через 3 месяца приема генерического препарата — 21,0 (16,0; 26,0), ( $p_{1-3} = 0,005$ ). Отмечено снижение общего билирубина мкмоль/л через 3 месяца терапии — 12,25 (9,4; 17,4) по сравнению с показателями через 1 месяц терапии генерическим препаратом 11,0 (7,9; 16,7) ( $p_{2-3} = 0,017$ ). Все показатели находились в рамках референсных значений. Показатели АД не менялись. Количество нежелательных реакций было низким, купировались самостоятельно, не требовали снижения дозы, временной или полной отмены препарата.

**Заключение.** Исследование эффективности и безопасности терапии препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор у детей в двух возрастных группах при смене препарата в рамках одного МНН показало, что эффект, полученный ранее при применении оригинального препарата более 12 месяцев, сохраняется, частота нежелательных реакций при терапии воспроизведенным препаратом не превышает таковую при применении оригинального препарата. Исследования эффективности и безопасности терапии генерическим препаратом Трилекса® будут продолжены.

**Ключевые слова:** дженерик, корректор, муковисцидоз, нежелательные реакции, потенциатор, таргетная терапия, эффективность, функция внешнего дыхания

**Для цитирования:** Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю. Опыт применения препарата Трилекса у детей 6–18 лет при муковисцидозе. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2025;3(2):43–52. doi: 10.31146/2949-4664-apps-3-2-43-52

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, зав. кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; зам. директора по науке, руководитель центра наследственных заболеваний лёгких ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407> e-mail: [elenafpk@mail.ru](mailto:elenafpk@mail.ru)

Воронкова Анна Юрьевна, к.м.н., в.н.с. научно-клинического отдела муковисцидоза; ведущий научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний, врач-педиатр отделения муковисцидоза ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области». <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990> e-mail: [voronkova111@yandex.ru](mailto:voronkova111@yandex.ru)

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

### Источник финансирования

Статья написана на основании выполнения НИР «Разработка медицинской технологии прогнозирования и оценки эффективности и безопасности терапии CFTR модуляторами муковисцидоза» № госрегистрации: 123052200007-4.

### Благодарности

Авторы выражают благодарность всем участникам Регистра пациентов муковисцидоза РФ.

✉ Elena I. Kondratyeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Cystic Fibrosis Research and Clinical Department and Head of the Department of Respiratory Disease Genetics at the Institute of Higher and Continuing Professional Education at the Research Centre for Medical Genetics; Deputy Director for Research and Head of the Cystic Fibrosis Center at the Scientific Research Clinical Institute of Childhood. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407> e-mail: [elenafpk@mail.ru](mailto:elenafpk@mail.ru)

Anna Yu. Voronkova, Leading Researcher, Cystic Fibrosis Clinical Research Department, Medical Genetics Research Center, Leading Researcher, Department of Hereditary and Metabolic Diseases, Pediatrician, Cystic Fibrosis Department, Scientific Research Clinical Institute of Childhood. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990> e-mail: [voronkova111@yandex.ru](mailto:voronkova111@yandex.ru)

### Conflict of interests

The authors declare that they have no conflicts of interest.

### Funding source

The research was supported by the research project "Development of medical technology for predicting and evaluating the effectiveness and safety of therapy with CFTR modulators for cystic fibrosis", No. 123052200007-4.

### Acknowledgements

The authors express their gratitude to all participants of the Russian Cystic Fibrosis Patient Registry.

## ORIGINAL ARTICLES

# Application experience of the Trilexa drug in children aged 6–18 years with cystic fibrosis

Elena I. Kondratyeva<sup>1,2</sup>, Anna Yu. Voronkova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Research Centre for Medical Genetics (1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russia)

<sup>2</sup> Scientific Research Clinical Institute of Childhood (Moscow region, Mytishchi, Kominterna street, 24a, building 1, 115093, Russia)

### Abstract

CFTR modulators are capable of restoring the function of the CFTR protein, which encodes the chloride channel in cells. A triple therapy containing elexacaftor, tezacaftor (correctors), and ivacaftor (potentiator) has demonstrated the greatest effect. Two drugs containing this combination are registered in the Russian Federation: the original drug Trikafta® and the generic drug Trilexa®.

**Objective.** To evaluate the efficacy and safety of ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor and ivacaftor in children with cystic fibrosis in two age groups when switching drugs within the same INN.

**Materials and methods.** An analysis of the Russian registry (data on targeted therapy) of patients with cystic fibrosis from January 1, 2025, to August 1, 2025 was performed. The efficacy and safety indicators were monitored at the start of therapy (the last day of taking the original drug) and then after 30 and 90 days of taking the generic drug. The study involved 151 patients, who were divided into two age groups: 55 patients aged 6–11 years and 96 adolescent patients aged 12–18 years. The groups were comparable in terms of the key disease indicators.

**Results.** A significant increase in height and weight was demonstrated in both groups, as well as BMI in the 6–11 year group. In the 12–18 year group, weight and height increased after three months of therapy compared to the start and first month of therapy (weight —  $p_{1-2} = 0.0127$ ,  $p_{2-3} = 0.007$ , height —  $p_{1-2} = 0.001$ ,

$p_{2-3} = 0.016$ ). In the 6–11 year old group — weight  $p_{1-2} = 0.009$ ,  $p_{1-3} = 0.004$ ,  $p_{2-3} = 0.009$ , height  $p_{1-2} = 0.010$ ,  $p_{1-3} = 0.000$ ,  $p_{2-3} = 0.002$ , BMI  $p_{1-3} = 0.030$   $p_{2-3} = 0.036$ . Spirometry data achieved with the use of the original drug were high and remained unchanged during 90 days of therapy with the generic drug. Sweat conductivity after one month of therapy increased in the adolescent group ( $p_{1-2} = 0.048$ ), although remaining within the borderline values. Sweat conductivity in the 6–11 year group after one month of therapy decreased, although without a statistically significant difference ( $p_{1-2} = 0.451$ ), remaining within the borderline values. In the 12–18 year group, a decrease in AST was noted after three months of therapy with the generic drug: AST U/l start/last day of taking the original drug — 22.5 (16.8; 29.0), AST U/l after 3 months of taking the generic drug — 21.0 (16.0; 26.0), ( $p_{1-3} = 0.005$ ). A decrease in the total bilirubin ( $\mu$ mol/L) was noted after three months of therapy — 12.25 (9.4; 17.4) compared to the values after one month of therapy with the generic drug — 11.0 (7.9; 16.7), ( $p_{2-3} = 0.017$ ). All parameters were within the reference values. Blood pressure parameters remained unchanged. The incidence of adverse reactions was low, resolved spontaneously, and did not require a dose reduction, temporary or complete discontinuation of the drug.

**Conclusion.** The conducted study of the efficacy and safety of ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor and ivacaftor in children across two age groups after switching medications within the same INN showed that the effect previously obtained with the use of the original drug for more than 12 months is main-

tained, and the frequency of adverse reactions during therapy with the generic drug does not exceed that when using the original drug. Studies of the efficacy and safety of the generic drug Trilexa® will be continued.

**Keywords:** generic, corrector, cystic fibrosis, adverse reactions, potentiator, targeted therapy, efficacy, respiratory function

**For citation:** Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu. Application experience of the Trilexa drug in children aged 6–18 years with cystic fibrosis. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2025;3(2):43–52. doi: 10.31146/2949-4664-apps-3-2-43-52

## Введение

Муковисцидоз (МВ) — наиболее частое наследственное заболевание, приводящее к повреждению всех органов и систем с экзокринными железами (тип наследования — аутосомно-рецессивный), патогенные варианты возникают в гене трансмембранныго регулятора проводимости муковисцидоза (МВТР) [1]. С 2012 года в арсенале врачей и пациентов появились CFTR-модуляторы — препараты, являющиеся корректорами и потенциаторами функции хлорного канала [2, 3, 4].

Максимально эффективен в настоящее время трехкомпонентный препарат, представленный сочетанием двух корректоров (элексакафтор и тезакафтор) и потенциатором (ивакафтор). Препарат одобрен для детей от двух лет. Эффективен в отношении гомозигот F508del, компаунд-гетерозигот по F508del, компаунд-гетерозигот с одним из 271 патогенного варианта в гене CFTR [5]. В Российской Федерации пациенты с 2 до 19 лет с МВ обеспечиваются трехкомпонентной терапией «Фондом поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями «Круг добра».

В мире и в Российской Федерации в различных возрастных популяциях пациентов проведены многочисленные исследования эффективности и безопасности терапии ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор [6–13].

Переход на новый препарат в рамках одного международного непатентованного наименования (МНН) вызвал много возражений и эмоциональных реакций со стороны пациентского сообщества и представляет несомненный интерес для понимания сопоставимости препаратов в реальной клинической практике. Ранее согласно существующему положению о регистрации генерических препаратов были проведены клинические исследования биоэквивалентности с участием здоровых добровольцев после приема в постпрандиальных условиях однократной дозы фиксированной комбинации 75/50/100 мг ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и 150 мг ивакафтор исследуемого препарата Трилекса® от Tuteur S.A.C.I.F.I.A. по сравнению с 1 таблеткой, покрытой пленочной оболочкой, референтного препарата Кафтрио®/Калидеко® от Vertex Pharmaceuticals

(Ireland) Limited, содержащего такое же количество активных веществ [14].

В настоящее время недостаточно данных об эффективности и безопасности генерической формы МНН ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор (лекарственный препарат Трилекса®, Tuteur S.A.C.I.F.I.A., Буэнос-Айрес, Аргентина).

В России проведено полугодовое исследование у взрослых пациентов ( $n = 11$ ). Показаны положительные эффекты в отношении функции внешнего дыхания, респираторного синдрома (кашель, количество мокроты), улучшения толерантности к физическим нагрузкам, функции хлорного канала по данным потовой пробы, динамики ИМТ, веса. Показана хорошая переносимость препарата [15]. Настоящее исследование является первым по оценке эффективности и безопасности первого генерического препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор в детской практике.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность терапии препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор у детей с муковисцидозом в двух возрастных группах при смене препарата в рамках одного МНН.

## Материалы и методы

Изучена лекарственная форма в виде набора таблеток, покрытых пленочной оболочкой, ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор (37,5 мг + 25 мг + 50 мг и 75 мг; 75 мг + 50 мг + 100 мг и 150 мг по торговому наименованию (ТН) Трилекса® (Tuteur S.A.C.I.F.I.A., Буэнос-Айрес, Аргентина)).

Проведен анализ данных по таргетной терапии Российского регистра пациентов с муковисцидозом.

Дизайн исследования — наблюдательное нерандомизированное неконтролируемое продольное исследование с контрольными временными точками.

Обследован 151 пациент. Пациенты были разделены на 2 возрастные группы согласно категориям в инструкции к препарату: от  $\geq 6$  до  $< 12$  лет — 55 человек, 96 подростков от  $\geq 12$  до  $< 18$  лет.

Исследование проводили в первый день приема генерического препарата, точка старт соответствовала последнему дню приема оригинального препарата Трикафта®. Среднее время приема оригинального CFTR-модулятора в общей группе составило 18,4 мес.

Контроль проводился через 30 ( $\pm 14$ ) и 90 ( $\pm 14$ ) дней приема генерического препарата.

Пациенты проходили физикальный осмотр, измерялись параметры нутритивного статуса (масса, рост, индекс массы тела — ИМТ по Quetelet (масса (кг)/рост (см) и шкале WHO AnthroPlus (для детей старше 5 лет) (ВОЗ)), показатели респираторной функции — форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) [16], определялась функция хлорного канала — проводимость потовой жидкости на аппарате Nanoduct (Вескор, США), показатели безопасности: аланинаминотрансфераза (АЛТ ед/л), аспартатаминотрансфераза (АСТ ед/л), билирубин общий (мкмоль/л), уровень артериального давления (АД мм рт. ст.), осмотр офтальмолога — наличие караракты [4].

В таблице 1 показана общая характеристика групп по демографическим, диагностическим, генетическим показателям. Группы не имели отличий по полу, времени диагностики МВ, дебюта клинических проявлений, в том числе наличию мекониевого илеуса в анамнезе, по генотипу («тяжелый», «мягкий»).

Таблица 1.

Характеристика возрастных групп

Table 1.

Characteristics of age groups

Показатель	Всего, n = 151		6–11 лет, n = 55		12–18 лет, n = 96		p
	1	2	3				
Пол, n/%	м	ж	м	ж	м	ж	
	69/46	92/54	24/44	31/56	45/47	51/53	0,071
Средний возраст, лет	12,8 (11; 15,2)		10,5 (9,2; 11,4)		14,5 (13,1; 16,3)		$p_{2-3} < 0,001$
Возраст постановки диагноза, лет	0,2 (0,1; 0,5)		0,2 (0,1; 0,4)		0,2 (0,1; 0,55)		0,816
Мекониевый илеус, n/%	21/14%		5/9%		16/17%		0,187
Генотип, n/%							
нетF508del/ нетF508del	18/12		7		11/11		0,237
F508del/ нетF508del	92/61		37		55/57		
F508del/ F508del	40/27		10		30/31		
мягкий	35/24		13/25		22/24		
тяжелый	109/76		39/75		70/76		0,884

Критерии включения: диагноз МВ, установленный согласно клиническим рекомендациям «Кистозный фиброз (муковисцидоз) (2021); возраст 6–18 лет; не менее 12 месяцев применения оригинального препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор, а затем 90 дней применения генерического препарата; подписанное законными предста-

вителями или подростками старше 15 лет добровольное информированное согласие.

Частота нежелательных реакций (НР) оценивалась на протяжении всего исследования. Во всех случаях серьезных НР критерием серьезности было указано «клинически значимое событие», по степени достоверности причинно-следственной связи «лекарственный препарат-НР» как «вероятная» у всех пациентов.

Этическая экспертиза. Документы исследования, включая форму информированного согласия на участие в исследовании и сбор информации медицинского характера, были одобрены Этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России 19.04.21 г. (председатель — проф. Л.Ф. Курило).

## Методы статистического анализа данных

Статистический анализ проводили с использованием программ IBM SPSS Statistics v.26 (IBM, США). Медиану (Me) и квартили (Q1; Q3) оценивали при распределении, отличном от нормального. Нормальность распределения определяли по критерию Колмогорова — Смирнова. Связанные совокупности (анализ «до — после») оценивались с применением критерия Уилкоксона (распределение отличное от нормального). Качественные признаки указывались в абсолютных значениях с указанием долей (%). Анализ номинальных данных проводили с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона, сравнение связанных совокупностей — тестом МакНемара. Значимость оценивали по  $p < 0,05$ .

## Результаты

Показатели функции внешнего дыхания представлены в таблице 2, дети в возрасте 6–11 лет имели лучшие показатели ФЖЕЛ ( $p_{2-3} = 0,049$ ), по показателю ОФВ<sub>1</sub> отличий не выявлено. Показатели микробиоты нижних дыхательных путей не отличалась в обеих группах.

Не выявлено отличий по частоте и характеру осложнений (табл. 3).

Дети получали базовую терапию в одинаковом объеме. Только ингаляции маннитола чаще получали подростки (табл. 4).

Отмечено достоверно значимое увеличение роста, массы тела и ИМТ в группе подростков. Показатели функции внешнего дыхания оставались высокими и не менялись. Показатели АД также не менялись. Проводимость пота через 1 месяц терапии увеличилась ( $p_{1-2} = 0,048$ ), но оставалась в граничных значениях. Отмечено снижение АЛТ, некоторое увеличение общего билирубина через 1 месяц с последующим снижением. Все показатели находились в рамках референсных значений (табл. 5).

Аналогично группе подростков в группе детей 6–11 лет установлено значимое увеличение роста, массы

Таблица 2.

Характеристика функции внешнего дыхания и микробиологического статуса респираторного тракта в возрастных группах\*

Table 2.

Characteristics of the external respiratory function and microbiological status of the respiratory tract in age groups\*

Группы	Всего		6–11 лет	12–18 лет	<i>p</i>
	1	2	3		
Функция внешнего дыхания					
<i>n</i>	137	42	94		
ОФВ <sub>1</sub> , % должн	102,00 (85,5; 113,0)	104,00 (89,0; 118,0)	99,50 (84,8; 111,0)	0,190	
ФЖЕЛ % должн	99,00 (91,0; 108,0)	102,00 (92,0; 112,0)	98,00 (89,0; 105,0)	<i>p</i> <sub>2-3</sub> = 0,049	
Частота встречаемости микрофлоры респираторного тракта					
<i>n</i>	137	50	87		
MSSA	108/79	41/82	67/77	0,491	
MRSA	5/4	2/4	3/3	0,868	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	52/38	16/32	36/41	0,276	
<i>Burkholderia cepacia complex</i>	1/1	1/2	0/0	0,188	
<i>Achromobacter species</i>	8/6	3/6	5/6	0,952	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4/3	1/2	3/3	0,620	
<i>E. coli</i>	3/2	2/4	1/1	0,272	

Примечание.

\* — указано количество пациентов, которым проведены данные исследования.

MSSA — methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* — метициллин чувствительный золотистый стафилококк.

MRSA — methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* — метициллин резистентный золотистый стафилококк.

Note.

\* — the number of patients who underwent these studies.

MSSA — methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*.

MRSA — methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

тела и ИМТ. Показатели функции внешнего дыхания не менялись и были высокими. Не зарегистрировано изменений показателей АД. Проводимость пота через 1 месяц терапии снизилась, но без статистически значимой разницы ( $p_{1-2} = 0,451$ ), оставаясь в пограничных значениях. Все биохимические показатели находились в рамках референтных значений и не менялись (табл. 6).

У большинства пациентов НР отсутствовали (табл. 7). 4 пациента (3 — старше 12 лет) жаловались на боли в животе. На старте терапии жалобы на диарею отмечались у 4 пациентов (3 — старше 12 лет). Один из этих детей отмечал диарею и через 3 мес. терапии. Два пациента наблюдались с катаректой, сформированной после старта терапии оригинальным препаратом. 10 пациентов (6 подростков старше 12 лет) жаловались на головную боль на старте терапии, на фоне приема генерического препарата количество пациентов с головной болью сократилось до 3 человек через 3 месяца терапии. Наружение сна отмечалось у двух пациентов на старте те-

Таблица 3.

Характеристика осложнений в возрастных группах\*, *n*/%

Table 3.

Characteristics of complications in age groups, *n*/%

Осложнения	Всего			<i>p</i>
	Группы	1	2	
<i>n</i>	137	50	87	
АБЛА**	1/1	1/2	0/0	0,186
МЗСД***	5/4	0/0	5/6	0,225
Цирроз печени	13/10	3/6	10/12	0,282
СДИО****	1/1	1/2	0/0	0,186
Синдром потери солей	1/1	1/2	0/0	0,186
Синусит с полипами	38/35	11/37	27/35	
Синусит без полипов	70/65	19/63	51/65	0,842
Остеопороз	2/2	0/0	2/2	0,268

Примечание.

\* — указано количество пациентов, которым проведены данные исследования.

\*\*АБЛА — аллергический бронхолегочный аспергиллез.

\*\*\*МЗСД — муковисцидозависимый сахарный диабет.

\*\*\*\*СДИО — синдром дистальной интестинальной обструкции.

Note.

\* — the number of patients who underwent these studies.

\*\*ABPA — allergic bronchopulmonary aspergillosis.

\*\*\*CFDM — cystic fibrosis-related diabetes mellitus.

\*\*\*\*DIOS — distal intestinal obstruction syndrome.

рапии, продолжалось у одного из них через 30 дней. Через 90 дней двое других пациентов начали жаловаться на нарушение сна, а те, кто страдал данным НР на старте и через 30 дней, через 90 дней уже не имели таких жалоб. Большинство НР купировались самостоятельно и не требовали снижения дозы, временной отмены или полной отмены препарата.

## Обсуждение

В исследовании получены результаты, которые согласуются с эффектами таргетной терапии. Положительная динамика ИМТ у детей и подростков описана во всех клинических исследованиях, и дети постоянно растут, особенно в периоды первого вытягивания 6–7 лет и в подростковом периоде [6, 8, 11, 17, 18].

Показано позитивное влияние трехкомпонентной генерической таргетной терапии на нутритивный статус, что было описано в РФ при применении оригинального препарата [12, 13].

Положительная динамика потового теста показана у детей 6–11 лет, в группе подростков — некоторое повышение. Показатели находились в пограничных значениях, что согласуется с международными [19, 20] и российскими [12, 13] данными по применению оригинального препарата. Необходимо отметить, что показатели потового теста были ниже, чем у взрослых в ранее проведенном исследовании в РФ [15]. В данном исследовании через 6 месяцев

Таблица 4.

Характеристика терапии в возрастных группах\*, %

Table 4.

Characteristics of therapy in age groups, %

Терапия	Всего	6–11 лет	12–18 лет	<i>p</i>
Группы	1	2	3	
<i>n</i>	128	47	81	
Ингаляции гипертонического раствора NaCl (> 3 мес.)	93	100	89	0,080
Длительные ингаляции маннитол (> 3 мес.)	7	0	11	0,018
Ингаляционные антибиотики (> 3 мес.)	38	30	43	0,132
Внутривенные антибиотики (более 1 раза)	34	26	38	0,141
Таблетированные антибиотики (более 1 раза)	63	64	63	0,922
Бронходилататоры ингаляционные короткого действия (> 3 мес.)	32	34	31	0,710
Бронходилататоры ингаляционные длительного действия (> 3 мес.)	5	9	4	0,249
Ингаляционные стероиды (> 3 мес.)	18	17	19	0,832
Дорназа-альфа (> 3 мес.)	100	100	100	
Азитромицин или другие макролиды (> 3 мес.)	12	9	14	0,390
Урсодезоксихолевая кислота (> 3 мес.)	93	89	95	0,224
Панкреатические ферменты (> 3 мес.)	90	85	93	0,177
Ингибиторы протонной помпы (> 3 мес.)	13	6	17	0,080
Жирорастворимые витамины (> 3 мес.)	91	89	91	0,709
Кинезитерапия (> 3 мес.)	91	93	90	0,518
Неинвазивная вентиляция легких (> 3 мес.)	1	2	0	0,188

Примечание.

\* — указано количество пациентов, которым проведены данные исследования.

Note.

\* — the number of patients who underwent these studies is indicated.

проводимость пота оставалась выше 80 ммоль/л, что можно объяснить возрастом пациентов. Ранее было обосновано положение, что с возрастом показатели потового теста выше и у взрослых пациентов потовая проба снижается хуже, чем у детей, особенно младшего возраста и до 12 лет [19].

Показатели респираторной функции по результатам спирометрии, достигнутые при применении оригинального препарата, сохранялись в течение 90 дней терапии генерическим препаратом и согласуются с таковыми, представленными в публикациях с результатами исследований III фазы у детей с МВ 6–18 лет [17, 18].

Таблица 5.

Эффективность и безопасность применения генерического препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор в группе подростков 12–18 лет (Q25, Q75)

Table 5.

Efficacy and safety of using the generic drug ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor and ivacaftor in the group of adolescents aged 12–18 years, (Q25, Q75)

Показатель	Старт	30 дней	90 дней	<i>p</i>
Масса тела, кг	49 (42,4; 60,5)	49,25 (42,2; 60,8)	51,5 (42,0; 61,5)	$p_{1-2}=0,270$ $p_{1-3}=0,0127$ $p_{2-3}=0,007$
Рост, см	162,5 (152,3; 172,3)	162 (153,3; 172,3)	161,0 (152,5; 168,0)	$p_{1-2}=0,048$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,016$
ИМТ	20,05 (17,3; 21,3)	19,55 (17,5; 21,4)	20,1 (17,7; 21,5)	$p_{1-2}=0,521$ $p_{1-3}=0,23$ $p_{2-3}=0,102$
ФЖЕЛ (% долж.)	96,25 (89,0; 104,8)	96,5 (90,6; 103,8)	100,8 (92,0; 107,0)	$p_{1-2}=0,963$ $p_{1-3}=0,183$ $p_{2-3}=0,906$
ОФВ <sub>1</sub> (в % долж.)	97 (85,0; 109,9)	99,5 (84,5; 107,8)	99,9 (89,0; 11,0)	$p_{1-2}=0,44$ $p_{1-3}=0,066$ $p_{2-3}=0,753$
Систолическое АД, мм рт. ст.	110 (100,0; 120,0)	110 (100,0; 120,0)	110,0 (100,0; 114,8)	$p_{1-2}=0,565$ $p_{1-3}=0,720$ $p_{2-3}=0,496$
Диастолическое АД, мм рт. ст.	70 (70,0; 72,5)	70 (65,0; 71,5)	70,0 (70,0; 79,5)	$p_{1-2}=0,259$ $p_{1-3}=0,344$ $p_{2-3}=0,074$
Проводимость пота, ммоль/л (Нанодакт)	65,5 (56,0; 76,8)	73 (56,5; 81,3)	—	$p_{1-2}=0,048$
АЛТ, ед/л	17 (13,0; 30,0)	17 (14,0; 27,5)	17,0 (14,0; 32,0)	$p_{1-2}=0,738$ $p_{1-3}=0,584$ $p_{2-3}=0,513$
АСТ, ед/л	22,5 (16,8; 29,0)	20,5 (16,8; 25,3)	21,0 (16,0; 26,0)	$p_{1-2}=0,176$ $p_{1-3}=0,005$ $p_{2-3}=0,359$
Билирубин, мкмоль/л	11,85 (8,9; 17,3)	12,25 (9,4; 17,4)	11,0 (7,9; 16,7)	$p_{1-2}=0,427$ $p_{1-3}=0,444$ $p_{2-3}=0,017$

Исследование, проведенное в РФ среди пациентов старше 18 лет, показало, что на терапии генерическим препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор повысились показатели функции внешнего дыхания. Абсолютное увеличение ОФВ<sub>1</sub> на визите 3 (6 месяцев) составила  $12,9 \pm 8,1\%$ ,  $Me = 11,2 (11,2)\%$  [15]. Частота легочных обострений в проведенном исследовании была редкой в каждой возрастной группе, так как пациенты принимали длительно (Me 18,4 мес.) таргетную терапию. У большинства пациентов НР отсутствовали. При использовании оригинального препарата (на старте генерического препарата) НР были легкими и умеренными

Таблица 6.

Эффективность и безопасность применения генерического препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор в группе 6–11 лет (Q25, Q75)

Table 6.

Efficacy and safety of the generic drug ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor and ivacaftor in the 6–11 year group (Q25, Q75)

Показатель	Старт	30 дней	90 дней	$p$
	1	2	3	
Масса тела, кг	35,5 (30,0; 42,3)	36 (30,9; 44,1)	39,0 (35,0; 44,0)	$p_{1-2}=0,009$ $p_{1-3}=0,004$ $p_{2-3}=0,009$
Рост, см	143,5 (137,0; 147,9)	143,6 (138,5; 149,4)	143,0 (137; 151,0)	$p_{1-2}=0,010$ $p_{1-3}=0,000$ $p_{2-3}=0,002$
ИМТ	17,15 (15,7; 19,2)	17,35 (15,8; 19,4)	18,5 (17,0; 21,8)	$p_{1-2}=0,098$ $p_{1-3}=0,030$ $p_{2-3}=0,036$
ФЖЕЛ, % должн.	94,0 (83,5; 107,8)	97,5 (90,3; 114,5)	101,0 (89,0; 110,0)	$p_{1-2}=0,397$ $p_{1-3}=0,293$ $p_{2-3}=0,944$
ОФВ <sub>1</sub> , % должн.	93,0 (83,9; 106,5)	97,0 (78,0; 109,5)	97,0 (89,0; 105,0)	$p_{1-2}=0,767$ $p_{1-3}=0,629$ $p_{2-3}=0,068$
Систолическое АД, мм рт. ст.	100,0 (95,0; 110,0)	100,0 (90,0; 110,0)	100,0 (96,0; 110,0)	$p_{1-2}=0,211$ $p_{1-3}=0,062$ $p_{2-3}=0,106$
Диастолическое АД, мм рт. ст.	69,0 (60,0; 70,0)	70,0 (60,0; 70,0)	69,0 (60,0; 70,0)	$p_{1-2}=0,893$ $p_{1-3}=0,773$ $p_{2-3}=0,114$
Проводимость пота, ммоль/л (Нанодакт)	67 (59,0; 74,0)	62 (58,0; 75,0)	—	$p_{1-2}=0,451$
АЛТ, Ед/л	20 (14,0; 37,0)	20 (17,0; 29,0)	23,0 (17,0; 38,0)	$p_{1-2}=0,379$ $p_{1-3}=0,115$ $p_{2-3}=0,752$
АСТ, ед/л	28 (21,0; 33,0)	27 (21,0; 31,0)	27,0 (21,0; 33,0)	$p_{1-2}=0,759$ $p_{1-3}=0,107$ $p_{2-3}=0,752$
Билирубин, ммоль/л	8,4 (5,9; 12,8)	10 (4,5; 12,7)	7,3 (5,0; 10,0)	$p_{1-2}=0,754$ $p_{1-3}=0,310$ $p_{2-3}=0,600$

(диарея, боли в животе, утомляемость, нарушение сна, головная боль) у 28 пациентов (18,5%).

Генерический препарат ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор хорошо переносился взрослыми пациентами. Пациентов, прекративших лечение по причине развития НР, не было. У 5 пациентов выявлено умеренное повышение билирубина, у двух — в сочетании с повышением АЛТ, АСТ с последующей нормализацией без применения терапии. У 1 пациента диагностирован синдром Жильбера.

НР расценены как клинически незначимые, не потребовалось отмены или снижения дозы препарата или фармакологической поддержки. У 3 пациентов в начале применения генерического препарата отмечалась кожная сыпь, у одного — расстройство стула.

Таблица 7.

Характеристика основных НР в возрастных группах 6–11 лет ( $n = 55$ ) и 12–18 лет ( $n = 96$ ) в течение 90 дней

Table 7.

Characteristics of the main adverse reactions in the age groups 6–11 years ( $n = 55$ ) and 12–18 years ( $n = 96$ ) over 90 days

НР	Возраст	Старт	30 дней	90 дней
Боли в животе, $n/\%$	6–11	1/1,81	0	1/1,81
	12–18	3/3,13	0	2/2,08
Диарея, $n/\%$	6–11	1/1,81	0	0
	12–18	3/3,13	0	1/1,04
Тахикардия, $n/\%$	6–11	1/1,81	0	0
	12–18	0	0	0
Головная боль, $n/\%$	6–11	4/7,27	0	1/1,81
	12–18	6/6,25	0	2/2,08
Нарушение сна, $n/\%$	6–11	0	0	1/1,81
	12–18	2/2,08	1/1,04	1/1,04
Усталость, $n/\%$	6–11	2/3,63	0	1/1,81
	12–18	3/3,13	0	1/1,04
Катаракта, $n/\%*$	6–11	0	NA*	NA*
	12–18	2/2,08	NA*	NA*

Примечание.

\* — на 30-й и 90-й день дети не осматривались офтальмологом — по протоколу обследование офтальмологом проводится каждые 6 месяцев терапии.

Note.

\* — on the 30th and 90th days, children were not examined by an ophthalmologist. According to the protocol, an examination by an ophthalmologist is carried out every six months of therapy.

У 1 пациента отмечалась эозинофилия до 8,4%, еще у 1 пациента — сухость глаз, купированные самостоятельно и не расцененные как клинически значимые, при которых отмены или снижения дозы препарата и назначения дополнительной терапии для их купирования не потребовалось. Полученные данные по безопасности соответствуют литературным источникам по применению оригинального препарата.

Проведенное исследование отличается тем, что взрослые пациенты в вышеуказанном исследовании стартовали с генерического препарата, а пациенты детского и подросткового возраста данного исследования более 12 месяцев получали оригинальный препарат. Вероятно, сопоставимая эффективность препаратов в рамках единого МНН и пролонгированная терапия обусловили хорошую переносимость генерического препарата.

Опубликованные данные по безопасности CFTR-модуляторов подтверждают хорошую переносимость таргетной терапии. Исследования в РФ в реальной клинической практике это подтверждают.

По результатам клинических исследований III фазы по применению препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор сообщалось о частоте появления сыпи в 4–10,9% случаев. Наблюдались кожные реакции в виде меланоцитарных нейусов, сыпи, эпидермального некролиза, угрей [21].

Повреждение печени — потенциальный побочный эффект модуляторов CFTR — отмечен после начала

терапии ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор, особенно в первые 6 месяцев или при сочетании с рядом препаратов, которые усиливают токсическое действие CFTR-модуляторов [18]. Через 3 месяца от начала терапии генерическим CFTR-модулятором не отмечено значимых изменений в сыворотке крови уровней билирубина и печеночных трансаминаз.

Исследования эффективности и безопасности применения генерического препарата Трилекса® (Тютор С.А.С.И.Ф.И.А., Буэнос-Айрес, Аргентина) продолжаются.

#### Вклад авторов / Author contribution

Е.И. Кондратьева — концепция работы.

А.Ю. Воронкова, Е.И. Кондратьева — сбор и обработка материала, написание текста.

Е.И. Кондратьева — редактирование.

#### Заключение

Первое исследование оценки эффективности и безопасности терапии препаратом ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор в детском возрасте при смене препарата в рамках одного МНН показало, что эффект, полученный ранее при применении оригинального препарата более 12 месяцев, сохраняется, частота нежелательных реакций при терапии воспроизведенным препаратом не превышает таковую при применении оригинального препарата.

## Литература

- Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2021–2022–2023) (24.09.2021 г.). Утверждены МЗ РФ. <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf>
- Ratjen F., Bell S.C., Rowe S.M., Goss C.H., Quittner A.L., Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15010. doi: 10.1038/nrdp.2015.10.
- Mall M.A., Mayer-Hamblett N., Rowe S.M. Cystic fibrosis: emergence of highly effective targeted therapeutics and potential clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:1193–1208. doi: 10.1164/rccm.201910-1943SO.
- Таргетная терапия кистозного фиброза (муковисцидоза). Методические рекомендации. М., 2023. [https://www.pediatr-russia.ru/information/events/program/Таргетная\\_терапия\\_МВ\\_методреком\\_2023\\_compressed.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/information/events/program/Таргетная_терапия_МВ_методреком_2023_compressed.pdf)
- <https://www.cff.org/media/35311/download?inline>, 29 Date of access 20.08.2025
- Lopez A., Daly C., Vega-Hernandez G., et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del. *J Cyst Fibros*. 2023 Jul;22(4):607–614. doi: 10.1016/j.jcf.2023.02.004.
- Laselva O., Bartlett C., Gunawardena T.N.A., Ouyang H., Eckford P.D.W., Moraes T.J., Bear C.E., Gonska T. Rescue of Multiple Class II CFTR Mutations by Elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor Mediated in Part by the Dual Activities of Elexacaftor as Both Corrector and Potentiator. *Eur. Respir. J*. 2021;57:2002774. doi: 10.1183/13993003.02774-2020.
- Stanke F., Pallenberg S.T., Tamm S., Hedtfeld S., Eichhorn E.M., Minso R., Hansen G., Welte T., Sauer-Heilborn A., Ringshausen F.C., et al. Changes in Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Protein Expression Prior to and during Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor Therapy. *Front. Pharmacol*. 2023;14:1114584. doi: 10.3389/fphar.2023.1114584.
- Sutharsan S., McKone E.F., Downey D.G., et al. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2022 Mar;10(3):267–277. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00454-9.
- Daines C.L., Tullis E., Costa S., et al. Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis and at least one F508del allele: 144-week interim results from a 192-week open-label extension study. *Eur Respir J*. 2023 Dec 7;62(6):2202029. doi: 10.1183/13993003.02029-2022.
- Middleton P.G., Mall M.A., Dřevínek P., et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019 Nov 7;381(19):1809–1819. doi: 10.1056/NEJMoa1908639.
- Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Жекайте Е.К. Шерман В.Д. и др. Эффективность CFTR-модуляторов в клинической практике (6-месячное наблюдение). *Пульмонология*. 2023;33(2):189–197. doi: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-189-197.
- Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Паснова Е.В., Фатхуллина И.Р., Шерман В.Д. Эффективность и безопасность тройной терапии (элексакафтор / тезакафтор /ивакафтор) у детей с муковисцидозом: 12-месячное наблюдение. *Пульмонология*. 2024;34(2):218–224. doi: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-218-224.
- <https://www.irwin.ru/wp-content/zagruzki/2025/01/Отчет-Трилекса.pdf>
- Красовский С.А., Кагазежев Р.У. Опыт применения генерического препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор; ивакафтор у пациентов с муковисцидозом в условиях рутинной клинической практики. *Пульмонология*. 2023;33(6):781–791. doi: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-781-791.



16. Graham B.L., Steenbruggen I. Reply to Townsend: The American Thoracic Society/European Respiratory Society 2019 spirometry statement and occupational spirometry testing in the United States. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020;201(8):1012–1012. doi: 10.1164/rccm.201912-2530le.
17. Davies J.C., Sermet-Gaudelus I., Naehrlich L., et al. A phase 3, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of tezacaftor in combination with ivacaftor in participants 6 through 11 years of age with cystic fibrosis homozygous for F508del or heterozygous for the F508del-CFTR mutation and a residual function mutation. *J Cyst Fibros.* 2021 Jan;20(1):68–77. doi: 10.1016/j.jcf.2020.07.023.
18. Sutharsan S., McKone E.F., Downey D.G., et al. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med.* 2022 Mar;10(3):267–277. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00454-9.
19. Zemanick E.T., Ramsey B., Sands D., et al. Sweat chloride reflects CFTR function and correlates with clinical outcomes following CFTR modulator treatment. *J Cyst Fibros.* 2025;24(2):246–254. doi: 10.1016/j.jcf.2024.12.006.
20. Zemanick E.T., Konstan M.W., VanDevanter D.R., et al. Measuring the impact of CFTR modulation on sweat chloride in cystic fibrosis: Rationale and design of the CHEC-SC study. *J Cyst Fibros.* 2021 Nov;20(6):965–971. doi.org: 10.1016/j.jcf.2021.01.011.
21. Okroglic L., Sohier P., Martin C. et al. Acneiform eruption following elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis. *JAMA Dermatol.* 2023;159(1):68–72. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.5208.

## References

1. Clinical guidelines «Cystic fibrosis (муковисцидоз)» (2021–2022–2023) (09.24.2021). Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.). <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf>
2. Ratjen F., Bell S.C., Rowe S.M., Goss C.H., Quintner A.L., Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15010. doi: 10.1038/nrdp.2015.10.
3. Mall M.A., Mayer-Hamblett N., Rowe S.M. Cystic fibrosis: emergence of highly effective targeted therapeutics and potential clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:1193–1208. doi: 10.1164/rccm.201910-1943SO.
4. Targeted therapy of cystic fibrosis (муковисцидоз). Methodical recommendations. Moscow 2023. [https://www.pediatri-russia.ru/information/events/program/Таргетная\\_терапия\\_МВ\\_методреком\\_2023\\_compressed.pdf](https://www.pediatri-russia.ru/information/events/program/Таргетная_терапия_МВ_методреком_2023_compressed.pdf)
5. <https://www.cff.org/media/35311/download?inline>, 29 Date of access 20.08.2025
6. Lopez A., Daly C., Vega-Hernandez G., et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del. *J Cyst Fibros.* 2023 Jul;22(4):607–614. doi: 10.1016/j.jcf.2023.02.004.
7. Laselva O., Bartlett C., Gunawardena T.N.A., Ouyang H., Eckford P.D.W., Moraes T.J., Bear C.E., Gonka T. Rescue of Multiple Class II CFTR Mutations by Elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor Mediated in Part by the Dual Activities of Elexacaftor as Both Corrector and Potentiator. *Eur. Respir. J.* 2021;57:2002774. doi: 10.1183/13993003.02774-2020.
8. Stanke F., Pallenberg S.T., Tamm S., Hedtfeld S., Eichhorn E.M., Minso R., Hansen G., Welte T., Sauer-Heilborn A., Ringshausen F.C., et al. Changes in Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Protein Expression Prior to and during Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor Therapy. *Front. Pharmacol.* 2023;14:1114584. doi: 10.3389/fphar.2023.1114584.
9. Sutharsan S., McKone E.F., Downey D.G., et al. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med.* 2022 Mar;10(3):267–277. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00454-9.
10. Daines C.L., Tullis E., Costa S., et al. Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis and at least one F508del allele: 144-week interim results from a 192-week open-label extension study. *Eur Respir J.* 2023 Dec 7;62(6):2202029. doi: 10.1183/13993003.02029-2022.
11. Middleton P.G., Mall M.A., Dřevínek P., et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med.* 2019 Nov 7;381(19):1809–1819. doi: 10.1056/NEJMoa1908639.
12. Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Zhekaite E.K., Sherman V.D., et al. Efficiency of CFTR modulators in clinical practice (6-month observation). *Pulmonology.* 2023;33(2):189–197. (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-189-197.
13. Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Pasnova E.V., Fatkhullina I.R., Sherman V.D. Efficacy and safety of triple therapy (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) in children with cystic fibrosis: 12-month follow-up. *Pulmonology.* 2024;34(2):218–224. (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-218-224
14. <https://www.irwin.ru/wp-content/zagruzki/2025/01/Отчет-Трилекса.pdf>
15. Krasovsky S.A., Kagazevhev R.U. Experience with the use of the generic drug ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor; ivacaftor in patients with cystic fibrosis in routine clinical practice. *Pulmonology.* 2023;33(6):781–791. (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-781-791.

16. Graham B.L., Steenbruggen I. Reply to Townsend: The American Thoracic Society/European Respiratory Society 2019 spirometry statement and occupational spirometry testing in the United States. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020;201(8):1012–1012. doi: 10.1164/rccm.201912-2530le.
17. Davies J.C., Sermet-Gaudelus I., Naeherlich L., et al. A phase 3, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of tezacaftor in combination with ivacaftor in participants 6 through 11 years of age with cystic fibrosis homozygous for F508del or heterozygous for the F508del-CFTR mutation and a residual function mutation. *J Cyst Fibros.* 2021 Jan;20(1):68–77. doi: 10.1016/j.jcf.2020.07.023.
18. Sutharsan S., McKone E.F., Downey D.G., et al. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med.* 2022 Mar;10(3):267–277. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00454-9.
19. Zemanick E.T., Ramsey B., Sands D., et al. Sweat chloride reflects CFTR function and correlates with clinical outcomes following CFTR modulator treatment. *J Cyst Fibros.* 2025;24(2):246–254. doi: 10.1016/j.jcf.2024.12.006.
20. Zemanick E.T., Konstan M.W., VanDevanter D.R., et al. Measuring the impact of CFTR modulation on sweat chloride in cystic fibrosis: Rationale and design of the CHEC-SC study. *J Cyst Fibros.* 2021 Nov;20(6):965–971. doi.org: 10.1016/j.jcf.2021.01.011.
21. Okroglic L., Sohier P., Martin C., et al. Acneiform eruption following elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis. *JAMA Dermatol.* 2023;159(1):68–72. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.5208.

Поступила 28.04.2025

Принята в печать: 20.05.2025

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

# Клинический случай мегалобластной анемии у ребенка

О.Н. Москалюк, А.В. Налетов, Ю.В. Пошехонова

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России (пр. Ильича, 14, г. Донецк, 283003, Россия)

## Резюме

К мегалобластным относят  $B_{12}$ -дефицитную и фолиеводефицитную анемию. Развитие мегалобластной анемии, вызванной сочетанием дефицитов витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты, является достаточно редкой патологией. В статье мы представили собственное клиническое наблюдение случая мегалобластной анемии у мальчика 11 лет, обусловленной сочетанными дефицитами витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты. Особенностью представленного клинического случая является наличие у ребенка с  $B_{12}$ -фолиеводефицитной анемией нескольких коморбидных заболеваний (пневмония, синдром Дауна, инфекция Эпштейна — Барр). Мы считаем,

что причиной развития дефицитов витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты в представленном случае является неоднократно перенесенные ребенком кишечные инфекции, которые вызвали развитие синдрома мальабсорбции. Мегалобластная анемия была диагностирована при обследовании ребенка по поводу пневмонии, для которой она явилась фоновым состоянием. Своевременное включение нами в терапию препаратов фолиевой кислоты и цианокобаламина обеспечило положительную клиническую динамику мегалобластной анемии и способствовало неосложненному течению пневмонии у ребенка.

**Ключевые слова:** дети, мегалобластная анемия, дефицит витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты, клинический случай

**Для цитирования:** Москалюк О.Н., Налетов А.В., Пошехонова Ю.В. Клинический случай мегалобластной анемии у ребенка. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2025;3(2):53–57. doi: 10.31146/2949-4664-apps-3-2-53-57

## Сведения об авторах / Information about the authors

Москалюк Оксана Николаевна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтической педиатрии ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-4857-9851>

✉ Налетов Андрей Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии № 2 ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России, главный детский специалист-гастроэнтэролог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, e-mail: [nalyotov-a@mail.ru](mailto:nalyotov-a@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-4733-3262>

Пошехонова Юлия Владимировна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтической педиатрии ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-4582-9715>

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Источник финансирования

Внешнее финансирование не привлекалось.

Oksana N. Moskaljuk, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Propaedeutic Pediatrics, M. Gorky Donetsk State Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-4857-9851>

✉ Andrew V. Nalyotov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department of Pediatrics № 2, M. Gorky Donetsk State Medical University, e-mail: [nalyotov-a@mail.ru](mailto:nalyotov-a@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-4733-3262>

Julija V. Poshehonova, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Propaedeutic Pediatrics, M. Gorky Donetsk State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-4582-9715>

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest

### Funding

No external funding was received.

## CLINICAL CASE

# Clinical case of megaloblastic anemia in a pediatric patient

O.N. Moskaljuk, A.V. Naletov, Ju.V. Poshehonova

M. Gorky Donetsk State Medical University (14 Illichia av., Donetsk, 283003, Russia)

**Abstract**

Megaloblastic anemias include  $B_{12}$  deficiency and folate deficiency anemia. The development of megaloblastic anemia caused by a combined deficiency of vitamin  $B_{12}$  and folic acid is a fairly rare condition. This article presents our own clinical observation of a case of megaloblastic anemia in an 11-year-old boy resulting from a combined deficiency of vitamin  $B_{12}$  and folic acid. A special feature of this clinical case is the presence of several comorbid conditions in a child with  $B_{12}$ -folate deficiency anemia (pneumonia, Down syndrome, Epstein — Barr virus infection).

We believe that the cause for the development of vitamin  $B_{12}$  and folate deficiency in this patient was the recurrent intestinal infections, which led to the development of a malabsorption syndrome. The megaloblastic anemia was diagnosed during the examination of the child for pneumonia, for which it served as an underlying condition. Our timely initiation of folic acid and cyanocobalamin therapy ensured considerable clinical improvement of the megaloblastic anemia and contributed to an uncomplicated course of pneumonia in the patient.

**Keywords:** children, megaloblastic anemia, vitamin  $B_{12}$  and folic acid deficiency, clinical case

**For citation:** Moskaljuk O.N., Naletov A.V., Poshehonna Ju.V. Clinical case of megaloblastic anemia in a pediatric patient. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2025;3(2):53–57. doi: 10.31146/2949-4664-apps-3-2-53-57

**Введение**

Мегалобластные анемии — группа анемий, главным признаком которых является наличие мегалобластного типа кроветворения в костном мозге в результате нарушения синтеза нуклеиновых кислот. К мегалобластным относятся  $B_{12}$ -дефицитная анемия ( $B_{12}$ ДА) и фолиеводефицитная анемия (ФДА).

$B_{12}$ -дефицитная анемия (мегалобластная анемия, пернициозная анемия, болезнь Аддисона — Бирмера) — макроцитарная анемия, характеризующаяся мегалобластным типом эритропоэза, морфологическими аномалиями других ростков кроветворения в костном мозге, частым развитием психоневрологических симптомов (фуникулярный миелоз).

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: D 51 — витамин  $B_{12}$ -дефицитная анемия.

$B_{12}$ ДА относится к редко встречающимся заболеваниям — распространенность в детском и юношеском возрасте составляет 7–10 на 100 000 населения [1].

$B_{12}$ ДА разделяют на наследственную (врожденную) и приобретенную, которая может быть первичной или вторичной. Наследственная  $B_{12}$ ДА наблюдается у детей с генетическими дефектами, приводящими к нарушению транспорта витамина  $B_{12}$  (цианокобаламина). Первичная приобретенная  $B_{12}$ ДА обусловлена наличием аутоантител к внутреннему фактору Кастла (пернициозная анемия). Вторичная приобретенная  $B_{12}$ ДА ассоциирована с факторами риска развития дефицита витамина  $B_{12}$ , среди которых для детей наиболее важными являются: снижение поступления его с пищей (младенцы, находящиеся на грудном вскармливании, матери которых имеют дефицит витамина  $B_{12}$  или соблюдают веганскую диету [2, 3]); заболевания кишечника, сопровождающиеся синдромом мальабсорбции, дефицит внутреннего фактора Кастла (атрофический гастрит); конкурентное поглощение в кишечнике (глистная инвазия) [4].

Дефицит витамина  $B_{12}$  приводит к нарушению синтеза тимидина, вызывая нарушение синтеза ДНК, что оказывает влияние на процесс деления клеточ-

ного ядра, происходит преждевременная гибель гемопоэтических предшественников в костном мозге. Наиболее выраженные морфологические изменения наблюдаются в клетках эритроидного ростка. В результате дефицита витамина  $B_{12}$  также нарушается метаболизм жирных кислот, происходит накопление токсичной для нервных клеток метилмалоновой кислоты, что ведет к демиелинизации периферических нервных волокон и вызывает развитие неврологической симптоматики.

Клиническая картина дефицита витамина  $B_{12}$  характеризуется сочетанием симптомов анемического синдрома и фуникулярного миелоза. Основные лабораторные критерии  $B_{12}$ ДА: анемия, ретикулоцитопения, макроцитоз, гиперхромия, гиперсегментация ядер нейтрофилов, тенденция к лейкопении и тромбоцитопении, наличие телец Жолли и колец Кэбота; снижение уровня витамина  $B_{12}$  в крови, а также мегалобластический тип кроветворения, наличие гигантских миелоцитов, метамиелоцитов и палочкоядерных нейтрофилов в пунктате костного мозга [5].

Фолиеводефицитная анемия (ФДА) — макроцитарная анемия, характеризующаяся мегалобластным эритропоэзом в костном мозге. Данных о распространении дефицита фолиевой кислоты в Российской Федерации нет.

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: D 52 — фолиеводефицитная анемия. Дефицит фолиевой кислоты в организме обычно носит вторичный характер. Врожденная мальабсорбция фолатов — редкое аутосомное заболевание, обусловленное мутациями в гене SLC46 A1 [6].

Основными причинами развития ФДА в детском возрасте является алиментарная недостаточность (в грудном возрасте — вскармливание козьим молоком), повышенная потребность в фолатах (недоношенность), заболевания кишечника с выраженным синдромом мальабсорбции, глистная инвазия [6].

Дефицит фолиевой кислоты в организме приводит к нарушению нормального синтеза ДНК в клет-

ке и развитию мегалобластного типа кроветворения в костном мозге, накоплению токсичных метаболитов, таких как гомоцистеин [7].

Клиника ФДА характеризуется симптомами анемического синдрома. При этом проявления фуникулярного миелоза отсутствуют. Основные лабораторные критерии ФДА: анемия, ретикулоцитопения, макроцитоз, гиперхромия, гиперсегментация ядер нейтрофилов, базофильная пунктуация, тенденция к лейкопении и тромбоцитопении, наличие телец Жолли и колец Кэбота, снижение уровня фолиевой кислоты в крови, мегалобластный тип кроветворения по данным пункции костного мозга.

Терапия мегалобластной анемии заключается в устранении причины ее развития. Назначение фолиевой кислоты приводит к быстрой ликвидации дефицита фолатов и восстановлению гематологических показателей через 4–6 недель [8–9].

Сочетанный дефицит цианокобаламина и фолиевой кислоты встречается редко и наблюдается при нарушенном всасывании в кишечнике. Описания клинических случаев мегалобластных анемий в детском возрасте остаются немногочисленными [9].

## Клинический случай

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Мальчик А., 11 лет, поступил в инфекционное отделение государственного бюджетного учреждения Донецкой Народной Республики «Городская детская клиническая больница № 5 г. Донецка» с жалобами на сухой кашель, повышение температуры до 37,8 °С. Заболел 3 дня назад, когда появились вышеуказанные жалобы. Амбулаторно получал амброксол. В связи с неэффективностью терапии участковым педиатром направлен на стационарное лечение.

Мальчик от IV беременности, протекавшей на фоне токсикоза, угрозы прерывания, IV преждевременных родов (срок гестации — 34 недели). Масса тела при рождении — 2500 г, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. Находился на грудном вскармливании до 1,5 года. Привит по индивидуальному графику. Ребенок с синдромом Дауна, задержкой нервно-психического и речевого развития. Наблюдается по поводу эктопической хорды левого желудочка, хронического течения инфекции Эпштейна — Барр. Четыре раза переносил кишечные инфекции (в том числе сальмонеллез), последний раз в возрасте 10,5 года. 3–4 раза в год болеет острыми респираторными заболеваниями. Семейный и аллергологический анамнез не отягощен.

При объективном осмотре состояние ребенка средней тяжести. Частота сердечных сокращений — 102 в минуту, частота дыхания — 24 в минуту, сатурация — 98%. Температура тела — 37,6 °С. Отмечаются клинические проявления синдрома Дауна: уплощенная форма лица со слаженной переносицей, монголоидный разрез глаз, эпикантус, поперечные ладонные

складки. Имеет место общая мышечная гипотония, анизорефлексия. Точные движения с мелкими предметами ребенок не выполняет. Речь отсутствует, букв и цифр не знает. Понимание обращенной речи сохранено. На осмотр реагирует негативно. Ребенок правильного нормостенического телосложения, пониженного питания. Физическое развитие дисгармоничное за счет дефицита массы тела и низкого роста. Кожные покровы резко бледные с восковидным оттенком, отмечается сухость кожи на ладонях и стопах, расширение подкожной венозной сети на туловище и конечностях, параорбитальные тени. Ногтевые пластины чистые, ровные, без дефектов. Волосы редкие, тонкие, низкая линия роста волос. Слизистая дужек зева умеренно гиперемирована, на щеках и деснах явления афтозного стоматита. Миндалины гипертрофированы, II степени, рыхлые. Губы розовые, сухие с трещинами, в углах рта — явления ангулярного стоматита. Язык малиновый, «лакированный», влажный. Носовое дыхание затруднено, отделяемое из носовых ходов скучное, слизистое. Кашель сухой, редкий. Подчелюстные лимфоузлы не увеличены, безболезненны при пальпации. Перкуторно над легкими притупление легочного звука в межлопаточном пространстве, аускультативно в зоне укорочения выслушивается ослабленное дыхание, хрипов нет. Границы относительной сердечной тупости не смещены, тоны сердца громкие, ритмичные, выслушивается короткий систолический шум на верхушке без иррадиации. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул ежедневный, неоформленный, коричневый, без примесей, 2–3 раза в сутки. Мочеиспускание не нарушено.

## Данные дополнительных методов обследования

**Рентгенограмма органов грудной клетки.** Слева в прикорневой зоне легочного рисунок нечеткий, линейно-ячеистого характера на фоне сниженной пневматизации. Справа в перикардиальной зоне отмечается сосудистые тени, неравномерно расширенные на фоне петлистого рисунка, пневматизация снижена, промежуточный бронх завуалирован. Корни малоструктурны. Синусы свободны. Со стороны сердца патологических изменений не выявлено. Заключение: данные в пользу двустороннего воспалительного заболевания легких по типу интерстициальной пневмонии.

**Клинический анализ крови:** эритроциты —  $1,87 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин — 69 г/л, цветовой показатель — 1,1, ретикулоциты — 0,5%, тромбоциты —  $160 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоциты —  $3,71 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилы —  $1,93 \times 10^9/\text{л}$  (51%), СОЭ — 57 мм/ч. Заключение: анемия макроцитарная гиперхромная тяжелая, лейкопения, тромбоцитопения, повышение СОЭ.

Выявлено повышение среднего объема эритроцитов (MCV) — 112 фл, увеличение среднего содержания

гемоглобина в эритроците (MCH) — 37 пг, увеличение степени анизоцитоза эритроцитов (RDW) — 19,5 CV%.

В сыворотке крови установлено снижение содержания фолиевой кислоты (2,4 нг/мл) и витамина B12 (менее 150 пг/мл); содержание ферритина повышенено — 275 нг/мл., уровень сывороточного железа в пределах нормы — 12,97 ммоль/л.

Для дальнейшего обследования ребенок переведен в отделение онкогематологии для детей ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» Минздрава России.

**Миелограмма:** препараты костного мозга клеточные, бластных клеток 1–3, эритроидный росток по нормальному типу, отмечается очаговость кроветворения.

**Мегакариоцитограмма:** функция мегакариоцитарного ростка незначительно снижена.

## Диагноз

**Основной:** Внебольничная пневмония, интерстициальная, двусторонняя, нетяжелая. Дыхательная недостаточность 0.

**Сопутствующий:** B<sub>12</sub>-фолиеводефицитная анемия тяжелой степени. Инфекция Эпштейна — Барр, хроническое течение. Синдром Дауна. Задержка нервно-психического и речевого развития.

**Лечение:** цефтриаксон 1000 мг 1 раз в сутки внутривенно, азитромицин 300 мг в сутки, трансфузия эритроцитарной массы группы крови А (II) Rh (+) положительный, цианокобаламин 300 мкг 1 раз в сутки внутримышечно 14 дней, затем через день 2 недели, фолиевая кислота 1 мг 3 раза в сутки курсом на 2 месяца, ацикловир 800 мг 4 раза в сутки, интерферон альфа 500 мг 2 раза в сутки, пробиотик 1 капсула 1 раз в сутки курсом 1 месяц.

На фоне терапии достигнута положительная динамика гематологических показателей. Через 3 недели лечения содержание эритроцитов повысилось до 3,31 Т/л, ретикулоцитов — до 1,8%, лейкоцитов — до 4,6 Г/л, уровень гемоглобина — до 113 г/л, снизилось СОЭ до 35 мм/ч.

Выявлено снижение среднего объема эритроцита (MCV) — с 112 фл, до 93,2 фл. и среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH) — с 37 пг, до 33,8 пг.

Рентгенограмма органов грудной клетки (контроль) — положительная динамика: справа легочный рисунок восстановлен, корень структурен; слева в прикорневой зоне сохраняется нечеткость легочно-го рисунка, корень структурен.

На фоне применения цианокобаламина и фолиевой кислоты анализ крови с подсчетом ретикулоцитов проводится на 7-й день от начала лечения, далее

1 раз в неделю, после достижения ремиссии 1 раз в 2 месяца в течение полугода, далее 1 раз в 6 месяцев. Контроль содержания витамина B<sub>12</sub>, фолиевой кислоты, ферритина через 1 месяц, далее — 1 раз в 3 месяца. Ребенок должен находиться на диспансерном учете педиатра, гематолога, невролога. Специфических реабилитационных мероприятий в отношении пациентов с B<sub>12</sub>-дефицитной и фолиеводефицитной анемиями нет. Ребенку показана диета с включением красных сортов мяса, печени, свежих овощей, фруктов, зелени, кисломолочных продуктов, соблюдение навыков личной гигиены для профилактики кишечных инфекций и глистных инвазий.

## Обсуждение

Особенностью данного клинического случая является наличие у ребенка с сочетанным дефицитом витамина B<sub>12</sub> и фолиевой кислоты нескольких коморбидных заболеваний (пневмонии, синдрома Дауна, инфекции Эпштейна — Барр). Точно установить начало развития анемии не представляется возможным, так как наличие у ребенка задержки нервно-психического и речевого развития обусловило отсутствие характерных для мегалобластных анемий жалоб (слабость, головокружение, чувство онемения и покалывания в конечностях, жжение и боль в языке). Причиной сочетанного дефицита витамина B<sub>12</sub> и фолиевой кислоты являются, по-видимому, неоднократно перенесенные ребенком кишечные инфекции, которые вызвали нарушение кишечного всасывания. Мегалобластная анемия была диагностирована при обследовании ребенка по поводу пневмонии, для которой она явилась фоном. Развитие пневмонии на фоне анемии могло обусловить затяжное течение инфекционного процесса. Своевременное включение в терапию препаратов фолиевой кислоты и цианокобаламина обеспечило положительную клиническую динамику мегалобластной анемии и способствовало неосложненному течению пневмонии у ребенка.

## Заключение

B<sub>12</sub>-фолиеводефицитная анемия у детей встречается редко. Выявление анемии определяет необходимость уточнения причин данного патологического состояния. Своевременная верификация этиологии позволяет начать адекватную терапию, что определяет ее эффективность, улучшает качество жизни ребенка, способствует благоприятному исходу коморбидных состояний. Своевременное уточнение типа анемии у наблюдавшего нами пациента, назначение цианокобаламина и фолиевой кислоты способствовало рациональному лечению основного заболевания — внебольничной пневмонии у данного ребенка.



## Участие авторов / Author contribution

О.Н. Москалюк — анализ современной литературы, написание статьи.  
 А.В. Налетов — подготовка, создание, обзор литературы, редактирование статьи, написание выводов.  
 Ю.В. Пощеконова — анализ медицинской документации, написание статьи.

Oksana N. Moskalyuk — literature review and analysis, writing (the original draft).  
 Andrew V. Naletov — conceptualization, literature review, writing (reviewing, editing, and concluding).  
 Julija V. Poshekhanova — medical documentation analysis, writing (the original draft).

## Литература

- Клинические рекомендации. Витамин B<sub>12</sub>-дефицитная анемия. М. 2021: 40. [https://cr.minzdrav.gov.ru/clin\\_recomend](https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend).
- Налетов А.В., Марченко Н.А., Хавкин А.И., Махмутов Р.Ф. Вегетарианские диеты в детском возрасте: современный взгляд на проблему. *Вопросы практической педиатрии*. 2024;19(1):101–108. doi: 10.20953/1817-7646-2024-101-108.
- Налетов А.В. Ограничительные типы питания в детском возрасте — вред или польза? 2022;4(1):16–23. doi: 10.1186/s12916-019-1449-8.
- Батурович Л.В., Гусина А.А., Дальнова Т.С. и соавт. Приобретенные и наследственные мегалобластные анемии. Часть 1. Общая характеристика мегалобластных анемий. Витамин B<sub>12</sub>-дефицитные анемии и наследственные нарушения транспорта и обмена кобаламина. *Медицинские новости*. 2022;1:6–11.
- Румянцев А.Г., Масchan А.А., Жуковская А.В. Клинические рекомендации. Детская гематология. М.: ГЭОТАР — Медиа, 2015:656.
- Клинические рекомендации. Фолиеводефицитная анемия. М. 2021:15.
- Naderi W., House J.D. Developments in folate nutrition. *Adv. Food. Nutr. Res.* 2018;83:195–213. doi: 10.1016/bs.afnr.2017.12.006.
- Батурович Л.В., Гусина А.А., Дальнова Т.С. и др. Приобретенные и наследственные мегалобластные анемии. Часть 2. Фолиеводефицитные анемии. Генетически детерминированные нарушения транспорта и обмена фолатов, проявляющиеся мегалобластной анемией. *Медицинские новости*. 2022;2:6–12.
- Аргунова Е.Ф., Кондратьева С.А., Ядреева О.В. Мегалобластные анемии у детей. *Вестник Северо-Восточного Федерального университета им. Аммосова. Серия «Медицинские науки»*. 2018;3(12):12–16.

## References

- Clinical recommendations. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency anemia. M. 2021:40. (In Russ.). [https://cr.minzdrav.gov.ru/clin\\_recomend](https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend).
- Nalyotov A.V., Marchenko N.A., Khavkin A.I., Makhmutov R.F. Vegetarian diets in children: the modern view. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2024;19(1):101–108. (In Russ.). doi: 10.20953/1817-7646-2024-1-101-108
- Nalyotov A.V. Restrictive types of nutrition in childhood — harm or benefit? *Health, Food & Biotechnology*. 2022; 4 (1): 16-23. doi: 10.1186/s12916-019-1449-8 (In Russ.).
- Baturevich L.V., Gusina A.A., Dal'nova T.S. i soavt. Acquired and hereditary megaloblastic anemia. Part 1. General characteristics of megaloblastic anemia. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency anemia and hereditary disorders of cobalamin transport and metabolism. *Medical news*. 2022;1:6–11. (In Russ.).
- Rumjancev A.G., Maschan A.A., Zhukovskaja A.V. Clinical recommendations. Pediatric Hematology. M.: GJeOTAR — Media. 2015:656. (In Russ.).
- Clinical recommendations. Folate deficiency anemia. M. 2021:15. (In Russ.).
- Naderi W., House J.D. Developments in folate nutrition. *Adv. Food. Nutr. Res.* 2018; 83:195–213. doi: 10.1016/bs.afnr.2017.12.006.
- Baturevich L.V., Gusina A.A., Dal'nova T.S. i soavt. Acquired and hereditary megaloblastic anemia. Part 2. General characteristics of megaloblastic anemia. Vitamin B12 deficiency anemia and hereditary disorders of cobalamin transport and metabolism. *Medical news*. 2022;2:6–12. (In Russ.).
- Argunova E.F., Kondrat'eva S.A., Jadreeva O.V. Megaloblastic anemia in children. *Bulletin of the Northeastern Federal University named after Ammosov. The series «Medical Sciences»*. 2018;3(12):12–16. (In Russ.).

Поступила 12.03.2025

Принята в печать 15.04.2025

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

# Применение метода капилляроскопии ногтевого ложа с целью оценки эффективности проводимой терапии (дупилумаб) у пациента с тяжелой бронхиальной астмой

П.В. Бережанский<sup>1, 2, 3, 4</sup>, А.Э. Хургаева<sup>2</sup>, А.Б. Малахов<sup>1, 2, 3</sup>, Т.А. Гутырчик<sup>2</sup>, С.И. Шаталина<sup>1, 3</sup>, Н.Г. Колосова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области» (ул. Коминтерна, 24а, стр. 1, г. Мытищи, 141009, Россия)

<sup>2</sup> ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» (4-й Добрининский переулок, д. 1/9, г. Москва, 119049, Россия)

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1, г. Москва, 119991, Россия)

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия)

## Резюме

Бронхиальная астма остается одной из актуальных проблем современного здравоохранения ввиду высокой распространенности, роста заболеваемости, серьезного экономического бремени. Своевременная диагностика, определение предикторов развития заболевания, а также оценка эффективности терапии являются ключевыми факторами раннего выявления, предотвращения прогрессирования астмы, уменьшения риска осложнений, разработки персонализи-

рованного лечения, что способствует улучшению качества жизни пациентов. Нами на клиническом примере была продемонстрирована перспективность и практическая значимость применения метода визуализации сосудов микроциркуляции для диагностики заболевания, а также оценки эффективности проводимой биологической терапии (дупилумаб) у пациента, страдающего тяжелой бронхиальной астмой.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, капилляроскопия ногтевого ложа, генно-инженерные биологические препараты, дупилумаб

**Для цитирования:** Бережанский П.В., Хургаева А.Э., Малахов А.Б., Гутырчик Т.А., Шаталина С.И., Колосова Н.Г. Применение метода капилляроскопии ногтевого ложа с целью оценки эффективности проводимой терапии (дупилумаб) у пациента с тяжелой бронхиальной астмой. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2025;3(2):58–65. doi: 10.31146/2949-4664-apps-3-2-58-65



## Сведения об авторах / Information about authors

Бережанский Павел Вячеславович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела педиатрии ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; врач-педиатр пульмонологического отделения ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»; профессор кафедры детских болезней клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и а变态学 of the ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патрика Лумумбы», e-mail: [p.berezhanskiy@mail.ru](mailto:p.berezhanskiy@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-5235-5303>, SPIN: 1480-9900,

✉Хургаева Анастасия Эдуардовна, врач-педиатр ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», e-mail: [ipadmedic@mail.ru](mailto:ipadmedic@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0009-0887-729X>

Малахов Александр Борисович, д.м.н., руководитель отдела педиатрии ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; врач-пульмонолог пульмонологического отделения ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»; профессор кафедры детских болезней клинического детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); главный внештатный детский специалист-пульмонолог Департамента здравоохранения г. Москвы и Минздрава Московской области, e-mail: [alexis4591m@mail.ru](mailto:alexis4591m@mail.ru), SPIN: 1749-0503

Гутырчик Татьяна Александровна, врач-педиатр, врач-пульмонолог ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», e-mail: [tanya\\_2904@mail.ru](mailto:tanya_2904@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8421-1694>, SPIN: 9592-5776

Шаталина Светлана Игоревна, к.м.н., старший научный сотрудник ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; ассистент кафедры детских болезней клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), e-mail: [svetlanashatalina@mail.ru](mailto:svetlanashatalina@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2085-0021>

Колосова Наталья Георгиевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), e-mail: [kolosovan@mail.ru](mailto:kolosovan@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-5071-9302>

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Источник финансирования

Внешнее финансирование не привлекалось.

## CLINICAL CASE

# Using nailfold capillaroscopy to assess the effectiveness of ongoing therapy (dupilumab) in a patient with severe bronchial asthma

Pavel V. Berezhanskiy<sup>1, 2, 3, 4</sup>, Anastasia E. Khurgaeva<sup>2</sup>, Alexander B. Malakhov<sup>1, 2, 3</sup>, Tatyana A. Gutyrchik<sup>2</sup>, Svetlana I. Shatalina<sup>1, 3</sup>, Natalia G. Kolosova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Clinical Research Institute for Childhood Diseases, Moscow Region Ministry of Health (24A, bldg. 1, Kominterna str., Mytishchi, 141009, Russia)

<sup>2</sup> Morozovskaya Children's City Clinical Hospital (1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia)

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University) (19, bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russia)

<sup>4</sup> Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117189, Russia)

### Abstract

Bronchial asthma remains a pressing public health issue due to its high prevalence, increasing incidence, and serious economic burden. Timely diagnosis, identification of predictors of the disease development, as well as assessment of treat-

Pavel V. Berezhanskiy – Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Pediatrics, Clinical Research Institute for Childhood Diseases, Moscow region Ministry of Health; Pediatrician, Pulmonology department, Morozovskaya Children's City Clinical Hospital; Prof., Department of Pediatric Diseases, N.F. Filatov Clinical Institute of Child Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Assoc. Prof., Department of Clinical Immunology, Allergology and Adaptology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, e-mail: [p.berezhanskiy@mail.ru](mailto:p.berezhanskiy@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-5235-5303>, SPIN: 1480-9900

✉Anastasia E. Khurgaeva – Pediatrician, Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, e-mail: [ipadmedic@mail.ru](mailto:ipadmedic@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0009-0887-729X>

Alexander B. Malakhov – Dr. Sci. (Med.), Head of Pediatrics Department, Clinical Research Institute for Childhood Diseases, Moscow region Ministry of Health; Pulmonologist, Department of pulmonology, Morozovskaya Children's City Clinical Hospital; Prof., Department of Pediatric Diseases, N.F. Filatov Clinical Institute of Child Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief freelance pediatric pulmonologist, Moscow Department of Health and Moscow Region Ministry of Health, e-mail: [alexis4591m@mail.ru](mailto:alexis4591m@mail.ru), SPIN: 1749-0503

Tatyana A. Gutyrchik – Pediatrician, Pulmonologist, Department of pulmonology, Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, e-mail: [tanya\\_2904@mail.ru](mailto:tanya_2904@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8421-1694>, SPIN: 9592-5776

Svetlana I. Shatalina – Cand. Sci. (Med.), Assist. Prof., Department of Pediatric Diseases, N.F. Filatov Clinical Institute of Child Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Senior Researcher, Pediatrics Department, Clinical Research Institute for Childhood Diseases, Moscow region Ministry of Health, e-mail: [svetlanashatalina@mail.ru](mailto:svetlanashatalina@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2085-0021>

Natalia G. Kolosova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pediatric Diseases, N.F. Filatov Clinical Institute of Child Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), e-mail: [kolosovan@mail.ru](mailto:kolosovan@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-5071-9302>

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Funding

No external funding was received.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Funding source

No external funding was received.

ment effectiveness are key factors for early detection, prevention of asthma progression, reduction of complication risk, and the development of personalized therapy, improving patients' quality of life. We demonstrated the prospects and prac-

tical significance of using a microcirculation imaging method for disease diagnosis, as well as for assessing the effectiveness of biological therapy (dupilumab) in a patient with severe bronchial asthma.

**Keywords:** bronchial asthma, nailfold capillaroscopy, genetically engineered biological agents, dupilumab

**For citation:** Berezhanskiy P.V., Khurgaeva A.E., Malakhov A.B., Gutyrchik T.A., Shatalina S.I., Kolosova N.G. Using nailfold capillaroscopy to assess the effectiveness of ongoing therapy (dupilumab) in a patient with severe bronchial asthma. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2025;3(2):58–65. doi: 10.31146/2949-4664-apps-3-2-58-65

## Введение

Бронхиальная астма (БА) представляет собой полииатиологическое заболевание со сложным патогенезом, в основе которого лежит хроническое воспаление дыхательных путей, сопровождающееся ограничением воздушного потока на выдохе и характеризующееся такими респираторными симптомами, как одышка, затрудненное дыхание, кашель и свистящие хрипы [1].

В руководствах Глобальной инициативы по бронхиальной астме (Global Initiative for Asthma — GINA), а также в Федеральных клинических рекомендациях по БА выделяют фенотипы в зависимости от демографических, клинических и патофизиологических характеристик: аллергическая, неаллергическая, бронхиальная астма с поздним дебютом, с фиксированной обструкцией и связанная с ожирением [1, 2]. Однако данная классификация не учитывает основные биологические механизмы, участвующие в формирования заболевания и являющиеся основными мишениями для терапии. В связи с этим было предложено в дополнение к фенотипам группировать БА на эндотипы в зависимости от ведущих механизмов воспаления: Т2-эндотип (в основе лежит аллергическое воспаление с участием клеток Т2-иммунного ответа (Th2-клетки и врожденные лимфоидные клетки 2-го типа) и интерлейкинов (IL-4, -5, -13 и др.)) и не Т2-эндотип (ведущую роль играют нейтрофилы и пауэрнулоцитарные клетки, а также выделяемые ими биологически активные молекулы (IL-6, -8, 17A/F)) [3].

В основе верификации диагноза БА лежит комплексный подход, включающий сбор жалоб, анамнеза, совокупность лабораторных (гемограмма, определение общего IgE и специфических IgE в сыворотке крови) и инструментальных методов обследования (спирометрия, пикфлюметрия, бодиплетизмография, исследование уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе и др.) [2]. К одному из современных перспективных методов диагностики БА также следует отнести исследование сосудов микроциркуляторного русла с помощью компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа. Данный инновационный метод имеет множество преимуществ: позволяет оценить состояние капилляров в режиме реального времени, является неинвазивным и безболезненным, не имеет возрастных ограничений, а также не требует специальных условий проведения [4, 5].

Доказано, что в развитии БА одно из значимых влияний оказывает изменение сосудов микроцирку-

ляторного русла [6]. Развивающиеся обструктивные нарушения и, как следствие, гипоксия у пациентов с астмой приводят к нарастающим морфофункциональным изменениям всех клеточных структур легких, в том числе легочной паренхимы и сосудов, приводящих к гемодинамическим нарушениям со снижением эффективного функционирования дыхательной системы [7]. Изменения микроциркуляции в дыхательной системе являются критическими факторами патофизиологических нарушений при БА, сопровождающими ее развитие и течение. При этом степень их выраженности определяет прогноз заболевания, что имеет практическое значение для поиска ранних признаков адаптированности гемодинамики к начальным изменениям бронхиальной проходимости в начальной стадии развития БА (с целью ранней диагностики и профилактики заболевания), верификации диагноза, а также динамического наблюдения для оценки эффективности проводимой терапии [8, 9].

Считается, что капиллярная сеть у пациентов с аллергическими заболеваниями (в том числе у пациентов, страдающих БА) имеет морфологические различия («клубочкообразную» и «древовидную» формы концевых капилляров), измененную архитектонику, увеличение количества капилляров на единицу площади, недостаточную дифференцировку капилляров на уровне 3-го порядка, замедление кровотока и изменение капилляроскопических параметров сосудов микроциркуляторного русла. Все это является следствием перегрузки сосудов в результате компенсаторных механизмов, вызванных гипоксией, влиянием медиаторов воспаления, а также ингибированием апоптоза эндотелиоцитов и факторов angiогенеза [4, 10]. При этом выявляемые нарушения капилляров в острую фазу аллергического воспаления может наблюдаться на этапе доклинических проявлений заболевания, что может использоваться как один из предикторов риска развития БА [11].

Например, в проведенном наблюдательном исследовании в условиях поликлиники было обследовано 150 детей с отягощенным аллергоанамнезом, где на основании полученных данных был проведен факторный и кластерный анализ, при помощи которого удалось определить наиболее значимые прогностические показатели изменений микроциркуляторного русла, характерные для детей с высоким риском развития БА: увеличение диаметра венулярной ча-

сти капилляров, снижение скорости капиллярного кровотока, увеличение количества функционирующих капилляров на единицу площади. В катамнезе в течение 5 лет у 30% пациентов была диагностирована бронхиальная астма [12].

Таким образом, дисфункция микроциркуляторного русла является ключевым звеном патогенеза при БА, а применение метода компьютерной капилляроскопии, позволяющий объективно оценить состояние капилляров, имеет большое значение для определения тактики ведения пациентов [10, 12].

Известно, что главным фактором в рациональном ведении пациентов с БА после верификации диагноза является назначение эффективного лечения. Более 30 лет в терапии БА основную роль играет использование глюкокортикоидов (ГКС), которые уменьшают эозинофильное воспаление в дыхательных путях, купируют приступы и выраженную симптоматику [13]. В Федеральных клинических рекомендациях Российской Федерации по ведению детей с БА, в национальной программе «Бронхиальная астма у детей», а также в согласительном документе GINA в лечении пациентов, страдающих БА, используется ступенчатая базисная терапия и препараты для купирования симптомов бронхобструкции [1, 2, 14]. Однако около 10% взрослых и 2,5% детей плохо переносят терапию ГКС и/или имеют тяжелую бронхиальную астму (ТБА), которая часто является резистентной к стандартной противовоспалительной терапии [13].

В 2021 г. в рекомендациях GINA определение ТБА было изменено. Если ранее оно соотносилось по ступеням терапии, то в настоящее время считается, что ТБА — астма, которая остается неконтролируемой, несмотря на оптимизированное лечение высокими дозами ингаляционных глюкокортикоидов (ИГКС) или  $\beta_2$ -агонистов длительного действия, или ухудшается при попытке снижения дозы ИГКС [1]. При этом ТБА имеет один или два признака: недостаточный контроль над симптомами; частые обострения ( $\geq 2$  в течение года), требующие применения системных ГКС, или одно обострение, которое привело к госпитализации в течение года [1]. В России согласно Федеральным клиническим рекомендациям ТБА до инициации базисной терапии определяется на основании классификации, где учитывается количество дневных иочных симптомов, влияние обострений на физическую активность, а также показатели функции внешнего дыхания [2]. Тяжелая астма является на сегодня не только медицинским, но и социальным бременем современного общества, так как пациенты с ТБА представляют собой группу высокого риска тяжелых жизнеугрожающих обострений (в том числе астматического статуса), приводящих к инвалидизации и смерти [15–17].

Принимая во внимание необходимость разработки новых методов лечения пациентов, страдающих ТБА и резистентных к стандартной противовоспа-

лительной терапии, была создана таргетная терапия, основными мишениями которой являются звенья патогенеза воспаления при БА. Биологическая терапия произвела революцию в лечении БА в мире. Моноклональные антитела, действие которых основано на блокировании различных звеньев патогенеза воспаления, способствуют достижению контроля симптомов астмы, минимизации количества обострений, улучшению показателей внешнего дыхания, тем самым улучшая качество жизни пациентов [18].

На сегодня в Российской Федерации зарегистрировано шесть генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП): омализумаб (анти-IgE антитела), дупилумаб (антитела к рецепторам к  $\alpha$ -субъединицы IL-4), бенрализумаб (антагонист рецептора IL-5), меполизумаб и реслизумаб (антагонисты IL-5), тезепелумаб (ингибитор тимического стромального лимфоэпитеина (TSLP)) [2] (рис. 1).

Дупилумаб представляет собой полностью гуманизированное моноклональное антитело (IgG4) к рецептору IL-4Ra, которое блокирует передачу сигнала от IL-4 и IL-13, являющихся ключевыми факторами T2-воспаления [19]. В проведенном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (Liberty Asthma QUEST) была показана эффективность применения дупилумаба у пациентов, страдающих ТБА: снижение частоты тяжелых обострений в течение года и потребности в применении пероральных ГКС, а также улучшение показателей функции внешнего дыхания [20]. Препарат используется не только в лечении ТБА, в Российской Федерации также зарегистрирован опыт применения при атопическом дерматите, хроническом полипозном риносинусите, эозинофильном эзофагите [21].

## Клиническое наблюдение

Пациент и его законные представители дали свое информированное согласие на обработку своих персональных данных.

Мальчик, 10 лет, поступил в отделение пульмонологии Морозовской детской клинической больницы 28.05.2024 г. с жалобами на периодически возникающие эпизоды затрудненного дыхания, свистящих хрипов, плохую переносимость физических нагрузок, кашель на фоне физических нагрузок.

**Анамнез жизни:** ребенок от первой беременности, протекавшей без особенностей, от первых срочных, самопроизвольных родов. Масса тела при рождении — 3400 г, длина тела — 51 см. Оценка по шкале APGAR — 9/10 баллов. На первом году жизни у ребенка наблюдались проявления атопического дерматита, с двух лет — аллергический ринит.

Семейный анамнез по аллергологическим заболеваниям отягощен: у матери — аллергический ринит.

Из анамнеза заболевания известно, что ребенок наблюдался с диагнозом «бронхиальная астма»

с 2018 года. Получал с 5 лет базисную терапию: флутиказон + салметерол 25/125 мкг по 2 дозы 2 раза в сутки; в период обострения: ингаляции с ипратропиумом + бромидом + фенотерол и будесонидом. Несмотря на приверженность терапии и отсутствие сопутствующих заболеваний, бронхиальная астма оставалась неконтролируемой: ребенка беспокоили частые обострения, плохая переносимость физической нагрузки, возникала необходимость в госпитализациях. В 2024 году ребенок получал объем терапии, соответствующий четвертой ступени согласно GINA (будесонид + формотерол 80/4,5 мкг по 2 дозы 2 раза в сутки, тиотропия бромид 2,5 мкг/доза по 2 дозы 1 раз в сутки) (табл. 1).

**Таблица 1.**

Динамика показателей вентиляционной функции легких по данным спирометрии за период с 2018 по 2024 г.

**Table 1.**

Longitudinal changes in spirometry-based ventilatory pulmonary function: 2018–2024

	Показатели вентиляционной функции легких по данным спирометрии (ОФВ <sub>1</sub> , ЖЕЛ и ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ)	Проба с бронхолитиком (прирост ОФВ <sub>1</sub> )
2018 г.	норма	+ 18%
базисная терапия — флутиказон + салметерол		
2018 г.	норма	проба отрицательная
2020 г.	обструкция легкой степени	+ 19% (240 мл)
2022 г.	выраженная обструкция	+ 58% (750 мл)
базисная терапия — будесонид + формотерол, тиотропия бромид		
2023 г.	обструкция легкой степени	+ 21% (270 мл)
2024 г.	обструкция легкой степени	+ 26% (300 мл)

Примечание: ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного воздуха за 1 секунду, ЖЕЛ — жизненная емкость легких.

Note: FEV<sub>1</sub> — forced expiratory volume in 1 second, VC — vital capacity.

По данным лабораторных исследований также было выявлено повышение общего IgE: в 2020 г. — 1206 МЕ/мл, в 2023 г. — 851 МЕ/мл; сенсибилизация к эпидермальным и пыльцевым аллергенам (береза, тимофеевка, домашняя пыль, кошка).

С 2022 года на фоне регулярной базисной терапии сохраняются вышеуказанные жалобы. При этом обострение бронхиальной астмы — несколько раз в месяц, два эпизодаочных пробуждений за последние 4 недели (купированы дополнительной ингаляцией будесонид + формотерол 80/4,5 мкг).

Объективный осмотр при поступлении:

Общее состояние — средней тяжести, ребенок в сознании. Кожные покровы обычной окраски, на коже верхних и нижних конечностей — единичные элементы папулезных высыпаний с очагами лихенификации (проявления атопического дерматита). Видимые слизистые розовые, чистые. Дыхательная система: частота дыхательных движений —

21 в минуту, при аусcultации — дыхание жесткое, выслушиваются единичные сухие свистящие хрипы, одышки на момент осмотра нет, сатурация составляет 98%. Со стороны сердечно-сосудистой системы — без патологии. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Стул регулярный, мочеиспускание не нарушено.

Проведенное обследование в пульмонологическом отделении:

- рентгенография органов грудной клетки от 29.05.2024 г.: убедительных данных за наличие очаговых и инфильтративных изменений не выявлено;
- спирометрия от 30.05.2024 г.: нарушения вентиляционной функции легких по обструктивному типу тяжелой степени, ОФВ<sub>1</sub> — 60%. Тест с бронхолитиком (фенотерол 300 мкг через спейсер) резко положительный: по ОФВ<sub>1</sub> + 58%, 760 мл;
- в клиническом анализе крови — эозинофилия 680 кл/мкл, остальные показатели без клинически выраженных отклонений; в биохимическом анализе — уровень С-реактивного белка (СРБ) отрицательный, в иммунологическом исследовании — повышенный уровень общего IgE — 949,00 МЕ/мл, sIgE к аллергенам кошки (3-й класс), собаки (2-й класс), деревьев (2-й класс), клещам (1-й класс);
- АСТ-тест — 17 баллов;
- капилляроскопия ногтевого ложа от 30.05.2024 г.: наблюдается выраженный отек периваскулярной зоны, измененные «древовидные» формы капиллярных петлей, значимое сужение артериальной части капилляров (рис. 1, 2).

На основании жалоб (эпизоды затрудненного дыхания, дистанционные свистящие хрипы, плохая переносимость физических нагрузок, кашель на фоне физических нагрузок), данных анамнеза заболевания (наблюдается с диагнозом БА с 5 лет, недостаточный контроль симптомов, частые обострения), отягощенного аллергологического анамнеза (атопический дерматит — на первом году жизни, аллергический ринит — с двух лет, отягощенный семейный анамнез по аллергическим заболеваниям), объективного осмотра (при аускультации — дыхание жесткое, выслушиваются единичные сухие свистящие хрипы), проведенной инструментальной (по данным спирометрии — признаки вентиляционных нарушений по обструктивному типу, данные капилляроскопии ногтевого ложа: периваскулярный отек, измененные «древовидные» формы капиллярных петлей) и лабораторной диагностики (эозинофилия в клиническом анализе крови, повышение уровня общего IgE, выявление специфических IgE), проведенной дифференциальной диагностики (с пневмонией — отсутствие инфильтративных изменений по данным рентгенографии, отсутствие лихорадки и повышения маркеров воспаления по лабораторным данным) у ребенка

**Рисунок 1.**

Периваскулярный отек, измененные «древовидные» формы капиллярных петель (увеличение  $\times 400$ )

**Figure 1.**

Perivascular edema, altered «tree-like» shapes of capillary loops (magnification  $\times 400$ )

**Рисунок 2.**

Периваскулярный отек, измененные «древовидные» формы капиллярных петель (увеличение  $\times 500$ )

**Figure 2.**

Perivascular edema, altered “tree-like” shapes of capillary loops (magnification  $\times 500$ )

установлен диагноз: бронхиальная астма, атопическая форма, тяжелое течение, неконтролируемая, вне обострения, ДН 0 степени, с сенсибилизацией к эпидермальным и пыльцевым аллергенам. Сопутствующими заболеваниями являются атопический дерматит, легкое течение, ограниченно-локализованная форма, стадия неполной ремиссии; аллергический ринит в стадии ремиссии.

Принимая во внимание неконтролируемое течение бронхиальной астмы, недостаточный эффект от проводимой базисной терапии 4-й ступени, явления атопического дерматита, ребенку была показана инициация иммунобиологической терапии ГИБП — дупилумаб в стартовой дозировке 400 мг, далее по 200 мг каждые 14 дней.

07.06.2024 г. курс стационарного обследования и лечения был завершен. Ребенок выписан из стационара с рекомендациями под наблюдение педиатра, пульмонолога, аллерголога-иммунолога по месту жительства.

Результаты терапии дупилумабом: ребенок каждые 14 дней получал ГИБП (дупилумаб), на фоне ко-

торой были отмечены улучшения: приступы бронхобструкции стали реже, ночные пробуждения не беспокоили, переносимость физической нагрузки стала лучше.

03.11.2024 г. при плановом амбулаторном осмотре мальчику было проведено обследование:

- АСТ-тест — 23 балла (частично контролируемое течение);
- спирометрия: показатели ФВД — в пределах возрастных норм, проба с бронхолитиком — отрицательная;
- капилляроскопия: капиллярные петли стали менее извитыми, имели правильную форму шпиль-

**Рисунок 3.**

Капиллярные петли в виде шпильки, снижение отека периваскулярного пространства (увеличение  $\times 400$ )

**Figure 3.**

Capillary loops shaped as a “hairpin”, reduction of edema of the perivascular space (magnification  $\times 400$ )

ки, значимое снижение отека периваскулярного пространства (рис. 3).

Было рекомендовано динамическое наблюдение, ведение дневника самоконтроля над астмой, продолжение биологической и базисной терапии.

## Обсуждение

Таким образом, в представленном клиническом наблюдении продемонстрирована перспективность практического применения метода компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа в стационарных и амбулаторных условиях в качестве метода оценки гемодинамических нарушений при бронхиальной астме с целью верификации диагноза, проведения динамического наблюдения за сосудами на фоне лечения. Также показана эффективность проводимой генно-инженерной биологической терапии дупилумабом в течении тяжелой астмы в виде улучшения контроля над симптомами заболевания, улучшения показателей функции внешнего дыхания, а также положительного влияния на архитектонику сосудов микроциркуляторного русла.

## Заключение

1. Гетерогенность заболевания БА требует дифференцированного персонифицированного подхода к терапии в зависимости от эндотипа заболевания.

2. Моноклональные антитела более 10 лет являются самыми эффективными препаратами для лечения тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы.
3. Применение метода капилляроскопии ногтевого ложа имеет большое практическое значение

**Участие авторов / Author contribution**

П.В. Бережанский — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование, анализ полученных данных, общая ответственность.

А.Э. Хургаева — разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, обработка данных, подготовка текста, редактирование, анализ полученных данных, общая ответственность.

Т.А. Гутырчик — разработка концепции, обработка и анализ полученных данных, редактирование.

А.Б. Малахов — анализ полученных данных, редактирование.

С.И. Шаталина — анализ полученных данных, редактирование.

Н.Г. Колосова — анализ полученных данных, редактирование.

в определении предикторов риска развития и течения заболевания, установления диагноза, а также оценки эффективности проводимой терапии.

Pavel V. Berezhansky — conceptualization, data analysis, writing (reviewing and editing), overall responsibility.

Anastasia E. Khurgaeva — conceptualization, data collection, data processing, writing (the original draft, editing), analysis of the results, overall responsibility.

Tatyana A. Gutyrchik — conceptualization, data processing, analysis of the results, writing (reviewing and editing).

Alexander B. Malakhov — analysis of the results, writing (reviewing and editing).

Svetlana I. Shatalina — analysis of the results, writing (reviewing and editing).

Natalia G. Kolosova — analysis of the results, writing (reviewing and editing).

**Литература**

1. Global Initiative for Asthma Global strategy for asthma management and prevention, 2024. <https://ginasthma.org/2024-report>
2. Клинические рекомендации «Бронхиальная астма. Возрастная группа: дети/взрослые». 20.02.2024 г. (утверждено Минздравом России).
3. Gans M.D., Gavrilova T. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatr Respir Rev*. 2020;36:118–127. doi: 10.1016/j.prrv.2019.08.002.
4. Бережанский П.В., Гутырчик Т.А., Малахов А.Б., Коваленко И.В. и соавт. Особенности изменений в миокардиоциркуляторном русле у детей с отягощенным аллергоанамнезом. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2022;4:344–348. doi: 10.26442/26586630.2022.4.202001.
5. Чумоватов Н.В., Захаров А.В., Черных Н.А., Романов В.В. Клинико-диагностические возможности капилляроскопии ногтевого ложа и перспективы применения метода во фтизиатрии и пульмонологии. *Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза*. 2024; 8(2):5–12.
6. Рывкин А.И., Андрианова Е.Н., Побединская Н.С., Решетова Т.Г. и соавт. Состояние микрогемоциркуляции при бронхиальной астме у детей. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского*. 2006;85(6):7–11.
7. Ландышев Ю.С., Базилевич А.Ю., Чапленко Т.Н. Роль реопульмонографии в оценке эффективности базисной терапии при бронхиальной астме. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2004;17:45–48.
8. Tavakol M.E., Fatemi A., Karbalaie A., et al. Nailfold capillaroscopy in rheumatic diseases: which parameters should be evaluated? *Biomed. Res. Int.* 2015;974530. doi: 10.1155/2015/974530.
9. Park H.S., Kim S.Y., Kim S.R. Targeting abnormal airway vascularity as a therapeutic strategy in asthma. *Respirology*. 2019;15(3):458–471. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01724.x.
10. Крылова О.Ю., Пирогов А.Б., Колосов В.П. Артериоло-капиллярный кровоток в легких и легочная гипертензия у больных бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2009;3:71–74. doi: 10.18093/0869-0189-2009-3-71-74.
11. Petry D.G., Terreri M.T., Len C.A. Nailfoldcapillaroscopy in children and adolescents. *ActaReumatol. Port.* 2008;33(4):395–400.
12. Бережанский П.В., Гутырчик Т.А., Мельникова И.М., Малахов А.Б. и соавт. Способ прогнозирования риска развития бронхиальной астмы у детей 7 лет и младше, имеющих отягощенный аллергологический анамнез. Патент на изобретение № 2789970, Российская Федерация, С1, МПК A61B 5/08.
13. Howell I., Howell A., Pavord I.D. Type 2 inflammation and biological therapies in asthma: Targeted medicine taking flight. *Experimental Medicine Division*. 2023;7(220). doi: 10.1084/jem.20221212.
14. Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Мизерницкий Ю.Л., Ревякина В.А. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 2017.
15. Schoettler N., Strek M.E. Recent Advances in Severe Asthma: From Phenotypes to Personalized Medicine. *Chest*. 2020;157(3):516–528. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.009.
16. Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденков К.В. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2018;28(3):341–358. doi: 10.18093/0869-0189 2018-28-3-341-358.
17. Ивахненко И.В., Колесникова И.Ю. Тактика ведения пациентов с обострением бронхиальной астмы. *Лекарственный вестник*. 2020;14(4):20–28.
18. Kardas G., Kuna P., Panek M. Biological therapies of severe asthma and their possible effects on airway remodeling. *Front.Immunol.* 2020;11:1–11. doi: 10.3389/fimmu.2020.01134.

19. Sastre J., Dávila I. Dupilumab: a new paradigm for the treatment of allergic diseases. *Journal of investigational allergology and clinical immunology*. 2018;28(3):139–150. doi: 10.18176/jiaci.0254.
20. Castro M., Corren J., Pavord I.D., Maspero J., Wenzel S., Rabe K.F., et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *New England journal of medicine*. 2018;378(26):2486–2496. doi: 10.1056/NEJMoa1804092.
21. Ревякина В.А., Геппе Н.А. Практические рекомендации по применению биологических препаратов у сложных (коморбидных) больных с аллергическими и аутоиммунными заболеваниями. г. Москва: «МедКом-Про», 2024.

## References

1. Global Initiative for Asthma Global strategy for asthma management and prevention, 2024. <https://ginasthma.org/2024-report>.
2. Clinical recommendations «Bronchial asthma. Age group: children/adults». 20.02.2024 (approved by the Russian Ministry of Health) (In Russ.).
3. Gans M.D., Gavrilova T. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatr Respir Rev*. 2020;36:118–127. doi: 10.1016/j.prrv.2019.08.002.
4. Berezhansky P.V., Gutyrchik T.A., Malakhov A.B., Kovalenko I.V. et al. Features of changes in the microcirculatory system in children with a history of severe allergic anamnesis. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2022;4:344–348. (In Russ.). doi: 10.26442/26586630.2022.4.202001.
5. Chumovatov N.V., Zakharov A.V., Chernykh N.A., Romanov V.V. Clinical and diagnostic possibilities of capillaroscopy of the nail bed and prospects of application of the method in phthisiology and pulmonology. *Bulletin of the Central Scientific Research Institute of Tuberculosis*. 2024;8(2):5–12. (In Russ.).
6. Ryvkin A.I., Andrianova E.N., Pobedinskaya N.S., Reshetova T.G. et al. The state of microhemocirculation in children with bronchial asthma. *Pediatrics. The G.N. Speransky Journal*. 2006;85(6):7–11.
7. Landyshev Yu.S., Bazilevich A.Yu., Chalenko T.N. The role of rheopulmonography in evaluating the effectiveness of basic therapy for bronchial asthma. *Bulletin of physiology and pathology of respiration*. 2004;17:45–48. (In Russ.).
8. Tavakol M.E., Fatemi A., Karbalaie A., et al. Nailfold capillaroscopy in rheumatic diseases: which parameters should be evaluated? *Biomed. Res. Int.* 2015;974530. doi: 10.1155/2015/974530.
9. Park H.S., Kim S.Y., Kim S.R. Targeting abnormal airway vascularity as a therapeutical strategy in asthma. *Respirology*. 2019;15(3):458–471. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01724.x.
10. Krylova O.Y., Pirogov A.B., Kolosov V.P. Arteriocapillary blood flow in the lungs and pulmonary hypertension in patients with bronchial asthma. *Pulmonology*. 2009;3:71–74. (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2009-3-71-74.
11. Petry D.G., Terreri M.T., Len C.A. Nailfoldcapillaroscopy in children and adolescents. *ActaReumatol. Port.* 2008;33(4):395–400.
12. Berezhansky P.V., Gutyrchik T.A., Melnikova I.M., Malakhov A.B. et al. A method for predicting the risk of developing bronchial asthma in children 7 years and younger with a history of severe allergies. (In Russ.). Patent for invention No. 2789970, Russian Federation, C1, IPC A61B 5/08.
13. Howell I., Howell A., Pavord I.D. Type 2 inflammation and biological therapies in asthma: Targeted medicine taking flight. *Experimental Medicine Division*. 2023;7(220). doi: 10.1084/jem.20221212.
14. Geppe N.A., Kolosova N.G., Kondyurina E.G., Malakhov A.B., Mizernitsky Yu.L., Revyakina V.A. National program «Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention». 2017. (In Russ.).
15. Schoettler N., Strek M.E. Recent Advances in Severe Asthma: From Phenotypes to Personalized Medicine. *Chest*. 2020;157(3):516–528. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.009.
16. Avdeev S.N., Nenasheva N.M., Zhudenkov K.V. Prevalence, incidence, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in the Russian Federation. *Pulmonology*. 2018;28(3):341–358. (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189 2018-28-3-341-358.
17. Ivakhnenko I.V., Kolesnikova I.Y. Tactics of management of patients with exacerbation of bronchial asthma. *Medicinal bulletin*. 2020;14(4):20–28. (In Russ.).
18. Kardas G., Kuna P., Panek M. Biological therapies of severe asthma and their possible effects on airway remodeling. *Front. Immunol.* 2020;11:1–11. doi: 10.3389/fimmu.2020.01134.
19. Sastre J., Dávila I. Dupilumab: a new paradigm for the treatment of allergic diseases. *Journal of investigational allergology and clinical immunology*. 2018;28(3):139–150. doi: 10.18176/jiaci.0254.
20. Castro M., Corren J., Pavord I.D., Maspero J., Wenzel S., Rabe K.F., et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *New England journal of medicine*. 2018;378(26):2486–2496. doi: 10.1056/NEJMoa1804092.
21. Revyakina V.A., Geppe N.A. Practical recommendations for the use of biological drugs in complex (comorbid) patients with allergic and autoimmune diseases. Moscow: «МедКом-Про», 2024. (In Russ.).

Поступила 24.02.2025

Принята в печать: 22.03.2025

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

# Клинический случай поздней диагностики муковисцидоза у подростка с назальным полипозом

Н.М. Гапонова<sup>1</sup>, Д.А. Алимурзаева<sup>1</sup>, М.В. Загрядских<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГУЗ «Тульская детская областная клиническая больница» (ул. Бондаренко, д. 39, г. Тула, 300010, Россия)

<sup>2</sup> ФГБОУ «Тульский государственный университет» (пр. Ленина, д. 92, г. Тула, 300012, Россия)

## Резюме

Муковисцидоз — наследственное заболевание, при котором изменение гена *CFTR* приводит к системному поражению экзокринных желез и хроническому прогрессированию легочной патологии. Отмечается переход муковисцидоза в категорию контролируемых хронических заболеваний: совершаются методы ранней диагностики, разработаны

эффективные таргетные методы лечения и больше внимания уделяется качеству жизни пациентов.

В статье представлен клинический случай муковисцидоза у ребенка 14 лет, диагностика которого началась с компьютерной томографии придаточных пазух носа, где была обнаружена картина полипозного риносинусита.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, ген *CFTR*, клинический случай, наследственное заболевание, полипы носа, «мягкий» генотип

**Для цитирования:** Гапонова Н.М., Алимурзаева Д.А., Загрядских М.В. Клинический случай поздней диагностики муковисцидоза у подростка с назальным полипозом. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2025;3(2):66–71. doi: 10.31146/2949-4664-apps-3-2-66-71

## Сведения об авторах / Information about authors

✉ Гапонова Наталья Михайловна, заведующая отделением пульмонологии ГУЗ «Тульская детская областная клиническая больница», детский пульмонолог; главный внештатный специалист минздрава Тульской области, член Российского респираторного общества, e-mail: [mag777krf@mail.ru](mailto:mag777krf@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0007-1978-1790>

Алимурзаева Джамиля Алимураева, врач-педиатр, врач — аллерголог-иммунолог отделения пульмонологии ГУЗ «Тульская детская областная клиническая больница», <https://orcid.org/0009-0001-3760-4241>

Загрядских Мария Всеволодовна, клинический ординатор кафедры внутренних болезней ФГБОУ «Тульский государственный университет», <https://orcid.org/0009-0005-5165-1828>

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Источник финансирования

Внешнее финансирование не привлекалось.

✉ Natalia M. Gaponova, Head of the Pulmonology Department of the Tula Regional Children's Clinical Hospital, pediatric pulmonologist; chief specialist of the Ministry of Health of the Tula Region, member of the Russian Respiratory Society, e-mail: [mag777krf@mail.ru](mailto:mag777krf@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0007-1978-1790>

Djamila A. Alimurzaeva, Pediatrician and Allergologist-Immunologist, Pulmonology Department, Tula Regional Children's Clinical Hospital, <https://orcid.org/0009-0001-3760-4241>

Maria V. Zagryadskikh, Clinical Resident, Department of Internal Medicine, Tula State University, <https://orcid.org/0009-0005-5165-1828>

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Funding

No external funding was attracted.

## CLINICAL CASE

# Clinical case of late diagnosis of cystic fibrosis in an adolescent with nasal polyposis

Natalia M. Gaponova<sup>1</sup>, Djamila A. Alimurzaeva<sup>1</sup>, Maria V. Zagryadskikh<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Tula Children's Regional Clinical Hospital (39, Bondarenko str., Tula, 300010, Russia)

<sup>2</sup> Tula State University (92, Lenin ave., Tula, 300012, Russia)

## Abstract

Cystic fibrosis is a hereditary disease caused by mutations in the *CFTR* gene. This leads to systemic involvement of the exo-

crine glands and chronic progression of pulmonary pathology. Cystic fibrosis is currently being transferred into the category

of controllable chronic diseases owing to new effective targeted therapies, improved methods of early diagnostics, and greater attention to the patient's quality of life. In this article, we present

a clinical case of cystic fibrosis in a 14-year-old child, where the diagnostic process began with a CT scan of the paranasal sinuses that revealed features of polypous polysinusitis.

**Keywords:** cystic fibrosis, *CFTR* gene, hereditary disease, nasal polyps, mild genotype

**For citation:** Gaponova N.M., Alimurzaeva D.A., Zagryadskikh M.V. Clinical case of late diagnosis of cystic fibrosis in an adolescent with nasal polyposis. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2025;3(2):66–71. doi: 10.31146/2949-4664-apps-3-2-66-71

## Актуальность

Муковисцидоз (кистофиброз поджелудочной железы) — аутосомно-рецессивное моногенное наследственное заболевание, характеризующееся поражением всех экзокринных желез, а также жизненно важных органов и систем, отличается тяжелым течением и прогнозом [1].

Частота муковисцидоза варьирует у населения с разной этнической принадлежностью, проживающего в разных географических регионах, и колеблется от 1:600 до 1:400 000 (M.E. Hodson, D. Geddes, A. Bush, 2007). Согласно предварительным данным, частота заболевания в России составляет 1:6684 новорожденных [2].

Ранняя диагностика муковисцидоза стала стандартом во многих странах благодаря массовому неонатальному скринингу, а pilotный проект в Московской области продемонстрировал эффективность двухэтапной схемы (определение иммунореактивного трипсиногена (ИРТ) с последующим ДНК-тестированием), который позволил подтвердить диагноз уже на 2-й неделе жизни и снизить количество ложноположительных результатов [3, 4].

По мере улучшения выживаемости эпидемиологическая картина муковисцидоза меняется. Последние данные регистров демонстрируют: рассчитанная медиана ожидаемой продолжительности жизни для детей, родившихся с муковисцидозом в 2019–2023 гг., составляет приблизительно 61 год [6].

Даже при наличии неонатального скрининга поздняя диагностика муковисцидоза может сохраняться вследствие ложноотрицательных результатов ИРТ при нарушении сроков забора крови, ограниченного применения молекулярно-генетического этапа и недостаточной клинической настороженности при атипичном течении заболевания [7].

Цель исследования: представить случай поздней диагностики муковисцидоза у ребенка 14 лет для формирования врачебной настороженности при нетипичных проявлениях заболевания.

**Материалы и методы:** ретроспективный анализ истории болезни пациента.

## Результаты и обсуждение клинического наблюдения

Больная Д., 14 лет, 2010 года рождения. Ребенок от 2-й беременности на фоне гриппа на 6–7-й неделе гестации, отслойки плаценты, вторых родов путем кеса-

рева сечения, масса тела при рождении 3560 г, длина тела 50 см. Была приложена к груди в родильном зале на 1-е сутки. Срок пребывания в родильном доме составил 7 дней. Определение иммунореактивного трипсиногена (ИРТ) проводили в родильном доме. Вскрмливание — искусственное. В период новорожденности отмечалась физиологическая желтуха. Развитие соответствовало возрасту. Наследственность не отягощена. Аллергический анамнез: по данным проводимого раннее аллергологического обследования сенсибилизации не выявлено.

Жалобы при поступлении в отделение пульмонологии ГУЗ «Тульская детская областная клиническая больница» (на момент госпитализации возраст ребенка 14 лет): кашель в течение длительного времени (7–8 лет), нет связи с факторами окружающей среды, временем дня и сезонности, затрудненное дыхание на фоне физической нагрузки.

**Анамнез заболевания:** со слов законного представителя, в возрасте двух лет по месту жительства был установлен диагноз «бронхиальная астма», базисная терапия не проводилась. В декабре 2020 года консультирована аллергологом, предварительный диагноз: «синдром гиперреактивности бронхов, аллергический ринит?». Также пациентка была осмотрена оториноларингологом, проведена компьютерная томография придаточных пазух носа от 29.09.2020 г. с последующим заключением: картина полипозного риносинусита. При исследовании: общий IgE от 10.10.2020 г. 149 МЕ/мл (норма — 0–87), специфические IgE к эпителию кошки, собаки, клещам домашней пыли — отрицательно.

В 2020 г. повторно консультирована аллергологом с жалобами на приступы кашля, чихания, затрудненного носового дыхания. Использовала дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ) с препаратом серетид (сальметерол + флутиказон) — 25/50 мкг по 1 дозе 2 раза в день в течение месяца — с положительным эффектом на фоне терапии. При обследовании: оксид азота в выдыхаемом воздухе — 32–29–30 ppb (норма — до 20 ppb). Специфические IgE к кошке и пыльни — результат отрицательный методом ImmunoCap. По данным магнитно-резонансной томографии околоносовых пазух от 15.01.2023 г. картина многочисленных полипов верхнечелюстных пазух и ячеек решетчатого лабиринта. Иммунограмма от 15.01.2023 г.: общий IgE 246 МЕ/мл (норма — 0–200), IgA 1,19 г/л (норма 0,5–2,5), IgM 1,47 г/л (0,2–1,9), IgG — 12,95 г/л

(7,2–17,1). В 2024 г. неоднократно осмотрена пульмонологом с диагнозом: «Бронхиальная астма, легкое течение вне обострения. Гнойный ринит, риносинусит? Синдром постназального затека». Ребенок получал симптоматическую терапию, включавшую промывание полости носа физиологическим раствором, назальный деконгестант (ксилометазолин), муколитик (ацетилцистеин) и антигистаминный препарат (цетиризин). Проводимое лечение значимого клинического улучшения не принесло. 04.06.2024 г. — осмотр оториноларингологом Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Российская детская клиническая больница) с диагнозом: «Острый верхнечелюстной синусит, полипы носа?»

В течение жизни зарегистрированы 4 эпизода рентгенологически подтвержденной пневмонии различной локализации (2011, 2012, 2013, 2016 гг.).

Физическую нагрузку переносит плохо, периодически использует дозированный аэрозольный ингалятор — длительно действующий  $\beta_2$ -агонист (ДАИ ДДБА) ипратропия бромид + фенотерол до 3–4 раз в месяц. 29.11.2024. Осмотрена педиатром, пульмонологом, оториноларингологом клинико-диагностического центра Тульской детской областной клинической больницы — рекомендована плановая госпитализация с целью исключения муковисцидоза у ребенка с хроническим полипозным риносинуситом.

Объективные данные при поступлении в стационар: состояние ребенка оценивалось как средней степени тяжести, что обусловлено длительно сохраняющимся продуктивным кашлем с отделением гнойной мокроты, наличием респираторных нарушений в виде одышки при физической нагрузке, частыми эпизодами бронхобструктивного синдрома и рецидивирующими бронхиальными обструкциями, а также сниженной толерантностью к физическим нагрузкам (бег, ходьба, подъем по лестнице).

При клиническом осмотре: вес — 55 кг (перцентиль 75–90%), ИМТ — 21,09, рост — 161,5 см (перцентиль 25–50%), температура тела — 36,6 °C. Тип телосложения: нормостеническое. Сознание ясное. Кожные покровы чистые, бледно-розовые. Видимые слизистые влажные, розовые. Склеры не изменены. Подкожно-жировая клетчатка развита удовлетворительно. Тонус мышц нормальный. Форма грудной клетки правильная. Утолщения ногтевых фаланг пальцев нет. Частота дыхания — 20 в минуту. Одышки нет. Катаральных явлений нет. Зев не гиперемирован, миндалины не увеличены. Носовое дыхание затруднено, отделяемое отсутствует. Голос не изменен. Аусcultативно в легких дыхание проводится равномерно во все отделы. Хрипов нет.  $SpO_2$  — 99%. Аускультация сердца: ритм правильный, тоны сердца ритмичные, ясные. ЧСС — 78 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Печень и селезенка не пальпируются. Стул регуляр-

ный, оформленный, без патологических примесей, эпизодов стеатореи не отмечено. Мочеиспускание безболезненное, свободное.

При поступлении основной диагноз: «Бронхиальная астма, аллергическая форма, легкое контролируемое течение». Рекомендовано исключить первичную цилиарную дискинезию, муковисцидоз. Сопутствующий диагноз: «Хронический двусторонний риносинусит (полипозно-кистозный?), рецидивирующее течение».

**Лабораторные исследования:** риноцитограмма (06.12.2024): нейтрофилы — 100%. Общий анализ крови (06.12.2024): общее число лейкоцитов —  $6,55 \times 10^9/\text{л}$  (4,00–10,00), абсолютное число нейтрофилов —  $2,99 \times 10^9/\text{л}$  (2,00–7,00), абсолютное число лимфоцитов —  $3,01 \times 10^9/\text{л}$  (0,80–4,00), абсолютное число моноцитов —  $0,38 \times 10^9/\text{л}$  (0,12–1,20), абсолютное число эозинофилов —  $0,15 \times 10^9/\text{л}$  (0,02–0,50), абсолютное число базофилов —  $0,02 \times 10^9/\text{л}$  (0–0,10), нейтрофилов — 45,6% (50,0–70,0), лимфоцитов — 45,9% (20,0–40,0), моноцитов — 5,8% (3,0–12,0), эозинофилов — 2,3% (0,5–5,0), базофилов — 0,4% (0,0–1,0), эритроциты —  $4,46 \times 10^{12}/\text{л}$  (3,50–5,50), гемоглобин — 92 г/л (110–160), гематокрит — 28,0% (37,0–54,0), средний объем эритроцита — 62,9 фл (80,0–100,0), среднее содержание гемоглобина в эритроците — 20,7 пг (27,0–34,0), тромбоциты —  $391 \times 10^9/\text{л}$  (100–300), средний объем тромбоцита — 8,9 фл (7,0–11,0), тромбокрит — 0,349% (0,108–0,282), СОЭ — 10 мм/ч.

**Биохимический анализ крови (06.12.2024 г.):** АСТ — 19,1 ЕД/л (14–34), АЛТ — 9,8 ЕД/л (7–35), глюкоза (сывороточной крови) — 5,2 ммоль/л (3,06–6,38). Общий IgE (11.12.2024 г.): 107 МЕ/мл (норма < 87). Иммунограмма (16.12.2024 г.): IgA — 1,5 г/л (норма 0,5–2,5), IgM — 1,6 г/л (0,2–1,9), IgG — 12,4 г/л (7,2–17,1).

Микробиологическое исследование отделяемого из носовой полости (10.12.2024 г.): *S. aureus* — 102 КОЕ/мл; монокультура. Антитела к *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* (11.12.2024 г.): отрицательно.

**Копрограмма (13.12.2024 г.):** мыла «+», мышечные волокна без исчерченности «+», растительная клетчатка непереваренная «+», растительная клетчатка переваренная «+».

**Исследование проводимости пота на аппарате Нанодакт (13.12.2024 г.):** 74 ммоль/л (50–80 ммоль/л — пограничные значения).

**Пикфлюметрия:** пиковая скорость выдоха в желтой зоне (310 л/мин), среднесуточные колебания пиковой скорости выдоха — более 13%.

**Компьютерная томография органов грудной клетки (06.12.2024 г.):** легочные поля симметричны, с двух сторон субплеврально определяются линейные участки уплотнения легочной ткани (преимущественно по задней поверхности, спереди менее выражено), плевродиафрагмальные спайки (больше справа), бронхи обычной архитектоники,

проходимы, стенки уплотнены, средостение расположено по срединной линии, не расширено, лимфатические узлы не увеличены, легочные артерии нормального диаметра, в плевральных полостях содержимое не определяется, измерение структуры тела Th4 — очаговое изменение размерами 13 × 12 × 10 мм плотностью 35 едН с линейными гиперденсными участками плотностью 427 едН. Заключение: при проведении КТ выявлены признаки фиброзных изменений с двух сторон, изменения структуры Th4.

**ЭхоКГ (06.12.2024 г.):** вариант возрастной нормы.

**ЭКГ (06.12.2024 г.):** неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

**Спирометрия (12.12.2024 г.):** форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 1,92 л (125,4 %), объем форсированного выдоха за 1 секунду/форсированная жизненная емкость легких (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ) — 1,86 л (97,1%), ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ — 1,86 л (48,53%). После бронходилатационного теста: прирост ОФВ<sub>1</sub> составил +0,15 л (+8,1%). Заключение: спирометрия без значимой обратимой обструкции.

Осмотрена генетиком (13.12.2024 г.), рекомендована ДНК-диагностика патогенных вариантов гена *CFTR* в связи с повышенной потовой пробой. Проведена молекулярно-генетическая диагностика (16.01.2025 г.): обнаружены следующие патогенные варианты в гене *CFTR* 3849+10kbC>T/2143 delT.

За время наблюдения в пульмонологическом отделении в 2024 г. было несколько эпизодов затрудненного дыхания вочные часы, приступообразного непродуктивного кашля, на фоне приема ДАИ ДДБА с положительным эффектом. Также отмечался эпизод приступообразного кашля в утренние часы (в 5–6 часов).

Направлена в ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (РДКБ) для дополнительного обследования и коррекции терапии. При дополнительном обследовании был выявлен первичный высеv *P. aeruginosa* 10<sup>3</sup> КОЕ/мл.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, объективных данных, лабораторных и инструментальных исследований выставлен основной диагноз: «Кистозный фиброз (муковисцидоз) — E84.8. Генотип: 3849+10kbC>T/2143 delT. Легочная форма заболевания, среднетяжелое течение. Хронический бронхит. Обострение бронхолегочного процесса по бронхитическому типу. ДН 0–1-й степени. Хроническая инфекция *S. aureus* (MSSA), *P. aeruginosa* (первичный высеv). Хронический полипозно-гнойный риносинусит».

**Сопутствующее заболевание:** бронхиальная астма, аллергическая, средней степени тяжести, частично контролируемая, вне обострения. Анемия I степени, микроцитарная, гипохромная.

Назначена базисная терапия, эрадикационное лечение синегнойной инфекции и таргетная терапия (10.03.2025 г.) препаратором элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор и ивакафтор 100 мг + 50 мг + 75 мг и 150 мг. Рекомендовано начать прием согласно инструкции по 2 таблетки элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор 100/50/75 утром + ивакафтор 150 мг по 1 таблетке вечером. На данный момент пациентка продолжает наблюдение у пульмонолога в Тульской детской областной клинической больнице.

## Обсуждение

Еще несколько десятилетий назад большинство пациентов с муковисцидозом не доживали до зрелого возраста. В настоящее время генетическая основа данного заболевания стала чрезвычайно разнообразной: описано более 2000 различных патогенных вариантов гена *CFTR*, обуславливающих широкий спектр фенотипических проявлений.

У пациентки выявлены компаунд-гетерозиготные патогенные варианты гена *CFTR* 3849+10kbC>T и 2143delT, один из которых (3849+10kbC>T) относится к «мягким» и характеризуется остаточной функцией *CFTR*-белка. Такие генотипы ассоциируются со «стертым» течением заболевания, отсроченной диагностикой и несвоевременным назначением терапии. В представленном случае клинические проявления были в виде неоднократных пневмоний, бронхиальных обструкций, полипозного риносинусита.

Развитие полипозного риносинусита при муковисцидозе обусловлено сгущением секрета желез слизистой оболочки околоносовых пазух, нарушением мукоцилиарного клиренса и хроническим бактериальным воспалением. Эти факторы способствуют отеку слизистой, гиперплазии эпителия и формированию полипозных образований. Кроме того, околоносовые пазухи могут служить резервуаром патогенной флоры, способствуя нисходящему инфицированию нижних дыхательных путей [8, 9]. Поражение лор-органов при муковисцидозе включает хронический риносинусит (гнойный или полипозно-гнойный), распространенность которого увеличивается с возрастом до 90% к подростковому возрасту [10] и может быть первым проявлением заболевания у пациентов с «мягкими» генотипами, как в данном клиническом случае.

Несмотря на проведение неонатального скрининга (ИРТ в норме), диагноз не был заподозрен из-за ложноотрицательного результата ИРТ, который в РФ наблюдается в 7% [11]. Это подчеркивает необходимость повторного обследования при клинических признаках заболевания, даже при отрицательном скрининге. Недостатком существующего алгоритма неонатального скрининга является высокая частота ложноотрицательных результатов.

## Выводы

Данный случай представляет клиническую ситуацию, в которой муковисцидоз долгое время не распознавался из-за отсутствия типичных гастроэнтерологических проявлений и структурных изменений в легких, таких как бронхэкстазы. Множественные респираторные инфекции, включая четыре эпизода пневмонии, хронический риносинусит с полипозом и отсутствие стойкого эффекта от противоастматической терапии, не были своевременно оценены с точки зрения возможной наследственной патологии.

### Вклад авторов / Author contribution

Н.М. Гапонова — редакция, утверждение окончательного варианта статьи.  
М.В. Загрядских, Д.А. Алимурзаева — дизайн статьи, написание текста.

Выделение *P. aeruginosa* у пациента с муковисцидозом, ранее не получавшего терапии, имеет клиническое значение: колонизация данным патогеном ассоциирована с ухудшением прогноза и требует своевременного принятия решения об эрадикационной терапии.

Полученные данные подчеркивают необходимость повышенной клинической настороженности оториноларингологов, пульмонологов и аллергологов при сочетании хронического кашля, назального полипоза и бронхобструктивного синдрома с неоднократными эпизодами пневмоний, особенно у детей с недостаточным эффектом от стандартного лечения.

## Литература

1. Клинические рекомендации. Кистозный фиброз (муковисцидоз) / утверждены профильной комиссией по специальности «пульмонология» Минздрава России, 2021 г. – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 72 с. С. 6. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/112\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/112_1) (дата обращения: 06.05.2025).
2. Киян Т.А., Калиненкова С.Г., Фатхуллина И.Р., Мельяновская Ю.Л., Шадрина В.В., Воронин С.В., Кондратьева Е.И. Разработка стратегии молекулярно-генетического тестирования в новом алгоритм неонатального скрининга на муковисцидоз. Опыт внедрения на примере Московской области. *Azerbaijan Journal of Pediatrics.* 2024;158. doi: 10.28942/apj.v1i1.
3. Чурюмова Ю.А., Калинина О.В., Вавилова Т.В. Молекулярно-генетическая диагностика в неонатальном скрининге наследственных заболеваний. *Лабораторная служба.* 2022;3:44–50. doi: 10.17116/labserv202203144.
4. ГБУЗ МО «НИКИ детства». Опыт Московской области по применению нового алгоритма неонатального скрининга на муковисцидоз [Электронный ресурс]. НИКИ детства: официальный сайт. 2024. URL: <https://nikid.ru/opyt-moskovskoy-oblasti-po-primeneni/> (дата обращения: 07.05.2025).
5. Mustafina M., Silantyev A., Krasovskiy S., Chernyak A., Naumenko Z., Suvorov A., et al. Exhaled breath analysis in adult patients with cystic fibrosis by real-time proton mass spectrometry. *Clinica Chimica Acta.* 2024;560. Article ID: 119733. doi: 10.1016/j.cca.2024.119733.
6. Cystic Fibrosis Foundation. 2023 Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Highlights. Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation. 2024. URL: <https://www.cff.org/sites/default/files/2024-06/2023-Cystic-Fibrosis-Foundation-Patient-Registry-Highlights-Handout.pdf> (дата обращения: 13.05.2025).
7. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.: 2017:72. Режим доступа: [https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF\\_consensus\\_2017.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf) (дата обращения: 12.05.2025).
8. Поляков Д.П., Дайхес Н.А., Юнусов А.С., Карнеева О.В., Кондратьева Е.И., Петров А.С., Белавина П.И., Рязанская А.Г., Молодцова Е.В. Риносинусохирургия у детей с муковисцидозом. *Голова и шея. Российский журнал.* 2021;9(1):35–44. doi: 10.25792/HN.2021.9.1.35-44.
9. Павлуш Д.Г., Павлуш Е.Н., Матвеева Н.Ю., Калиниченко С.Г., Дюйзен И.В. Хронический полипозный риносинусит: этиопатогенетические механизмы его возникновения. *Медицина.* 2018;2:69–78.
10. Поляков Д.П., Дайхес Н.А., Кондратьева Е.И. Состояние оториноларингологической помощи детям с муковисцидозом в Российской Федерации. *Вопросы практической педиатрии.* 2024;19(5):7–13. doi: 10.20953/1817-7646-2024-5-7-13.
11. Шерман В.Д., Куцев С.И., Ижевская В.Л. Кондратьева Е.И. Оценка эффективности неонатального скрининга на муковисцидоз в Российской Федерации. *Вопросы практической педиатрии.* 2022;17(3):12–19. doi: 10.20953/1817-7646-2022-3.

## References

1. Ministry of Health of the Russian Federation. *Clinical Guidelines: Cystic Fibrosis (Mukoviscidosis).* Moscow (RU): Ministry of Health of the Russian Federation. 2021. 72 p. p. 6. Available from: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/112\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/112_1) [accessed 2025-05-06].
2. Kiyan T., Kalinenkova S., Fatkhullina I., Mel'yanovskaya Yu., Shadrina V., Voronin S., Kondratieva E. Development of a strategy for molecular genetic testing in a new algorithm for neonatal screening for cystic fibrosis. Implementation experience using the example of the Moscow region. *Azerbaijan Journal of Pediatrics.* 2024:158. (In Russ.). doi: 10.28942/apj.v1i1.

3. Churyumova Y.A., Kalinina O.V., Vavilova T.V. Molecular-genetic diagnostics in neonatal screening for hereditary diseases. *Laboratornaya sluzhba* (Laboratory Service). 2022;(3):44–50. (In Russ.). doi: 10.17116/labserv202203144.
4. State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region “NIKI detstva.” The Moscow Region’s experience with implementing a new algorithm for neonatal screening for cystic fibrosis [Internet]. *NIKI detstva: official website*; 2024. (In Russ.). Available from: <https://nikid.ru/opyt-moskovskoy-oblasti-po-primeneni/> [accessed 2025-05-07].
5. Mustafina M., Silantyev A., Krasovskiy S., Chernyak A., Naumenko Z., Suvorov A., et al. Exhaled breath analysis in adult patients with cystic fibrosis by real-time proton mass spectrometry. *Clin Chim Acta*. 2024;560:119733. doi: 10.1016/j.cca.2024.119733.
6. Cystic Fibrosis Foundation. 2023 *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Highlights* [Internet]. Bethesda (MD): Cystic Fibrosis Foundation; 2024. Available from: <https://www.cff.org/sites/default/files/2024-06/2023-Cystic-Fibrosis-Foundation-Patient-Registry-Highlights-Handout.pdf> [accessed 2025-05-13].
7. National Consensus “Cystic Fibrosis: Definition, Diagnostic Criteria, Therapy.” Moscow (RU); 2017. 72 p. (In Russ.). Available from: [https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF\\_consensus\\_2017.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf) [accessed 2025-05-12].
8. Polyakov D.P., Daikhes N.A., Yunusov A.S., Karneeva O.V., Kondratyeva E.I., Petrov A.S., Belavina P.I., Ryazanskaya A.G., Molodtsova E.V. Rhinosinus surgery in children with cystic fibrosis. *Head and Neck. Russian Journal*. 2021;9(1):35–44. (In Russ.). doi: 10.25792/HN.2021.9.1.35-44.
9. Pavlush D.G., Pavlush E.N., Matveeva N.Yu., Kalinichenko S.G., Dyuizen I.V. Chronic polypoid rhinosinusitis: etiopathogenetic mechanisms of its development. (In Russ.). *Meditina*. 2018;(2):69–78.
10. Polyakov D.P., Daykhes N.A., Kondratyeva E.I. State of otorhinolaryngological care for children with cystic fibrosis in the Russian Federation. *Vopr. prakt. pediatr.* (Clinical Practice in Pediatrics). 2024;19(5):7–13. (In Russ.). doi: 10.20953/1817-7646-2024-5-7-13.
11. Sherman V.D., Kutsev S.I., Izhevskaya V.L., Kondratyeva E.I. Effectiveness of neonatal screening for cystic fibrosis in the Russian Federation. *Vopr. prakt. pediatr.* (Clinical Practice in Pediatrics). 2022;17(3):12–19. (In Russ.). doi: 10.20953/1817-7646-2022-3-12-19.

Поступила 27.02.2025

Принята в печать: 31.03.2025

# Герпесвирусная инфекция как фактор повышения риска частых острых респираторных вирусных инфекций и соматической патологии у детей на клиническом примере

А.А. Гарбузов<sup>1,2</sup>, Т.А. Руженцова<sup>3</sup>, А.Л. Байракова<sup>1,4</sup>, С.С. Саидов<sup>5</sup>, Д.Ш. Мачарадзе<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ул. Адмирала Макарова, д. 10, Москва, 125212, Россия)

<sup>2</sup> ООО «Городской центр медицинских исследований» (мкр. Северное Чертаново, д. 1а, г. Москва, 117648, Россия)

<sup>3</sup> Московский медицинский университет «РЕАВИЗ» (ул. Краснобогатырская, д. 2, стр. 2, г. Москва, 107564, Россия)

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (ул. Долгоруковская, д. 4, г. Москва, 127006, Россия)

<sup>5</sup> ГАУЗ «Калужский областной специализированный центр инфекционных заболеваний и СПИД» (Грабцевское шоссе, д. 115, к. 3, г. Калуга, 248009, Россия)

## Резюме

Представлен клинический пример, демонстрирующий особенности течения острых респираторных инфекций с затяжным и осложненным течением на фоне сочетанной герпесвирусной инфекции. Цитомегаловирус и вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) диагностированы на основании обнаружения высокого титра антител IgG, а также ДНК вирусов в мазках из носоглотки и ДНК ВГЧ-6 в крови. Среди особенностей проявлений отмечены утомляемость и желудочно-кишечные расстройства с существенным снижением аппетита, болями в животе, анемией. В соответствии с инструкцией к препаратуре на фоне симптоматики ОРВИ была проведена терапия инозином пранобексом, являющимся

противовирусным лекарственным средством с широким спектром действия против РНК- и ДНК-содержащих вирусов, которая позволила достичь значительного улучшения состояния ребенка с сокращением частоты острых респираторных инфекций и их осложнений, по-видимому, за счет действия против вирусов группы герпеса.

Представленный клинический пример подтверждает, что сегодня при лечении детей с частыми и осложненными острыми респираторными вирусными инфекциями необходимо помнить о влиянии вирусов группы герпеса. Уточнение диагноза позволяет выбрать наиболее правильную терапию, улучшить состояние здоровья ребенка.

**Ключевые слова:** ВГЧ-6, ВГЧ-6А, ВГЧ-6В, герпесвирусные инфекции, инозин пранобекс, ОРВИ, острые респираторные инфекции, цитомегаловирус, цитомегаловирусная инфекция, ЦМВ

**Для цитирования:** Гарбузов А.А., Руженцова Т.А., Байракова А.Л., Саидов С.С., Мачарадзе Д.Ш. Герпесвирусная инфекция как фактор повышения риска частых острых респираторных вирусных инфекций и соматической патологии у детей на клиническом примере. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2025;3(2):72–78. doi: 10.31146/2949-4664-apps-3-2-72-78

## Сведения об авторах / Information about the authors

Гарбузов Александр Александрович, младший научный сотрудник клинического отдела ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; ООО «Городской центр медицинских исследований», e-mail: [os.vertebra@gmail.com](mailto:os.vertebra@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-3378-8418>

✉ Руженцова Татьяна Александровна, д.м.н., заведующий кафедрой внутренних болезней, заведующий кафедрой клинической медицины Московского медицинского университета «РЭАВИЗ», e-mail: [ruzhencova@gmail.com](mailto:ruzhencova@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-6945-2019>, Scopus Author ID 57193900159

Байракова Александра Львовна, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; ассистент кафедры клинической микробиологии и фаготерапии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, e-mail: [alexandrabl@mail.ru](mailto:alexandrabl@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-7040-7768>

Сайдов Сайдмурод Сайдович, д.м.н., профессор, главный врач ГАУЗ «Калужский областной специализированный центр инфекционных заболеваний и СПИД», e-mail: [center\\_aids@adm.kaluga.ru](mailto:center_aids@adm.kaluga.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8986-9658>

Мачарадзе Дали Шотаевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отдела ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: [dalim\\_a@mail.ru](mailto:dalim_a@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-5999-7085>

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Источник финансирования

Внешнее финансирование не привлекалось.

Alexander A. Garbuзов, Junior researcher, Clinical Department, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology; City Center for Medical Research, e-mail: [os.vertebra@gmail.com](mailto:os.vertebra@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-3378-8418>

✉ Tatiana A. Ruzhentsova, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Internal Medicine, Head of Department of Clinical Medicine, Moscow Medical University "Reaviz", e-mail: [ruzhencova@gmail.com](mailto:ruzhencova@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-6945-2019>; Scopus Author ID 57193900159

Alexandra L. Bayrakova, Cand. Sci. (Biol.), Leading researcher, Laboratory of Clinical Microbiology and Biotechnology, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology; Assist. Prof., Department of Clinical Microbiology and Phage Therapy, Russian University of Medicine (ROSUNIMED), e-mail: [alexandrabl@mail.ru](mailto:alexandrabl@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-7040-7768>

Saidmurod S. Saidov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief Medical Officer, Kaluga Oblast Specialized Center for Infectious Diseases and AIDS, e-mail: [center\\_aids@adm.kaluga.ru](mailto:center_aids@adm.kaluga.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8986-9658>

Dali Sh. Macharadze, Dr. Sci. (Med.), Leading researcher, Clinical Department, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, e-mail: [dalim\\_a@mail.ru](mailto:dalim_a@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-5999-7085>

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Funding

No external funding was received.

## INFECTIOUS DISEASES

# Herpesvirus as a risk factor for recurrent upper respiratory tract infections and other pathological states in children: A clinical case

Alexander A. Garbuзов<sup>1,2</sup>, Tatiana A. Ruzhentsova<sup>3</sup>, Alexandra L. Bayrakova<sup>1,4</sup>, Saidmurod S. Saidov<sup>5</sup>,  
Dali Sh. Macharadze<sup>1</sup>

<sup>1</sup> G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, (10, Admiral Makarov str., Moscow, 125212, Russia)

<sup>2</sup> City Center for Medical Research (microdistrict 1A, Severnoye Chertanovo, Moscow, 117648, Russia)

<sup>3</sup> Moscow Medical University "Reaviz", Moscow, Russia (2, bldg. 2, Krasnobogatyrskaya str., Moscow, 107564, Russia)

<sup>4</sup> Russian University of Medicine (ROSUNIMED) (4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russia)

<sup>5</sup> Kaluga Oblast Specialized Center for Infectious Diseases and AIDS (115, bldg. 3, Grabtsevskoye Shosse, Kaluga, 248009, Russia)

### Abstract

The article presents a clinical case of recurrent upper respiratory tract infections (URTI) with a prolonged and complicated course combined with multiple herpesviruses. Cytomegalovirus and human herpes virus type 6 (HHV-6) were diagnosed based on high IgG antibody titers, detection of viral DNA in nasopharyngeal swabs, and HHV-6 DNA in blood. Clinical manifestations included fatigue and gastrointestinal disorders with notably decreased appetite, abdominal pain, and anemia. In accordance with the prescribing information, URTI symptoms were managed with inosine pranobex — a broad-spectrum antiviral drug active

against RNA and DNA viruses. The administered therapy significantly improved the patient's outcome, reducing the frequency of respiratory infections and their complications, likely due to its targeted action against herpes viruses.

**Conclusion.** The presented clinical case supports the view that when treating children with frequent and complicated upper respiratory tract infections, the potential effect of herpes viruses must be considered. Clarifying the diagnosis enables more appropriate therapeutic decisions and helps improve the child's health.

**Keywords:** URTI, CMV, cytomegalovirus, cytomegalovirus infection, HHV-6, HHV-6A, HHV-6B, human herpesvirus 6, herpesvirus infections, inosine pranobex

**For citation:** Garbuzov A.A., Ruzhentsova T.A., Bayrakova A.L., Saidov S.S., Macharadze D.Sh. Herpesvirus as a risk factor for recurrent upper respiratory tract infections and other pathological states in children: A clinical case. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2025;3(2):72–78. doi: 10.31146/2949-4664-apps-3-2-72-78

## Введение

Вирусы группы герпеса чрезвычайно широко распространены во всех странах мира среди различных групп населения. По данным ВОЗ, ими инфицировано более 90% людей. Нередко выявляются признаки персистенции одновременно двух или более вирусов из этой группы. Возможность длительного их существования в организме человека в латентной форме, вероятность активизации при действии различных факторов с развитием разнообразных клинических проявлений существенно затрудняет диагностику в повседневной практике. Во многих случаях наличие и активность возбудителей не определяется, целенаправленного лечения не проводится [1].

Среди всех вирусов группы герпеса для человека патогенны 8 типов, разделенных по тропности к тканям на три подсемейства:  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -герпесвирусы.

Альфа-герпесвирусы (вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов, вирус ветряной оспы или опоясывающего герпеса, а также вирус герпеса В (*Cercopithecine herpesvirus 1*) отличаются тропностью к нервной системе [1, 2, 3]. Подсемейство  $\beta$ -герпесвирусов характеризуется способностью поражать клетки эпителия и эндотелия, лимфоидной и железистой тканей. В это подсемейство входят цитомегаловирус (ЦМВ), а также вирусы герпеса человека 6А, 6В и 7-го типов (ВГЧ-6, ВГЧ-6А, ВГЧ-6В, ВГЧ-7) [1, 4]. Подсемейство  $\gamma$ -герпесвирусов (вирус Эпштейна — Барр и вирус герпеса человека 8-го типа отличается тропностью к лимфоцитам [1, 4].

По имеющимся на сегодня данным, клиническая картина при инфицировании герпесвирусами у детей нередко сходна с симптоматикой сезонных ОРВИ. Активность герпесвирусов способствует более длительному течению катаральных симптомов и развитию осложнений. Однако зачастую сложно или невозможно определить, какой именно возбудитель стал причиной осложненного течения [5]. Во многих случаях только посмертное морфологическое исследование дает ответ на этот вопрос [1]. Наиболее простыми для диагностики остаются вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов, а также вирус опоясывающего герпеса, так как наиболее известным их проявлением остаются характерные высыпания в виде пузырьков на коже и слизистых оболочках. Однако типичная сыпь обнаруживается или имеется в анамнезе не у всех пациентов, а последствия инфицирования могут проявляться в виде энцефалитов, невритов, нейропатий и других заболеваний [4, 6]. В ходе исследований было обнаружено, что при инфицировании клеток нервной системы ВПГ-1 в головном мозге формируются накопления амилоида, что также наблюдается при болезни Альцгеймера [7].

Особенности тропизма подсемейства  $\beta$ -герпесвирусов обусловливают наиболее разнообразную симптоматику при инфицировании или активизации. Среди проявлений возможны поражения различных органов: пневмонии, вискулиты, энцефалиты, кардины, гломерулонефриты, гепатиты, энтериты, колиты, сиалоадениты и другая патология, которая может быть связана и с другими этиологическими факторами [8–10]. Сложность оценки клинической значимости тех и других факторов, их вклада в формирование симптоматики нередко существенно затрудняет выбор правильной терапии.

Тропность к В-лимфоцитам вирусов ВЭБ и ВГЧ-8 обусловливает их значение в развитии аутоиммунной или онкологической патологии. Показано, что ВЭБ чаще, чем ЦМВ и ВГЧ-6, становится этиологическим фактором при развитии мононуклеоза, может дать симптоматику ОРВИ, зачастую с осложнениями, становится причиной синдрома хронической усталости [1, 4]. ВГЧ-8 чаще всего проявляется при иммунодефицитных состояниях, когда может стать основой для развития саркомы Капоши, болезни Кастлемана и первичной лимфомы серозных полостей [12].

Проявления герпесвирусных инфекций разнообразны, однако в педиатрической практике наиболее часто проявления ограничены подверженностью острым респираторным инфекциям с развитием осложнений на фоне снижения активности иммунного ответа, что характерного для этой группы заболеваний. Отсутствие как в амбулаторной, так и в госпитальной повседневной педиатрической практике адекватных общепринятых критериев лабораторного выявления вирусов группы герпеса, отсутствие настороженности врачей в отношении этих возбудителей вместе с необходимостью диагностики и целенаправленной терапии демонстрирует представленный клинический пример.

## Клинический пример

Родители пациента Б., 5 лет, обратились с жалобами на частые ОРВИ у ребенка: ежемесячно продолжительностью по 10 дней в течение года. Эпизоды заболеваний протекают с развитием тонзиллита, синусита, ларингита, бронхита, в том числе обструктивного, лимфаденопатией, чего ранее родители не отмечали.

**Анамнез жизни.** Отклонений в физическом и нервно-психическом развитии не наблюдалось. Из перенесенных заболеваний: в 3 года — ротавирусная и коронавирусная инфекции, ветряная оспа (протекали без осложнений), до 4 лет — редкие эпизоды ОРВИ.

По данным представленной медицинской документации, в течение 5-го года жизни почти все эпизоды ОРВИ сопровождались назначением перор-

ральной или парентеральной антибактериальной терапии и ингаляторных глюокортикоидов.

Увеличение поверхностных (яремных) переднешейных лимфоузлов впервые обнаружено в октябре 2023 года, когда после сильного переохлаждения мальчик заболел ОРВИ. Отмечали жалобы на слабость, боль в горле, заложенность носа, сухой кашель, повышение температуры до 38,0 °С. На фоне симптоматической терапии лихорадка и катаральные явления на пятый день от начала заболевания были купированы, однако, согласно записи педиатра, сохранялись пальпирующиеся увеличенные поверхностные (яремные) переднешейные лимфоузлы.

По результатам клинического анализа крови, выполненного в связи с сохраняющейся лимфаденопатией, в ноябре 2023 года впервые в жизни отмечено снижение гемоглобина, другие показатели были в пределах референсных значений.

Наиболее длительным был эпизод ОРВИ, который начался 11.05.2024 г. с повышения температуры тела, насморка, першения в горле. Лечение проводилось вначале симптоматическое. К 16.05.2024 г. эффекта от терапии не было, в связи с чем ребенок был госпитализирован в ГБУЗ КО «Детская городская больница». Поставлен диагноз: «ОРВИ, шейный лимфаденит». При поступлении в стационар состояние средней тяжести; температура тела — 37,5 °С. Кожные покровы телесного цвета, нормальной влажности, без высыпаний. Зев и миндалины немного гиперемированы, налетов нет. Дыхание через нос умеренно затруднено. При пальпации отмечается увеличение и болезненность поверхностных (яремных) переднешейных лимфатических узлов. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Со стороны сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочеполовой и опорно-двигательной систем, согласно данным клинического обследования, патологических отклонений не выявлено. Уровень сознания по шкале Глазго (для детей старше 4 лет) — 15.

**При поступлении в клиническом анализе крови:** гемоглобин — 105 г/л, эритроциты —  $4,11 \times 10^{12}/\text{л}$ , цветовой показатель — 0,78, тромбоциты — 348  $\times 10^9/\text{л}$ , лейкоциты —  $14,98 \times 10^9/\text{л}$ , эозинофилы — 5%, палочкоядерные нейтрофилы — 15%, сегментоядерные нейтрофилы — 53%, лимфоциты — 19%, моноциты — 7%, СОЭ — 37 мм/ч.

**В биохимическом анализе крови:** общий белок — 74,5 г/л, мочевина — 3,70 ммоль/л, креатинин — 48,4 ммоль/л, билирубин общий — 6,0 мкмоль/л, билирубин прямой — 1,0 мкмоль/л, билирубин непрямой — 5,0 мкмоль/л, АСТ — 31,4 Ед/л, АЛТ — 10,4 Ед/л, глюкоза — 5,1 ммоль/л, КФК — 409,7 Ед/л, ЛДГ — 246,6 Ед/л, АСЛО — 140, СРБ — 44,0 мг/л.

**Общий анализ мочи:** pH — кислая, плотность — 1015, белок — нет, глюкоза — нет, кетоновые тела — нет, лейкоциты — 2–1–2 в поле зрения, эритроциты — нет, соли — ураты+.

Таким образом, по данным лабораторного обследования выявлено повышение лейкоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, увеличение СОЭ, повышение СРБ, снижение гемоглобина и цветового показателя, наличие уратов в моче, остальные показатели — в пределах референсных значений.

Инструментальные исследования проведены для уточнения состояния лимфоузлов и исключения возможных осложнений.

**По данным УЗИ:** обнаружено увеличение поверхностных (яремных) переднешейных лимфоузлов с размерами до  $40 \times 19$  мм справа и до  $25 \times 12$  мм слева с неизменной эхоструктурой.

**По данным ЭКГ:** синусовая аритмия, ЧСС — 61–95 ударов в мин., вертикальное ЭОС, неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

**Диагноз с учетом дополнительного обследования:** «ОРЗ, шейный лимфаденит».

**Лечение:** цефтриаксон по 1 г в сутки внутримышечно 7 дней, местнодействующие антисептики.

При выписке состояние удовлетворительное. В переднешейной группе пальпируется слева поверхность (яремный) лимфузел около 0,5 см в диаметре, безболезненный, мягкоэластичной консистенции. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. По другим органам — в пределах нормы.

**В клиническом анализе крови:** гемоглобин — 110 г/л, эритроциты —  $4,31 \times 10^{12}/\text{л}$ , цветовой показатель — 0,77, тромбоциты —  $565 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоциты — 6,27  $\times 10^9/\text{л}$ , эозинофилы — 8%, палочкоядерные нейтрофилы — 2%, сегментоядерные нейтрофилы — 41%, лимфоциты — 39%, моноциты — 10%, СОЭ — 26 мм/ч.

Однако после лечения в стационаре у ребенка сохранилась сильная утомляемость при повседневных физических нагрузках (активных играх, ходьбе), частые эпизоды болей в горле, плохой аппетит, жалобы на эпизоды болей в животе, увеличение поверхностных (яремных) переднешейных лимфоузлов.

В октябре 2024 года в связи с этими жалобами ребенок направлен педиатром на лабораторное обследование. В клиническом анализе крови 22.10.2024 г.: гемоглобин — 117 г/л, эритроциты и их характеристики — также в пределах референсных значений, цветовой показатель — 0,81, лейкоциты —  $7,5 \times 10^9/\text{л}$ , лимфоциты — 30% (референсные значения — 33–61%), тромбоциты —  $413 \times 10^9/\text{л}$  (референсные значения —  $(200–400) \times 10^9/\text{л}$ ). В биохимическом анализе крови: ферритин — 18 нг/мл (референсные значения — 20–300 нг/мл), железо — 6,6 мкмоль/л (референсные значения — 9,5–30 мкмоль/л), билирубин общий — 8,9 мкмоль/л (референсные значения — 0,9–6,8 мкмоль/л); общий белок, аланиламинотрансфераза, аспартатаминотрансфераза,  $\gamma$ -глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа,  $\alpha$ -амилаза, общий холестерин, триглицериды, креатинин, мочевина, С-реактивный белок, анти-стрептолизин-О, МНО, фибриноген, протромбиновый индекс, общий

IgE — в пределах референсных значений. По результатам ИФА в сыворотке крови обнаружено повышение титра высокоавидных антител IgG к ВПГ-1, -2 (коэффициент позитивности — 19,7; avidность — 89%); антител IgG к ВГЧ-6 (качественно) и к ЦМВ (коэффициент позитивности — 14; avidность — 49% — пограничное значение). Антитела IgM не выявлены. По данным обследования рекомендовано обследование в стационаре.

07.11.2024 г. ребенок был госпитализирован в стационар ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» для углубленного обследования с целью уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения.

При осмотре в момент поступления в стационар: состояние средней тяжести; температура тела — 36,5 °C; кожные покровы обычного цвета, нормальной влажности, без высыпаний; видимые слизистые оболочки — без особенностей. При пальпации поверхностные (яремные) переднешейные лимфоузлы — до 1,5 см в диаметре, безболезненные, плотноэластической консистенции. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. По сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочеполовой и опорно-двигательной системам патологических отклонений не выявлено.

При инструментальном обследовании по данным УЗИ органов брюшной полости выявлены эхопризнаки диффузных изменений поджелудочной железы (по типу фиброза), эхопризнаки утолщения слизистого слоя выходного отдела желудка (реактивного характера). По данным ЭКГ: синусовая аритмия с миграцией водителя ритма в пределах предсердий, ЧСС 65–103 удара в минуту (при норме 74–115), вертикальное положение ЭОС, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. По данным эзофагогастroduоденоскопии — гетеротопия слизистой желудка в верхнюю треть пищевода, эндоскопическая картина бульбита, дуоденита.

По данным анализа крови выявлено снижение гемоглобина до 108 г/л. Остальные показатели клинического анализа крови и общего анализа мочи — в пределах референсных значений.

**Диагноз:** «Гипохромная нормоцитарная железодефицитная анемия легкой степени, хронический дуоденит, бульбит (обострение)».

**Лечение:** эзомепразол 10 мг в сутки 2 недели, железа III гидроксид полимальтозат 100 мг в сутки с продолжением амбулаторно до 2 месяцев.

После выписки из стационара жалобы на утомляемость при повседневных физических нагрузках (активных играх, ходьбе), частые эпизоды болей в горле, плохой аппетит, эпизоды болей в животе сохранялись.

17.12.2025 г. консультирован инфекционистом. При осмотре дыхание через нос затруднено, температура тела — 37,2 °C. Кожа чистая, обычной окраски. При пальпации отмечается увеличение поверхностных (яремных) лимфатических узлов в переднешейной группе до 2 см. Зев умеренно гиперемирован, миндалины гипертрофированы до 2-й степени, не-

много гиперемированы. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений — 20 в минуту. Тоны сердца звучны, несколько аритмичны, ~ 68 в минуту. Живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Стул и мочеиспускание в норме. Менингеальных знаков нет.

**Диагноз:** «ОРВИ, легкая форма, герпесвирусная инфекция».

Для уточнения активности выявленных ранее по результатам анализа крови на антитела IgG, ВПГ, ЦМВ и ВГЧ-6 проведена лабораторная диагностика методом ПЦР на наличие ДНК этих вирусов в крови и в мазках (в эпителиальном слое) из зева и носа.

По результатам проведенного дополнительного обследования обнаружено: в мазках из зева и носа ДНК ЦМВ —  $1,5 \times 10^3$  копий/мл, ДНК ВГЧ-6 —  $1,4 \times 10^3$  копий/мл; в крови ДНК ВГЧ-6 — 10 копий /  $10^5$  клеток крови.

По результатам исследования методом ПЦР мазка из носоглотки на наличие вирусов SARS-CoV-2, гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиального вируса, риновирусов, метапневмовирусов, бокавирусов аденоовирусов, вируса Эпштейна — Барр, ВПГ-1, -2 не обнаружено.

С учетом данных о возможности выраженного влияния на иммунную систему выявленных ДНК герпесвирусных инфекций проведено исследование клеточного иммунитета.

По результатам анализа крови методом двухцветной проточной цитометрии: лейкоциты —  $4800/1 \text{мм}^3$  (референсные значения  $(7200-11500)/1 \text{мм}^3$ ), лимфоциты —  $1776/1 \text{мм}^3$  (референсные значения  $(3000-6400)/1 \text{мм}^3$ ), Т-клетки ( $CD3^+$ ) —  $1048/1 \text{мм}^3$  (референсные значения  $(2000-4400)/1 \text{мм}^3$ ), Т — хелпера ( $CD3^+CD4^+$ ) —  $586/1 \text{мм}^3$  (референсные значения  $(1500-3200)/1 \text{мм}^3$ ), цитолитические Т-клетки ( $CD3^+CD8^+$ ) —  $337/1 \text{мм}^3$  (референсные значения  $(750-1500)/1 \text{мм}^3$ ),  $CD4^+CD8^+$  —  $1,74/1 \text{мм}^3$  (референсные значения  $(1,80-3,00)/1 \text{мм}^3$ ), В-клетки ( $CD19^+$ ) —  $462/1 \text{мм}^3$  (референсные значения  $(800-1400)/1 \text{мм}^3$ ), NK-клетки ( $CD3^-CD16^+56^+$ ) —  $178/1 \text{мм}^3$  (референсные значения 300–700).

Таким образом, у ребенка с ОРВИ, инфицированием ВГЧ-6 и ЦМВ выявлены признаки иммунодефицита.

Для лечения ОРВИ в соответствии с инструкцией к препаратуре [13] назначено противовирусное лекарственное средство широкого спектра действия ино-зин пранобекс по 1/2 таблетки (250 мг) 4 раза в день. В качестве местнодействующего препарата для купирования болевого и воспалительного синдромов рекомендовано орошение горла спреем бензидамином гидрохлоридом (Оралсепт согласно инструкции к препаратуре может назначаться с 3 лет [14]) 5–6 раз в день, а также орошение носа мирамистином 3 раза в день. Курс лечения составил 10 дней.

На фоне терапии улучшение самочувствия отмечено на 3-и сутки применения препаратов, купирование клинической симптоматики — на 6-е сутки. С целью профилактики повторных эпизодов респираторных проявлений с учетом частых эпизодов острых респираторных инфекций на фоне герпесвирусной инфекции согласно инструкции к препаратуре [13] было рекомендовано еще 2 курса инозина пранобекса длительностью 10 дней по 250 мг 4 раза в день. Интервалы между курсами составили 8 дней.

После проведенных курсов лечения состояние ребенка значительно улучшилось, жалоб на утомляемость не было, боли в горле и боли в животе не отмечались в течение 3 месяцев наблюдения, лимфоузлы уменьшились и стали безболезненными. Частота эпизодов ОРВИ при сравнении с предыдущим годом уменьшилась.

## Обсуждение

Представленный клинический пример показывает актуальность своевременной диагностики и целенаправленного выбора препаратов при ОРВИ на фоне герпесвирусных инфекций. Из результатов иммунного статуса мы можем предположить, что ВГЧ-6 и ЦМВ были причиной снижения иммунитета и частых эпизодов ОРВИ. Клиника ОРВИ и ОРЗ у детей может быть купирована с помощью препаратов универсального действия, к которым относятся жаро-

понижающие средства и фитотерапия [15]. Однако для купирования активности герпесвирусных инфекций этого недостаточно. Отсутствие своевременной лабораторной диагностики и лечения, направленных против предполагаемого вируса из группы герпеса, приводит к подавлению иммунного ответа, развитию осложнений, частых повторных респираторных эпизодов и поражения других органов и систем [4]. Для лечения пациента Б. был выбран инозин пранобекс, поскольку по результатам проведенных исследований имеются данные о его эффективности не только против сезонных возбудителей ОРВИ, но и против вирусов группы герпеса, включая [16]. Положительная динамика с купированием утомляемости и эпизодов болей в животе у представленного ребенка после повторных курсов терапии инозином пранобексом косвенно подтверждает разнообразие проявлений герпесвирусных инфекций, что ранее описано в литературе [4], с возможностью эффективного лечения с помощью этиотропных препаратов.

## Заключение

Представленный клинический пример подтверждает, что необходимо помнить о возможности респираторных и других симптомов герпесвирусных инфекций. Уточнение диагноза позволяет выбрать наиболее правильную терапию, улучшить состояние здоровья ребенка.

### Участие авторов / Author contribution

А.А. Гарбузов — оценка материалов медицинской документации и описание клинического примера.  
Т.А. Руженцова — постановка задачи, анализ и редактирование текста.  
А.Л. Байракова — подготовка литературных данных.  
С.С. Саидов — подбор материала в соответствии с задачами, участие в ведении пациента, подготовка описания клинического примера к публикации.  
Д.Ш. Мачарадзе — оценка результатов лабораторной диагностики, представление результатов иммунологического обследования в тексте статьи.

Alexander A. Garbuzov — assessment of medical documentation and description of a clinical case.

Tatiana A. Ruzhentsova — conceptualization, writing (reviewing and editing).

Alexandra L. Bayrakova — literature review.

Saidmurod S. Saidov — data collection, patient's management, writing (reviewing and editing).

Dali Sh. Macharadze — laboratory data curation, immunoassay analysis.

## Литература

1. Руженцова Т.А., Гарбузов А.А., Каниболовский А.А. и др. Герпесвирусные инфекции в формировании острой и хронической патологии: обоснование необходимости своевременной терапии. *Инфекционные болезни.* 2023;21(4):64–71. doi: 10.20953/1729-9225-2023-4-64-70.
2. Huff J.L., Barry P.A. B-virus (Cercopithecine herpesvirus 1) infection in humans and macaques: potential for zoonotic disease. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(2):246–250. doi: 10.3201/eid0902.020272.
3. Ponzetto E., Delhez Q., Hoppenbrouwers M. et al. Case Report: Late Reactivation of Herpes B Virus After a Monkey Bite: A Case of Severe Meningoencephalitis. *Am J Trop Med Hyg.* 2023;109(6):1277–1281. doi: 10.4269/ajtmh.23-0253.
4. Марданлы С.Г., Симонова Е.Г., Симонов В.В. Герпесвирусные инфекции: этиология и патогенез, клиника и лабораторная диагностика, эпидемиология и профилактика. Орехово-Зуево: Государственный гуманитарно-технологический университет. 2020: 316 с.
5. Руженцова Т.А., Горелов А.В. Значение острых респираторных вирусных инфекций в развитии хронической патологии сердца у детей. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2012;3:42–46. doi: 10.17816/EID40658.
6. Krystel-Whittemore M., Chan M.P., Shalin S.C. et al. Deep Herpes. *American Journal of Surgical Pathology.* 2021;45(10):1357–1363. doi: 10.1097/PAS.0000000000001733.
7. Cairns D.M., Rouleau N., Parker R.N. et al. A 3D human brain-like tissue model of herpes-induced Alzheimer's disease. *Science advances.* 2020;6(19):8828. doi: 10.1126/sciadv.aay8828.
8. Лындин А.А. Герпесвирусная инфекция и ее роль в поражении почек. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2010;6:69–76.

9. Панченко А.С., Бем Е.В., Чумакова Г.Н., Мызникова И.В. Особенности течения постнатальной цитомегаловирусной инфекции у доношенных детей. Наблюдения из клинической практики. *РМЖ. Мама и дитя*. 2023;6(2):206–214. doi: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-206-214.
10. Jia Y.J., Liu J., Han F.F. et al. Cytomegalovirus infection and atherosclerosis risk: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2017;89(12):2196–2206. doi: 10.1002/jmv.24858.
11. Волынец Г.В., Хавкин А.И., Филатов Ф.П., Ярославцева Н.Г., Гаранжа Т.А., Сперанский А.И. Этиологическая характеристика основных типов хронического гастрита у детей. *РМЖ*. 2005;13(18):1208–1213.
12. Lopes A.O., Marinho P.D.N., Medeiros L.D.S., de Paula V.S. Human Gammaherpesvirus 8 Oncogenes Associated with Kaposi's Sarcoma. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13):7203. doi: 10.3390/ijms23137203.
13. Инструкция по применению препарата Гроприносин «Гедеон Рихтер», Румыния. [https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=3cb5bf7f-ca97-42e3-9901-32fcab1dac84](https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3cb5bf7f-ca97-42e3-9901-32fcab1dac84)
14. Инструкция по применению препарата Оралсепт спрей ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=5117afdb-dbd6-45ea-ac52-a9c4471088f8](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5117afdb-dbd6-45ea-ac52-a9c4471088f8)
15. Руженцова Т.А., Будаковская А.В., Горелов А.В. Фитотерапия в лечении острых респираторных инфекций у детей. *РМЖ*. 2014; 22(21):1538–1540.
16. Савенкова М.С., Афанасьева А.А., Балакирева Г.М. и др. Клинический опыт лечения заболеваний дыхательных путей препаратом Гроприносин (инозин пранобекс) в педиатрической практике. *Педиатрия* (Прил. к журн. *Consilium Medicum*). 2018;4:32–36. doi: 10.26442/24138460.2018.4.180112.
4. Mardanly S.G., Simonova E.G., Simonov V.V. Herpesvirus infections: etiology and pathogenesis, clinic and laboratory diagnostics, epidemiology and prevention. Orehovo-Zuyevo: State University of Humanities and Technology. 2020:316 pp. (In Russ.).
5. Ruzhentsova T.A., Gorelov A.V. The value of acute respiratory viral infections in the development of chronic heart failure disease in children. *Epidemiology and infectious diseases*. 2012;3:42–46. (In Russ.). doi: 10.17816/EID40658.
6. Krystel-Whittemore M., Chan M.P., Shalin S.C. et al. Deep Herpes. *American Journal of Surgical Pathology*. 2021;45(10):1357–1363. doi: 10.1097/PAS.0000000000001733.
7. Cairns D.M., Rouleau N., Parker R.N. et al. A 3D human brain-like tissue model of herpes-induced Alzheimer's disease. *Science advances*. 2020;6(19):8828. doi: 10.1126/sciadv.aay8828.
8. Lyndin A.A. Герпесвирусная инфекция и ее роль в патологии почек. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2010;6:69–76. (In Russ.).
9. Panchenko A.S., Bem E.V., Chumakova G.N., Myznikova I.V. Course patterns of postnatal cytomegalovirus infection in full-termininfants. Cases in clinical practice. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(2):206–214. (In Russ.). doi: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-206-214.
10. Jia Y.J., Liu J., Han F.F. et al. Cytomegalovirus infection and atherosclerosis risk: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2017;89(12):2196–2206. doi: 10.1002/jmv.24858.
11. Volynets G.V., Khavkin A.I., Filatov F.P. et al. Etiological characteristics of the main types of chronic gastritis in children. *RMJ*. 2005;13(18):1208–1213. (In Russ.).
12. Lopes A.O., Marinho P.D.N., Medeiros L.D.S., de Paula V.S. Human Gammaherpesvirus 8 Oncogenes Associated with Kaposi's Sarcoma. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13):7203. doi: 10.3390/ijms23137203.
13. Instrukciya po primeneniyu preparata Groprinosin «Gedeon Rihter», Ruminia. [https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=3cb5bf7f-ca97-42e3-9901-32fcab1dac84](https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3cb5bf7f-ca97-42e3-9901-32fcab1dac84)
14. Instrukciya po primeneniyu preparata Oralsept sprej OAO «Gedeon Rihter», Vengriya. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=5117afdb-dbd6-45ea-ac52-a9c4471088f8](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5117afdb-dbd6-45ea-ac52-a9c4471088f8)
15. Ruzhentsova T.A., Budakovskaya A.V., Gorelov A.V. Phytotherapy in the treatment of acute respiratory infections in children. *RMJ*. 2014;22(21):1538–1540. (In Russ.).
16. Savenkova M.S., Afanaseva A.A., Balakirev G.M. et al. Clinical experience in the treatment of diseases of the respiratory tract with Groprinosin (inosine pranobex) in pediatric practice. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2018;4:32–36. (In Russ.). doi: 10.26442/24138460.2018.4.180112.

## References

1. Ruzhentsova T.A., Garbuzov A.A., Kanibolotskiy A.A. et al. Herpesvirus infections in the formation of acute and chronic pathology: rationale for timely therapy. *Infekc. bolezni (Infectious Diseases)*. 2023;21(4):64–70. (In Russ.). doi: 10.20953/1729-9225-2023-4-64-70.
2. Huff J.L., Barry P.A. B-virus (Cercopithecine herpesvirus 1) infection in humans and macaques: potential for zoonotic disease. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(2):246–250. doi: 10.3201/eid0902.020272.
3. Ponzetto E., Delhez Q., Hoppenbrouwers M. et al. Case Report: Late Reactivation of Herpes B Virus After a Monkey Bite: A Case of Severe Meningoencephalitis. *Am J Trop Med Hyg*. 2023;109(6):1277–1281. doi: 10.4269/ajtmh.23-0253.

Поступила 07.03.2025

Принята в печать: 22.04.2025

# Неочевидный диагноз: редкие варианты удвоения уретры у мальчиков

Д.С. Тарасова<sup>2, 3</sup>, Д.А. Морозов<sup>1</sup>, О.Л. Морозова<sup>2</sup>, А.С. Чубыкина<sup>2</sup>, Э.К. Айрян<sup>1, 2, 3</sup>, М.И. Айрапетян<sup>1, 2, 4</sup>,  
О.В. Суходольская<sup>2, 4</sup>, К.Д. Морозов<sup>2</sup>, М.В. Попова<sup>3</sup>, А.А. Загрянина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (ул. Талдомская, д. 2, г. Москва, 125412, Россия)

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, г. Москва, 119991, Россия)

<sup>3</sup> ГБУЗ ДЗМ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.П. Сперанского» (Шмитовский проезд, 29, г. Москва, 123317, Россия)

<sup>4</sup> ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр “Коммунарка” Департамента здравоохранения города Москвы» (ул. Сосенский Стан, д. 8, стр. 4, г. Москва, 108814, Россия)

## Резюме

Удвоение уретры — редкий врожденный порок развития нижних мочевых путей, в подавляющем большинстве случаев характерен для мальчиков. Истинная частота встречаемости неизвестна, публикации в медицинских сообществах малочисленны, как правило, представлены отдельными клиническими наблюдениями. Удвоения уретры подразделяют на полное (обе уретры выходят отдельно из мочевого пузыря и открываются каждой своим мятусом) и неполное (добавочный канал имеет только одно отверстие: в дистальном отделе на поверхности полового члена или в проксимальном отделе, сообщаясь с основной уретрой). Неполное удвоение уретры встречается чаще. Вариабельность и частота клинических проявлений определяется типом аномалии и наличием осложнений. Верификация варианта удвоения при наличии удвоенного мятуса, деформации полового члена и двойной струи мочи не вызывает затруднений. Клинические варианты, сопровождающиеся дизурическими явлениями, рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей, недержанием мочи или клиникой парапроктита, встречаются значительно реже и могут вызывать трудности в своевременной диагностике. Удвоения уретры, представленные наличием парауретерального

хода, могут сопровождаться отсутствием симптоматики в течение длительного времени. Дополнительные сложности связаны с отсутствием общепринятой утвержденной классификации, алгоритмов диагностики и тактики хирургического лечения, что ставит перед детскими хирургами и урологами серьезные задачи при лечении данной патологии. Большинство специалистов опирается, как правило, на классификацию удвоения уретры E.L. Effman (1976) и/или Williams — Kenawi and Mollard (1984). Мы использовали классификацию E.L. Effman (1976), которая считается наиболее полной и детализированной, именно ее мы использовали при описании клинических наблюдений в данной статье.

Хирургическое лечение зависит от классификационного типа и включает, как правило, иссечение добавочной уретры и пластику основной уретры при необходимости. Лечение подтипа IIA2-Y представляет наибольшие технические сложности, поскольку требует пластики промежности, иссечения второй уретры и восстановления анатомии мочеиспускательного канала.

В данной статье представлены IIA2-Y типы удвоения уретры у мальчиков.

**Ключевые слова:** мочеиспускательный канал, удвоение уретры, пузырно-промежностный свищ, парапроктит, инфекция мочевыводящих путей

**Для цитирования:** Тарасова Д.С., Морозов Д.А., Морозова О.Л., Чубыкина А.С., Айрян Э.К., Айрапетян М.И., Суходольская О.В., Морозов К.Д., Попова М.В., Загрянина А.А. Неочевидный диагноз: редкие варианты удвоения уретры у мальчиков. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2025;3(2):79–87. doi: 10.31146/2949-4664-apps-3-2-79-87

## Сведения об авторах / Information about the authors

✉ Тарасова Дарья Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); врач — детский хирург ГБУЗ ДЗМ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского», e-mail: [dtarasowa@yandex.ru](mailto:dtarasowa@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2387-8740>, Scopus Author ID: 57193897282, Research Author ID: P-4812-2018, SPIN-код: 2175-3280

Морозов Дмитрий Анатольевич, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; главный внештатный детский специалист-хирург Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: [damorozov@list.ru](mailto:damorozov@list.ru), <https://orcid.org/0000-0002-1940-1395>, Scopus Author ID: 56677459800, SPIN-код: 8779-8960

Морозова Ольга Леонидовна, д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: [morozova.ol@list.ru](mailto:morozova.ol@list.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2453-1319>, Scopus Author ID: 55805379800, Research Author ID: R-9125-2017, SPIN-код: 1567-4113

Чубыкина Анна Сергеевна, клинический ординатор кафедры детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: [deys.anna@mail.ru](mailto:deys.anna@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0007-8440-8570>, SPIN-код: 5608-5236

Айрян Эдуард Каренович, к.м.н., старший научный сотрудник отдела хирургии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; доцент кафедры детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); врач — детский хирург ГБУЗ ДЗМ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского», e-mail: [eduward@yandex.ru](mailto:eduward@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8202-0205>, SPIN-код: 92262200

Айрапетян Максим Игоревич, к.м.н., руководитель отдела хирургии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; доцент кафедры детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); заместитель главного врача по детской хирургии ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр "Коммунарка"» Департамента здравоохранения города Москвы, e-mail: [drimax007@mail.ru](mailto:drimax007@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0348-929X>, Scopus Author ID: 57208723820, SPIN-код: 3683-7312

Суходольская Ольга Владимировна, ассистент кафедры детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); врач — детский хирург ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр "Коммунарка"» Департамента здравоохранения города Москвы», e-mail: [betti.olga99@mail.ru](mailto:betti.olga99@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8868-4763>, Scopus Author ID: 57226518828, Research Author ID: FT-1027-2023, SPIN-код: 2881-3415

Морозов Кирилл Дмитриевич, к.м.н., аспирант кафедры детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), врач — детский хирург, Морозовская детская городская клиническая больница, e-mail: [kiriktwin@gmail.com](mailto:kiriktwin@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-6300-1102>, Scopus Author ID: 57196955805, Research Author ID: OIT-3852-2025, SPIN-код: 7627-5889

Попова Марина Викторовна, врач-патологоанатом ГБУЗ ДЗМ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского»

Загрянина Анна Андреевна, студент 6-го курса, клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: [zagaanna@gmail.com](mailto:zagaanna@gmail.com), <https://orcid.org/0009-0007-2355-6529>, Research Author ID: OIT-3255-2025

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Источник финансирования

Внешнее финансирование не привлекалось.

✉ Darya S. Tarasova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology named after L.P. Alexandrov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Pediatric Surgeon, G.N. Speransky Children's City Clinical Hospital No. 9, e-mail: [dtarasowa@yandex.ru](mailto:dtarasowa@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2387-8740>, Scopus Author ID: 57193897282, Research Author ID: P-4812-2018, SPIN-code: 2175-3280

Dmitry A. Morozov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Director of the Veltischev Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Chief Pediatric Surgeon of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: [damorozov@list.ru](mailto:damorozov@list.ru), <https://orcid.org/0000-0002-1940-1395>, Scopus Author ID: 56677459800, SPIN-code: 8779-8960

Olga L. Morozova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Pathological Physiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), e-mail: [morozova.ol@list.ru](mailto:morozova.ol@list.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2453-1319>, Scopus Author ID: 55805379800, Research Author ID: R-9125-2017, SPIN-code: 1567-4113

Anna S. Chubykina, Resident, Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology named after L.P. Alexandrov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), e-mail: [deys.anna@mail.ru](mailto:deys.anna@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0007-8440-8570>, SPIN-code: 5608-5236

Eduard K. Ayryan, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Pediatric Surgery of the Academician Yu.E. Veltishchev Research and Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University (Ministry of Health of Russia); Assistant Professor of the L.P. Alexandrov Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Ministry of Health of Russia); Pediatric Surgeon at the G.N. Speransky Children's City Clinical Hospital No. 9, Moscow City Health Department, e-mail: [eduarday@yandex.ru](mailto:eduarday@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8202-0205>, SPIN-code: 92262200

Maxim I. Airapetyan, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Surgery at the Academician Yu.E. Veltishchev Research and Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University (Ministry of Health of Russia); Assistant Professor of the L.P. Alexandrov Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology at Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Ministry of Health of Russia); Deputy Chief Physician for Pediatric Surgery at the "Kommunarka" Multidisciplinary Clinical Center of the Moscow City Health Department, e-mail: [drimax007@mail.ru](mailto:drimax007@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0348-929X>, Scopus Author ID: 57208723820, SPIN-code: 3683-7312

Olga V. Sukhodolskaya, Assistant Professor, Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology named after L.P. Alexandrov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Pediatric Surgeon, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", e-mail: [betti.olga99@mail.ru](mailto:betti.olga99@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8868-4763>, Scopus Author ID: 57226518828, Research Author ID: FT-1027-2023, SPIN-code: 2881-3415

Kirill D. Morozov, Cand. Sci. (Med.), PhD Researcher, Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology named after L.P. Alexandrov, Pediatric Surgeon, Morozov Children's City Clinical Hospital, e-mail: [kirktwin@gmail.com](mailto:kirktwin@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-6300-1102>, Scopus Author ID: 57196955805, Research Author ID: OIT-3852-2025, SPIN-code: 7627-5889

Marina V. Popova, Pathologist, G.N. Speransky Children's City Clinical Hospital No. 9

Anna A. Zagryanova, Six-year Student, N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Pediatric Surgeon, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", e-mail: [zagaanna@gmail.com](mailto:zagaanna@gmail.com), <https://orcid.org/0009-0007-2355-6529>, Research Author ID: OIT-3255-2025

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Funding

No external funding was attracted.

# An unobvious diagnosis: Rare variants of urethral duplication in boys

Darya S. Tarasova<sup>2,3</sup>, Dmitry A. Morozov<sup>1</sup>, Olga L. Morozova<sup>2</sup>, Anna S. Chubykina<sup>2</sup>, Eduard K. Ayryan<sup>1,2,3</sup>, Maxim I. Airapetyan<sup>1,2,4</sup>, Olga V. Sukhodolskaya<sup>2,4</sup>, Kirill D. Morozov<sup>2</sup>, Marina V. Popova<sup>3</sup>, Anna A. Zagryanova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Veltischev Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery of the N.I. Pirogov, Russian National Research Medical University (2, Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russia)

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (2, bldg. 4 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russia)

<sup>3</sup> G.N. Speransky Children's City Clinical Hospital No. 9 (29 Shmitovsky proezd, Moscow, 123317, Russia)

<sup>4</sup> Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka" (8, bldg. 4 Sosensky Stan str., Moscow, 108814, Russia)

## Abstract

Urethral duplication is a rare congenital malformation of the lower urinary tract, predominantly observed in male patients. The true level of incidence is unknown, with the respective publications remaining scarce and typically reporting isolated clinical observations. The variants of urethral duplication can be broadly classified into complete and incomplete forms. In complete duplication, both urethras exit separately from the bladder and open via their respective meatuses. Conversely, incomplete duplication features an accessory channel with only one opening, either at the distal end on the surface of the penis or in the proximal section, communicating with the main urethra. Incomplete urethral duplication is more common. The variability and frequency of clinical manifestations depend on the type of anomaly and the presence of complications. Verification of the duplication variant, particularly in the presence of a duplicated meatus, penile deformity, and a double stream of urine, is, as a rule, straightforward. Clinical variants associated with dysuric symptoms, recurrent urinary tract infections, urinary incontinence, or paraproctitis signs are significantly rarer and may

pose challenges for timely diagnosis. Urethral duplications presenting with a paraurethral tract may remain asymptomatic for extended periods of time. Additional complexities arise from the lack of a versatile classification system, diagnostic algorithms, and surgical treatment strategies, which present serious challenges for pediatric surgeons and urologists dealing with this pathology. Most specialists typically rely on the classification of urethral duplication proposed by Effman (1976) and/or Williams — Kenawi and Mollard (1984). The Effman classification is considered to be the most comprehensive and detailed. Therefore, in this article, we relied on this classification to describe clinical observations. Surgical treatment depends on the classification type and generally involves excision of the accessory urethra and reconstruction of the main urethra when needed. The treatment of IIA2-Y subtype presents the greatest challenges in terms of requiring perineal reconstruction, excision of the second urethra, and restoration of the main urethra anatomy. In this article, we present cases of IIA2-Y urethral duplication in boys.

**Keywords:** urethra, urethral duplication, vesicoperineal fistula, paraproctitis, urinary tract infection

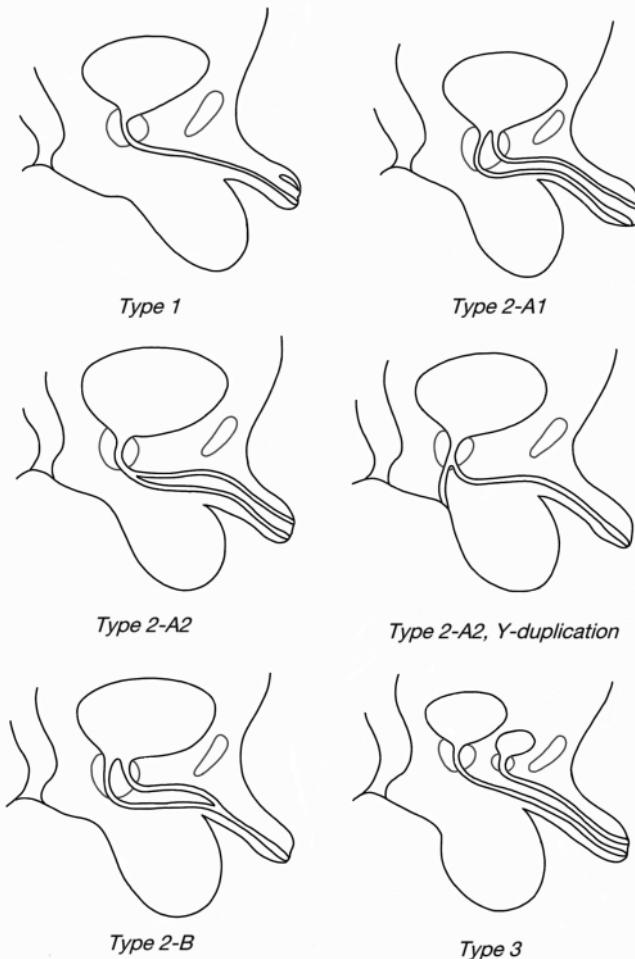
**For citation:** Tarasova D.S., Morozov D.A., Morozova O.L., Chubykina A.S., Ayryan E.K., Airapetyan M.I., Sukhodolskaya O.V., Morozov K.D., Popova M.V., Zagryanova A.A. An unobvious diagnosis: Rare variants of urethral duplication in boys. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2025;3(2):79–87. doi: 10.31146/2949-4664-apps-3-2-79-87

## Введение

Удвоение уретры — чрезвычайно редкая аномалия развития нижних мочевых путей (на сегодня в мировой литературе опубликовано порядка 500 клинических наблюдений) [1, 2], встречается преимущественно у мальчиков и характеризуется наличием добавочного мочеиспускательного канала, который открывается в области полового члена, мошонки, промежности или ануса [3, 4]. Удвоение уретры характеризуется многообразием и неспецифичностью клинических проявлений, что определяет трудности в своевременной и правильной верификации диагноза [5, 6]. На сегодня предложено несколько класси-

фикаций, ни одна из них не является общепринятой и утвержденной для постановки диагноза и выбора тактики хирургического лечения. Большинство специалистов опираются, как правило, на классификацию удвоения уретры E.L. Effman (1976) (рис. 1) и/или Williams — Kenawi and Mollard (1984) (рис. 2). Мы использовали классификацию E.L. Effman (1976) [7] как наиболее подходящую продемонстрированным в данной статье клиническим наблюдениям.

Цель данной публикации — представить редкие клинические варианты удвоения уретры у мальчиков, а также алгоритм обследования и хирургической коррекции.



### Классификация Effmann E.L. (1976)

**Рисунок 1.**

Классификация E.L. Effman, рисунок А.А. Загряниной

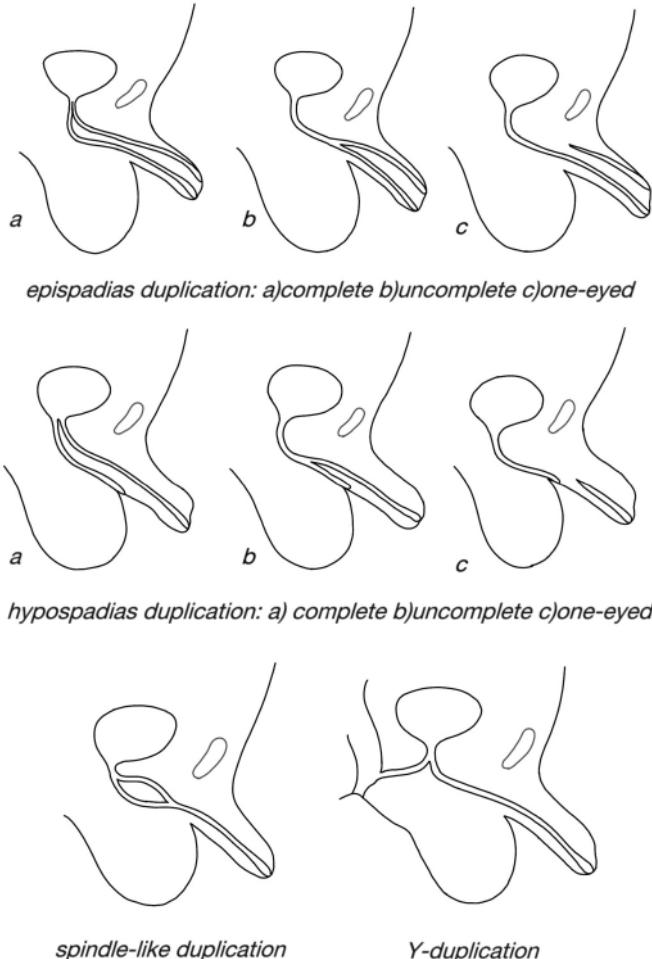
**Figure 1.**

Classification by E.L. Effman, drawing by A.A. Zagryanova

### Клиническое наблюдение № 1

Мальчик 10 лет поступил в отделение детской хирургии ДГКБ № 9 имени Г.Н. Сперанского с жалобами на периодическое выделение мочи из ануса. Согласно данным анамнеза, указанные жалобы впервые отмечены в возрасте 2 лет 10 месяцев, обследован в детском хирургическом стационаре г. Москвы, диагностирован транссфинктерный параректальный свищ (диагноз установлен на основании результатов мицционной цистоуретрографии (МЦУГ)). Выполнена попытка иссечения свища: в ходе операции установлено, что свищ не имеет оформленной стенки, только слизистую выстилку. Его выделение и иссечение интраоперационно сочтено технически невозможным. Принято решение о выполнении единственной возможной манипуляции — склерозировании свищевого хода 96% спиртовым раствором. После выписки спустя несколько недель выделение мочи из ануса возобновилось, в течение длительного времени родители не обращались к специалистам.

Объективный статус при поступлении: наружные половые органы сформированы правильно, по мужскому типу. Яички в мошонке. Крайняя плоть уда-



### Классификация Williams-Kenawi and Mollard (1984)

**Рисунок 2.**

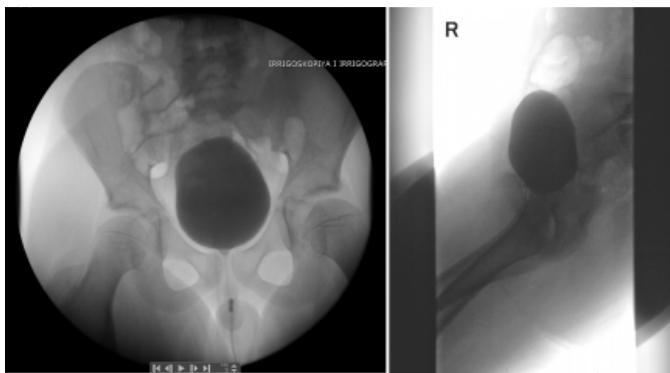
Классификация Williams — Kenawi and Mollard (1984), рисунок А.А. Загряниной

**Figure 2.**

Classification by Williams — Kenawi modified by Mollard (1984), drawing by A.A. Zagryanova

лена (ранее выполнено *circumcisio prepuce*), мяотус расположен правильно в центре головки полового члена, диаметр мяотуса соответствует возрасту. Анус сформирован правильно, расположен в должествующем месте, сокнут. При пальцевом раздражении определяются концентрические сокращения волокон наружного анального сфинктера. Анус свободно проходит для указательного пальца. Свищевое отверстие при осмотре перианальной области не определяется.

Для визуализации свищевого хода было проведено комплексное обследование. Первостепенно выполнены рентгенологические исследования: цистоуретрография, по данным которой затеков контраста и контрастирования свищевого хода не отмечено (рис. 3). Далее — экскреторная урография, исследование выявило нормальное строение мочевыводящих путей, за исключением незначительного скопления количества контрастного вещества в виде «глыбки» в проекции гребня лобковой кости слева, кото-

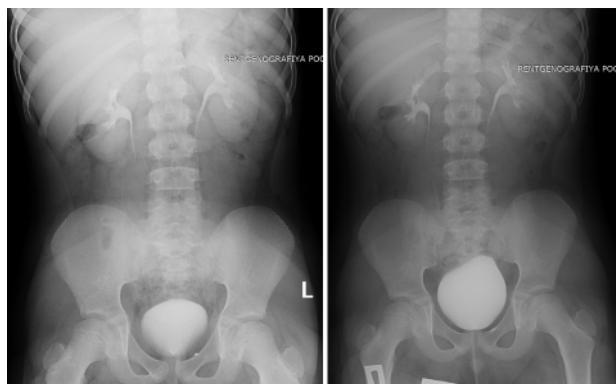
**Рисунок 3.**

Микционная цистуретрография: данных за патологию нижних мочевых путей не отмечается (фото из архива кафедры детской хирургии и урологии — андрологии им. Л.П. Александрова)

**Figure 3.**

Voiding cystourethrogram: no evidence of lower urinary tract pathology (photo from the archive of the L.P. Alexandrov Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology)

рое первоначально было расценено как артефакт, но при детальном осмыслиении результатов натолкнуло на мысль о связи с мочевым пузырем и предопределило следующее исследование (рис. 4).

**Рисунок 4.**

Экскреторная урография. Отмечается скопление контраста в проекции гребня лобковой кости слева в виде «глыбки» (фото из архива кафедры детской хирургии и урологии — андрологии им. Л.П. Александрова)

**Figure 4.**

Excretory urography. A contrast accumulation in the projection of the pubic crest on the left noted in the form of a «lump» (photo from the archive of the L.P. Alexandrov Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology)

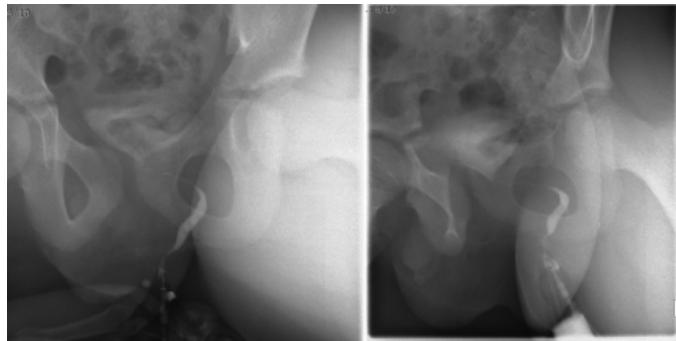
Принято решение о проведении пробы с метиленовым синим: в мочевой пузырь введен контраст, спустя час после введения отмечено капельное выделение контраста через точечное отверстие, расположенное параректально в проекции 3 часов условного циферблата (рис. 5). После подтверждения сообщения мочевого пузыря с параректальной областью был выполнен ряд исследований, направленных на визуализацию выявленного свищевого хода — фистулография (рис. 6) и КТ-3D-моделирование. Фистулография с введением водорастворимого контраста позволила

**Рисунок 5.**

Точечное выделение контраста (метиленовый синий) в параректальной области (фото из архива кафедры детской хирургии и урологии — андрологии им. Л.П. Александрова)

**Figure 5.**

Spot-like contrast medium (methylene blue) discharge in the pararectal area (photo from the archive of the L.P. Alexandrov Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology).

**Рисунок 6.**

Фистулография с контрастированием (фото из архива кафедры детской хирургии и урологии — андрологии им. Л.П. Александрова)

**Figure 6.**

Fistulography with contrast (photo from the archive of the L.P. Alexandrov Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology)

верифицировать расположение и протяженность свищевого хода (протяженность до 6,0 см, наибольшим диаметром в дистальных отделах — до 0,5 см). Также подтверждено сообщение с мочевым пузырем в области шейки, контраст достоверно определялся в полости мочевого пузыря. КТ-3D-моделирование детально определило топографию и синтопию свища (рис. 7).

Завершающим этапом в диагностическом алгоритме стала уретроцистоскопия с предварительным введением в наружное отверстие свища гладкого проводника, при проведении которого на расстоянии 6 см в шейке мочевого пузыря примерно на 3 часах визуализирован проксимальный конец проводника, выходящий из патологического хода. Таким образом, констатировано наличие пузырно-промежностного свища (рис. 8).

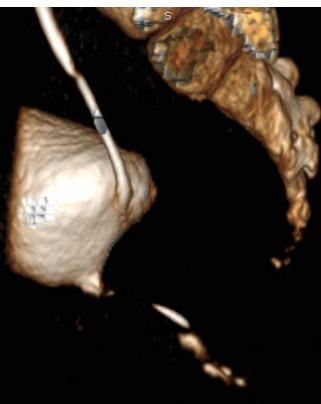
Хирургическое лечение заключалось в полном иссечении свища до шейки мочевого пузыря

**Рисунок 7.**

КТ-моделирование свищевого хода (фото из архива кафедры детской хирургии и урологии — андрологии им. Л.П. Александрова)

**Figure 7.**

CT modeling of the fistula tract (photo from the archive of the L.P. Alexandrov Department of Pediatric Surgery and Urology–Andrology)

**Рисунок 8.**

Цистоскопия с заведением гладкого проводника в свищевое отверстие (фото из архива кафедры детской хирургии и урологии — андрологии им. Л.П. Александрова)

**Figure 8.**

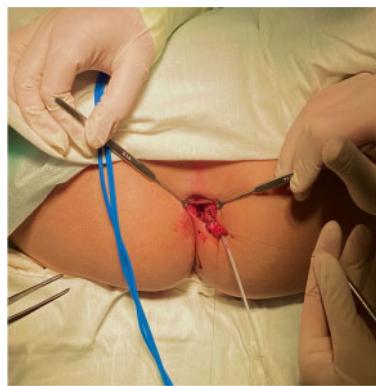
Cystoscopy with insertion of a smooth guidewire into the fistula opening (photo from the archive of the L.P. Alexandrov Department of Pediatric Surgery and Urology – Andrology)

**Рисунок 9а.**

Иссечение удвоенной уретры (фото из архива кафедры детской хирургии и урологии — андрологии им. Л.П. Александрова)

**Figure 9a.**

Excision of a double urethra (photo from the archive of the L.P. Alexandrov Department of Pediatric Surgery and Urology–Andrology)

**Рисунок 9б.**

Иссечение удвоенной уретры (фото из архива кафедры детской хирургии и урологии — андрологии им. Л.П. Александрова)

**Figure 9b.**

Excision of a double urethra (photo from the archive of the L.P. Alexandrov Department of Pediatric Surgery and Urology–Andrology)

без травматизации последней. В наружное свищевое отверстие установлен катетер Нелатона № 6, вокруг свищевого отверстия выполнен окаймляющий разрез, свищ взят на держалки, выделен от окружающих тканей, у шейки мочевого пузыря дважды лигирован и отсечен. При мобилизации отмечено, что стенка свища представлена только эпителиальной выстилкой (рис. 9 а, б).

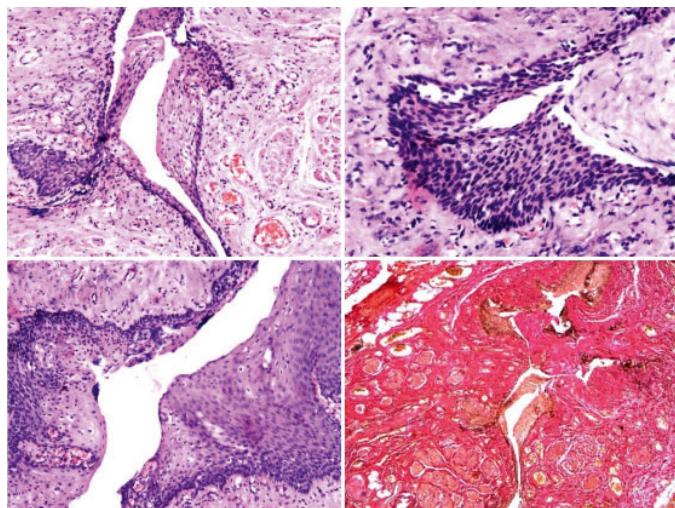
После операции ребенок находился на уретральном катетере 7 суток, проведен курс стандартной антибиотикотерапии. Выписан на 10-е сутки после снятия швов, отмечено заживление первичным на-tяжением.

При микроскопическом исследовании операционного материала в стенке свища обнаружены фрагменты уротелия и мышечных волокон. Анализ литературы в совокупности с результатами гистологического позволил сделать предположение о наличии у пациента удвоения уретры (рис. 10).

Контрольное обследование проведено через 1, 12 и 24 месяца, данных о рецидиве нет (рис. 11). На контрольной цистоскопии спустя 24 месяца отмечается выбухание слизистой в области шейки мочевого пузыря (в прежнем месте расположения внутреннего отверстия добавочного мочеиспускательного канала), поиск свищевого хода с помощью проводника результатов не дал.

## Клиническое наблюдение № 2

Мальчик, 1 год 2 месяца, с рождения наблюдался с объемным образованием в перианальной области. В возрасте 10 месяцев госпитализирован с клиникой острого парапротита, проведено вскрытие и дренирование абсцесса, стандартный курс антибактериальной терапии. После стихания острых симптомов воспаления последовательно выполнены УЗИ и фистулография. Результаты исследований выявили, что полость абсцесса имеет значительную

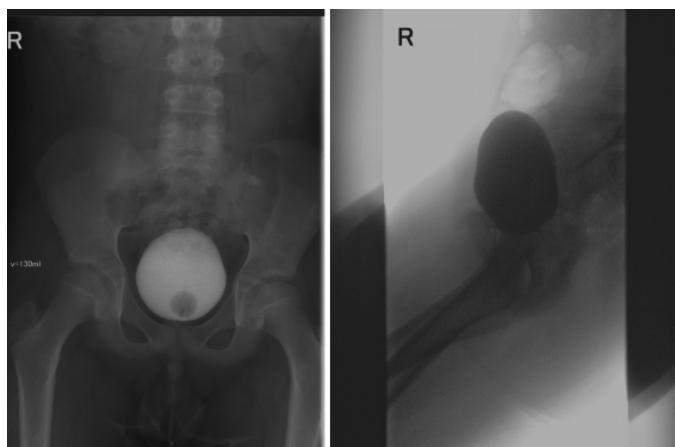


**Рисунок 10.**

Гистологическое исследование операционного материала. Окраска гематоксилин-эозином по Van Гизону (фото из архива кафедры детской хирургии и урологии — андрологии им. Л.П. Александрова)

**Figure 10.**

Histological examination of surgical material. Van Gieson hematoxylin and eosin staining (photo from the archive of the L.P. Alexandrov Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology)



**Рисунок 11.**

Контрольная мицционная цистоуретрография через 12 месяцев (фото из архива кафедры детской хирургии и урологии — андрологии им. Л.П. Александрова)

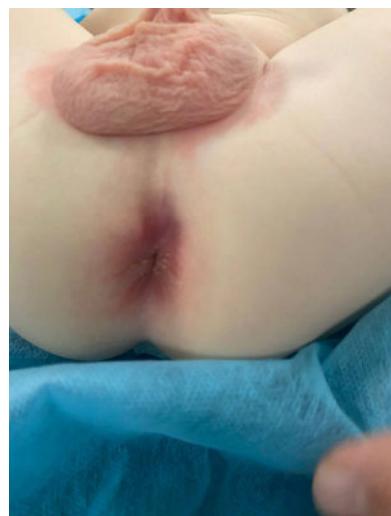
**Figure 11.**

Control micturition cystourethrography after 12 months (photo from the archive of the L.P. Alexandrov Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology)

протяженность в мягких тканях и сообщается с мочевым пузырем, сделано предположение о наличии врожденного пузырно-промежностного свища. Ребенок выписан с рекомендациями повторного обследования через месяц, но спустя несколько дней госпитализирован повторно с жалобами на беспокойство при мицции и неприятный запах мочи; продолжена антибактериальная терапия до полного купирования воспалительных явлений и нормализации лабораторных показателей.

Спустя два месяца появился отек, покраснение и болезненность в области мошонки справа. Госпита-

лизация в отделение детской хирургии ММКЦ «Коммунарка». При осмотре в перианальной области на девяти часах условного циферблата визуализировано свищевое отверстие диаметром 0,1–0,2 см без отделяемого (рис. 12). С учетом предыдущего анамнеза принято решение о проведении цистографии, в результате которой при мицции обнаружен затек контраста вне мочевого пузыря в свищевой ход. Выполнена цистоскопия — свищевое отверстие не визуализировано. На серии снимков МРТ малого таза в промежностной клетчатке справа обнаружен свищевой ход протяженностью 35 мм, шириной 13 мм. Накопленный нами ранее опыт позволил предположить наличие удвоения уретры. Принято решение об оперативном лечении: в перианальной области выполнен разрез, тупым и острым путем выполнена мобилизация свища (рис. 13), который интимно прилегал к *m. levator ani* и стенке прямой кишки до условного вхождения последнего в шейку мочевого пузыря, лигирован, пересечен. Сообщения свищевого хода с прямой кишкой не выявлено. При гистологическом исследовании установлено, что стенка свищевого хода представлена фиброзно-мышечной и зрелой жировой тканью с выстилкой из многослойного плоского неороговевающего и переходного эпителия.



**Рисунок 12.**

Локальный статус. Свищевое отверстие на 9 часах условного циферблата (фото из архива кафедры детской хирургии и урологии — андрологии им. Л.П. Александрова)

**Figure 12.**

Local status. Fistula opening at 9 o'clock on a conventional clock face (photo from the archive of the L.P. Alexandrov Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology)

Ранний послеоперационный период осложнился несостоятельностью одного кожного шва и нагноением в области операции, ситуацию удалось стабилизировать местной консервативной терапией (ванночки с раствором перманганата калия). Ребенок находился в стационаре до полного купирования воспалительного процесса, выписан домой в удовлетворительном состоянии.

**Рисунок 13.**

Стенка свищевого хода выделена из окружающих тканей (фото из архива кафедры детской хирургии и урологии — андрологии им. Л.П. Александрова)

**Figure 13.**

The wall of the fistula tract isolated from the surrounding tissues (photo from the archive of the L.P. Alexandrov Department of Pediatric Surgery and Urology—Andrology)

### Обсуждение

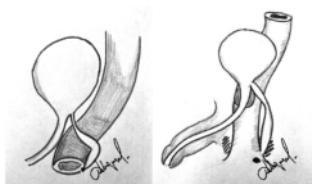
Представленные клинические наблюдения, на наш взгляд, наиболее соответствуют ПА2-У-типу удвоения уретры согласно классификации E.L. Effman, при котором добавочная уретра берет начало в шейке мочевого пузыря и открывается собственным меатусом в области ануса или перианальной области (рис. 14). Хирургическое иссечение при таком типе удвоения сопряжено со значительным риском травматизации важных анатомических структур в полости малого таза. Изучив опыт коллег в Российской Фе-

дерации и за рубежом, мы сделали вывод, что иные методы оперативного лечения (электрокоагуляция, склерозирование) при наличии эпителиальной выстилки в стенке свищевого хода малоэффективны, так как не исключают развития рецидива. Полное иссечение добавочной уретры является наиболее предпочтительным. В обоих клинических наблюдениях нам удалось достигнуть стойкой ремиссии: при контрольном обследовании через 1, 12 и 24 месяца подтекания мочи, инфекции мочевыводящих путей нет.

### Заключение

Удвоение уретры встречается крайне редко, клиническая картина варьирует в зависимости от классификационного типа порока, Верификация варианта удвоения при наличии удвоенного меатуса, деформации полового члена и двойной струи мочи не вызывает затруднений. Клинические варианты, сопровождающиеся дизурическими явлениями, рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей, недержанием мочи или клиникой парапроктита, встречаются значительно реже и могут обуславливать трудности своевременной постановки диагноза. Важный факт: наличие сообщения между мочевым пузырем и промежностью либо прямой кишкой может стать причиной хронической восходящей инфекции мочевыводящих путей, мацерации кожных покровов промежности, выраженного дискомфорта и снижения качества жизни.

На наш взгляд, публикация редких клинических наблюдений и обсуждение в профессиональных сообществах способствует накоплению клинического опыта в лечении данной патологии.

**Рисунок 14.**

Схематическое изображение порока. Иллюстрация д.м.н., профессора Д.А. Морозова

**Figure 14.**

Schematic representation of the defect. Illustration by D.A. Morozov, Dr. Sci. (Med.), Prof.

### Вклад авторов / Author contribution

Д.А. Морозов, О.Л. Морозова — идея и дизайн исследования, окончательное редактирование рукописи.

Д.С. Тарасова, А.С. Чубыкина — обзор литературы, сбор и анализ данных литературных источников и историй болезни, написание текста и редактирование рукописи.

Э.К. Айрян, М.И. Айрапетян, О.В. Суходольская, К.Д. Морозов — подготовка и обработка медицинских данных, обработка интраоперационных фотографий, редактирование рукописи.

М.В. Попова — подготовка и обработка медицинских данных.

А.А. Загрянина — обработка медицинских данных, подготовка иллюстраций.

Dmitry A. Morozov, Olga L. Morozova — research concept, study design, and manuscript revision.

Darya S. Tarasova, Anna S. Chubykina — literature review, collection and analysis of medical records, manuscript writing and revision.

Eduard K. Ayryan, Maxim I. Airapetyan, Olga V. Sukhodolskaya, Kirill D. Morozov — data curation, visualization, manuscript revision.

Marina V. Popova — data curation.

Anna A. Zagryanina — data curation, visualization.

## Литература

- Каганцов И.М., Санников И.А., Головин А.В., Сварич В.Г. Редкий вариант удвоения уретры у мальчика. *Вестник урологии*. 2020;8(2):107–112. doi: 10.21886/2308-6424-2020-8-2-107-112.
- Дутов В.В., Романов Д.В. Удвоение мочеиспускательного канала у детей и подростков. *Вестник урологии*. 2023;11(1):159–164. doi: 10.21886/2308-6424-2023-11-1-159-164.
- Kang S.K., Kim J., Lee Y.S., Han S.W., Kim S.W. Urethral duplication in male children: A study of 12 cases. *J Pediatr Surg*. 2020;(10):2216–2220. doi: 10.1016/j.jped-surg.2019.12.012.
- Wani S.A., Munianjana N.B., Jadhav V., Ramesh S., Gowrishankar B.C., Deepak J. Urethral Duplication in Children: Experience of Twenty Cases. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2019; 24(4):275–280. doi: 10.4103/jiaps.JI-APS\_164\_18.
- Taghavi K., Trachta J., Mushtaq I. Urethral duplication: a case for careful examination. *Arch Dis Child*. 2019;104(7):685. doi: 10.1136/archdischild-2018-314830.
- AbouZeid A.A., Safoury H.S. et al. The double urethra: revisiting the surgical classification. *Therapeutic Advances in Urology*. 2015;7(2):76–84. doi: 10.1177/1756287214561760.
- Effmann E.L., Lebowitz R.L., Colodny A.H. Duplication of the urethra. *Radiology*. 1976;119(1):179–85. DOI: 10.1148/119.1.179.

## References

- Kagantsov I.M., Sannikov I.A., Golovin A.V., Svarich V.G. Rare case of urethral duplication in the boy. *Urology Herald*. 2020;8(2):107–112. (In Russ.). doi: [10.21886/2308-6424-2020-8-2-107-112](https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-2-107-112).
- Dutov V.V., Romanov D.V. Urethral doubling in children and adolescents. *Urology Herald*. 2023;11(1):159–164. (In Russ.) doi: [10.21886/2308-6424-2023-11-1-159-164](https://doi.org/10.21886/2308-6424-2023-11-1-159-164)
- Kang S.K., Kim J., Lee Y.S., Han S.W., Kim S.W. Urethral duplication in male children: A study of 12 cases. *J Pediatr Surg*. 2020;(10):2216–2220. doi: 10.1016/j.jped-surg.2019.12.012.
- Wani S.A., Munianjana N.B., Jadhav V., Ramesh S., Gowrishankar B.C., Deepak J. Urethral Duplication in Children: Experience of Twenty Cases. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2019; 24(4):275–280. doi: 10.4103/jiaps.JI-APS\_164\_18.
- Taghavi K., Trachta J., Mushtaq I. Urethral duplication: a case for careful examination. *Arch Dis Child*. 2019;104(7):685. doi: 10.1136/archdischild-2018-314830.
- AbouZeid A.A., Safoury H.S. et al. The double urethra: revisiting the surgical classification. *Therapeutic Advances in Urology*. 2015;7(2):76–84. doi: 10.1177/1756287214561760.
- Effmann E.L., Lebowitz R.L., Colodny A.H. Duplication of the urethra. *Radiology*. 1976;119(1):179–85. DOI: 10.1148/119.1.179.

Поступила 03.03.2025

Принята в печать: 11.04.2025

## ОБЗОР

# Анализ применения муколитической терапии при муковисцидозе по данным национальных регистров

В.В. Шадрина<sup>1,2</sup>, Е.И. Кондратьева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области» (ул. Коминтерна, д. 24а, стр. 1, г. Мытищи, 141009, Россия)

<sup>2</sup> ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (ул. Москворечье, д. 1, г. Москва, 115522, Россия)

## Резюме

Проведен анализ применения муколитических препаратов по данным национальных регистров пациентов с муковисцидозом (МВ) в странах Европы, США, Канады, Австралии и России. Муколитическая терапия является основным компонентом терапии пациентов с МВ. Муколитические препараты применяли у пациентов всех возрастов. Дорназу альфа назначали большему числу пациентов по данным всех регистров. В России препарат доступен для всех пациентов благодаря программе «14 высокозатратных нозологий» и выпускавшемуся в России биоаналогу дорназы альфа. По данным регистров, дорназу альфа чаще, чем в других странах, применяли в России — до 95,8% в 2019 г., причем 25,9% пациентов получали вторую дозу интраназально (в 2023 г.). В США дорназу альфа назначали до 90% пациентов, в Австралии —

до 60%, в Канаде — до 52% взрослых пациентов, в странах Европы препарат получали более 50% пациентов.

Из быстрых муколитиков преобладали назначения ингаляций гипертонического раствора, который в США получали до 77% пациентов, в России — до 72,7%, в странах Европы — до 52,3%, в Австралии — до 45,4%, в Канаде — до 41,6% взрослых пациентов с МВ. Ингаляции маннитола применяли в единичных случаях — преимущественно в подростковом возрасте (до 15,7% подростков с МВ Австралии в 2020 г.). В последние годы во всех странах отмечена тенденция к незначительному снижению потребности в муколитических препаратах, что, вероятно, связано с применением CFTR-модуляторов.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, регистр пациентов, дорназа альфа, муколитическая терапия

**Для цитирования:** Шадрина В.В., Кондратьева Е.И. Анализ применения муколитической терапии при муковисцидозе по данным национальных регистров. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2025;3(2):88–99. doi: 10.31146/2949-4664-apps-3-2-88-99

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Шадрина Вера Владиславовна, к.м.н., заведующий отделом наследственных и метаболических заболеваний ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», e-mail: [verashadrina@mail.ru](mailto:verashadrina@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2588-2260>

Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; зав. научно-клиническим отделом муковисцидоза, зав. кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», e-mail: [elenafpk@mail.ru](mailto:elenafpk@mail.ru), <https://orcid.org/0000-00016395-0407>, Scopus ID: 35196167800

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Источник финансирования

Статья выполнена при поддержке АО «Генериум».

✉ Vera V. Shadrina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hereditary and Metabolic Diseases at the Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region; Leading Research Fellow of Cystic Fibrosis Department, Research Centre for Medical Genetics, e-mail: [verashadrina@mail.ru](mailto:verashadrina@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2588-2260>

Elena I. Kondratyeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Scientific Work, Head of Scientific and Clinical Department for Cystic Fibrosis, Research Clinical Institute of Childhood; Head of Department for Medical Genetics of the Diseases of Respiratory System, Institute of Higher and Postgraduate Professional Education, Research Centre for Medical Genetics, e-mail: [elenafpk@mail.ru](mailto:elenafpk@mail.ru), <https://orcid.org/0000-00016395-0407>, Scopus ID: 35196167800

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Funding

This research was supported by Generium JSC.

## REVIEW

# Analysis of mucolytic therapy use in cystic fibrosis based on national registries

Vera V. Shadrina<sup>1,2</sup>, Elena I. Kondratyeva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Research Clinical Institute of Childhood (24A, bldg. 1, Kominterna str., Mytishchi, 141009, Russia)

<sup>2</sup> Research Centre for Medical Genetics (1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russia)

## Abstract

An analysis of mucolytic drug use was conducted using data from national cystic fibrosis (CF) patient registries in Europe, the US, Canada, Australia, and Russia. Mucolytic therapy is a key component of CF treatment. Mucolytic drugs are used in patients of all ages. During the study period, dornase alfa was prescribed to the largest number of patients across all registries. In Russia, this drug is available to all patients, largely owing to the “14 High-Cost Nosologies” program and the presence of a dornase alfa biosimilar produced in Russia. According to registry data, dornase alfa was used more frequently in Russia than in other countries – up to 95.8% in 2019, with 25.9% of patients receiving a second dose intranasally (in 2023).

In the US, dornase alfa was prescribed to up to 90% of patients, in Australia – up to 60%, in Canada – up to 52% of adult patients, and in the EU, more than 50% of patients received this drug. Among rapid-acting mucolytics, hypertonic saline inhalation was the most commonly prescribed, accounting for up to 77% of patients in the US, up to 72.7% in Russia, up to 52.3% in the EU, up to 45.4% in Australia, and up to 41.6% in Canada among adult CF patients. Mannitol inhalation was used in individual cases, primarily in adolescence (up to 15.7% of adolescents with CF in Australia in 2020). In recent years, a slight decrease in the use of mucolytic medications has been observed across all countries under study.

**Keywords:** cystic fibrosis, patient registry, dornase alfa, mucolytic therapy

**For citation:** Shadrina V.V., Kondratyeva E.I. Analysis of mucolytic therapy use in cystic fibrosis based on national registries. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2025;3(2):88–99. doi: 10.31146/2949-4664-apps-3-2-88-99

При муковисцидозе (МВ) изменение работы канала CFTR приводит к нарушениям транспорта электролитов, что может вызвать обезвоживание секрета на поверхности дыхательных путей и препятствовать нормальному мукоцилиарному клиренсу. В дыхательных путях при МВ изменения ионного транспорта приводят к образованию густого секрета, обтурации дыхательных путей и прогрессированию повреждения эпителия [1, 2].

У детей с МВ повторяющиеся бактериальные инфекции вызывают хронические воспалительные изменения, прогрессирующий фиброз с потерей функции легких [3, 4].

Гнойный секрет дыхательных путей у пациентов с МВ содержит очень высокие концентрации внеклеточной ДНК, выделяемой дегенеративными лейкоцитами, которые накапливаются в ответ на инфицирование дыхательных путей различными микроорганизмами [5, 6].

МВ характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей и постепенным снижением функции легких на протяжении жизни пациента [7, 8]. Цикл хронической обструкции, инфекций и воспаления в конечном итоге способствует развитию дыхательной недостаточности, которая составляет более 80% смертности у пациентов с муковисцидозом [9]. Поэтому большинству пациентов необходимы му-

колитические препараты с целью предупреждения накопления густого вязкого секрета и последующих бронхолегочных осложнений болезни [1, 9].

Стратегия по улучшению проходимости дыхательных путей является одной из основных терапевтических целей при МВ, для чего широко назначаются муколитические препараты. Ингаляционное применение дорназы альфа признано важным при МВ [10]. Гидролизуя ДНК в бронхиальном секрете пациентов с муковисцидозом и снижая вязкость мокроты, дорназа альфа считается эффективным препаратом для профилактики снижения функции легких и уменьшения числа обострений [10]. С целью быстрого муколитического эффекта показано назначение ингаляций гипертонического раствора NaCl или ингаляционного маннитола [1, 11, 12].

Во многих странах ведутся регистры пациентов с МВ, где отражена информация о муколитической терапии пациентов.

Целью данной работы было изучить текущую практику применения муколитических препаратов при МВ по данным национальных регистров в разных странах.

## Методы

Проведен анализ назначения муколитической терапии пациентов с МВ в странах Европы, США,

Канады, Австралии и России по данным национальных регистров пациентов с МВ.

## Результаты

В Регистре пациентов Европейского общества МВ ECFSPR представлены данные о применении трех ингаляционных муколитических препаратов: гипертонический раствор NaCl (гипертоническим раствором считали любой физиологический раствор с концентрацией  $> 0,9\%$  NaCl, но чаще всего от 3 до 11%), дорназы альфа и ингаляционного маннитола. На рис. 1 представлена динамика назначений общих данных по муколитической терапии при МВ, представленных в регистрах в 2016–2023 гг.



### Рисунок 1.

Динамика назначения муколитической терапии при МВ по данным Европейского регистра пациентов в 2016–2023 гг., % [13–20]

### Figure 1.

Dynamics of mucolytic therapy prescription for CF according to the EU Patient Registry in 2016–2023, % [13–20]

Дорназу альфа получали более 60% пациентов в 2016–2021 гг. С 2022 г. отмечена тенденция к снижению применения дорназы альфа до 53% в 2023 г.

Ингаляции гипертонического раствора натрия хлорида с 2018 г. получали более 50% пациентов. Данные по терапии ингаляционным маннитолом отмечены в регистре с 2018 г. Ингаляции маннитола были назначены пациентам лишь в 2% случаев. Отмечено более частое использование маннитола в Армении у детей (15,4%), в России (в 10,3% случаев у детей и 12,1% — у взрослых пациентов) и в Беларуси (7,8% случаев у детей и 9,1% — у взрослых) в 2023 г. [20].

Подробные данные в регистре пациентов с МВ США о муколитической терапии представлены только в зависимости от возраста пациентов (табл. 1, 2). Дорназа альфа была назначена до 90% пациентам до 2019 г. с тенденцией к снижению с 2020 г. до 2024 г. (рис. 2).

Применение дорназы альфа у детей младше 6 лет данного препарата достаточно широко распространено и отражено в регистрах (табл. 1).

## Таблица 1.

Динамика назначения дорназы альфа в 2016–2024 гг. в США, % [21–29]

### Table 1.

Dynamics of dornase alfa prescriptions in the US in 2016–2024, % [21–29]

Годы	Дорназа альфа (>6 лет), %	Дорназа альфа (<3 лет)	Дорназа альфа (3–5 лет)
2016	89,9	41,5	70,7
2017	91	44,2	71,4
2018	90,7	42,5	72,2
2019	90,7	44,9	70,9
2020	89,8	33,9*	66,5*
2021	86,8	43,6	69,2
2022	83,3	44,2	68,1
2023	82,1	42,8	67,2
2024	79,1	39,7	63,8

\* Примечание: в 2020 г. указаны данные пациентов в возрасте менее 2 лет и 2–5 лет.

\* Note: Data for 2020 includes patients under 2 years of age and between 2 and 5 years of age.

## Таблица 2.

Динамика назначения гипертонического раствора натрия хлорида в 2016–2024 гг. в США, % [21–29]

### Table 2.

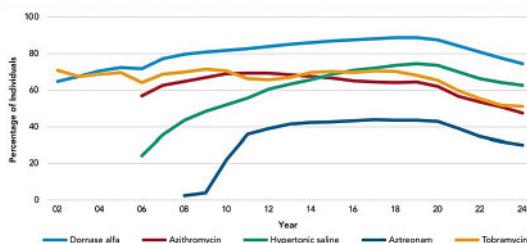
Dynamics of hypertonic solution prescriptions in the US in 2016–2024, % [21–29]

Годы	Гипертонический раствор (> 6 лет), %	Гипертонический раствор (< 3 лет), в 2020 г. — <2 лет, %	Гипертонический раствор (3–5 лет), 2020 г. — 2–5 лет, %
2016	71,5	23,7	43,1
2017	74,1	28,3	46,9
2018	75,4	28,9	49,7
2019	77,2	34,7	51,6
2020	75,4	26,8*	50,8*
2021	72,9	33,1	53,5
2022	69,1	34,9	54,4
2023	67,5	37,9	53
2024	65	39	53

\* Примечание: в 2020 г. указаны данные пациентов в возрасте менее 2 лет и 2–5 лет.

\* Note: Data for 2020 includes patients under 2 years of age and between 2 and 5 years of age.

Ингаляции гипертонического раствора натрия хлорида назначали детям несколько реже, чем дорназу альфа, с пиком применения в 2019 г. и тенденцией к снижению с 2020 г. (табл. 2).

**Рисунок 2.**

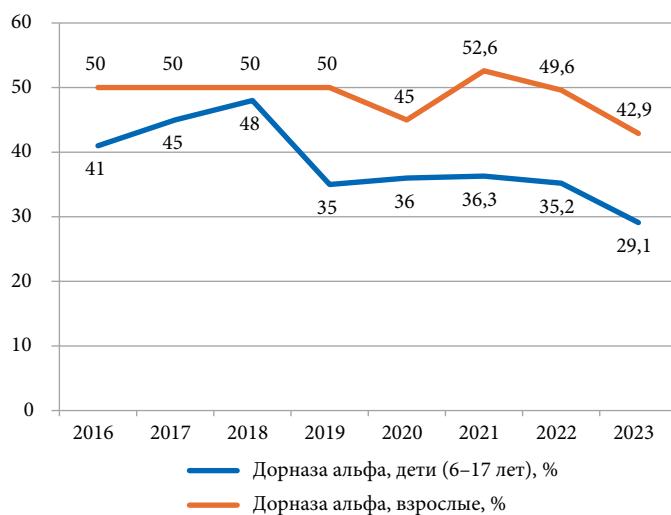
Количество выписанных рецептов на лекарственные препараты лицам с МВ по данным регистра пациентов США, 2002–2024 [21]

**Figure 2.**

Medication Prescription in Eligible Individuals in USA, 2002–2024 [21]

Данных по применению маннитола у пациентов с МВ в регистре пациентов с МВ США не представлены.

В регистре пациентов с МВ Канады данные также представлены, только в возрастном аспекте. По данным этого регистра, пик применения дорназы альфа был в 2021 г. у 52,6% взрослых пациентов и у 48% детей в 2018 г. с тенденцией к снижению к 2022 г. В 2023 г. 42,9% взрослых пациентов и 29,1% детей с МВ получали ингаляции дорназы альфа (рис. 3).

**Рисунок 3.**

Динамика назначения дорназы альфа по данным регистра Канады в 2016–2023 гг., % [30–35]

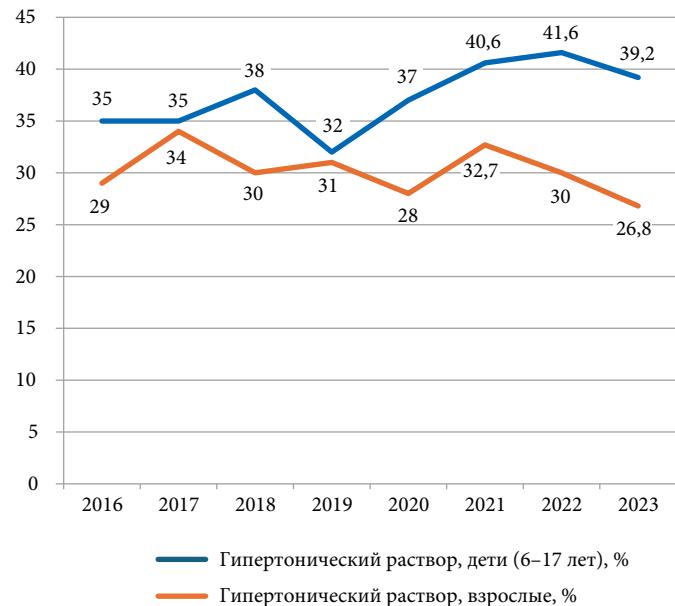
**Figure 3.**

Dynamics of dornase alfa prescriptions according to the Canadian registry in 2016–2023, % [30–35]

Назначения гипертонического раствора натрия хлорида были отмечены с пиками в 2017 и 2021 гг. у 32,7% взрослых пациентов. В 2022 г 41,6% детей получали ингаляции гипертонического раствора. С 2022 г гипертонический раствор натрия хлорида назначали реже — в 2023 г. только 39,2% взрослых пациентов и 26,8% детей (рис. 4).

Данных по применению ингаляционного маннитола в регистре пациентов с МВ Канады не отмечено.

До 2017 г. в регистре пациентов с МВ Австралии данные были представлены лишь частично [36,37], а в течение 2018 года данные собраны не были.

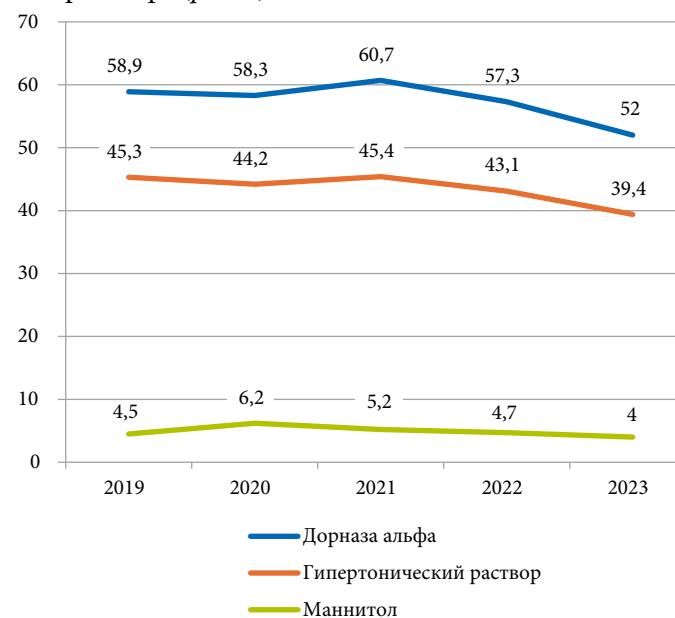
**Рисунок 4.**

Динамика назначения гипертонического раствора натрия хлорида по данным регистра пациентов с МВ Канады в 2016–2023 гг., % [30–35]

**Figure 4.**

Dynamics of hypertonic saline prescription according to the Canadian CF patient registry in 2016–2023, % [30–35]

С 2019 года формат регистра был изменен и общие данные по муколитической терапии стали отражаться в регистре (рис. 5).

**Рисунок 5.**

Динамика назначения муколитической терапии по данным регистра Австралии в 2019–2023 гг., % [38–42]

**Figure 5.**

Dynamics of mucolytic therapy prescription according to the Australian registry in 2019–2023, % [38–42]

В регистре пациентов с МВ Австралии подробно представлены данные по применению муколитической терапии в различном возрасте (табл. 3, 4, 5). Дорназу альфа чаще назначали подросткам, реже — детям до 6 лет (табл. 3).

**Таблица 3.**

Применение дорназы у пациентов с МВ Австралии (%) по данным национальных регистров пациентов с МВ 2019–2023 гг. [38–42]

**Table 3.**

Dornase use in Australian CF patients (%) based on national CF patient registries 2019–2023 [38–42]

Годы	<6	6–11	12–17	18–29	30+	Всего
2019	27,4	74,9	82,5	58,8	54,0	58,9
2020	31,1	73,4	77,3	60,0	49,3	58,3
2021	32,6	74,3	80,6	63,2	52,3	60,7
2022	31,5	73,1	77,3	59,7	48	57,3
2023	32,5	71,5	72,8	51,1	42,2	52,0

**Таблица 4.**

Применение ингаляций гипертонического раствора у пациентов с МВ Австралии (%) по данным национальных регистров 2019–2023 гг. [38–42]

**Table 4.**

Use of hypertonic saline inhalation in Australian CF patients (%) from national registries during 2019–2023 [38–42]

Годы	<6	6–11	12–17	18–29	30+	Всего
2019	31,3	51,7	58,8	45,8	41,6	45,3
2020	20,6	46,7	48,9	53,8	42,6	44,2
2021	22,0	46,7	46,8	54,4	45,9	45,4
2022	25,6	45,9	45,0	59,7	48	43,1
2023	28,1	46,2	42,2	41,8	42,2	39,4

**Таблица 5.**

Применение ингаляций маннитола у пациентов с МВ Австралии (%) по данным национальных регистров 2019–2023 гг. [38–42]

**Table 5.**

Use of mannitol inhalation in Australian cystic fibrosis patient registries during 2019–2023 (%) [38–42]

Годы	<6	6–11	12–17	18–29	30+	Всего
2019	0	4,4	8,8	5,4	3,4	4,5
2020	0,2	3,4	15,7	8,1	3,0	6,2
2021	0,4	1,5	15,3	5,2	3,2	5,2
2022	0,2	0,9	13,0	6,3	2,6	4,7
2023	0	1,4	9,9	5,3	2,7	4,0

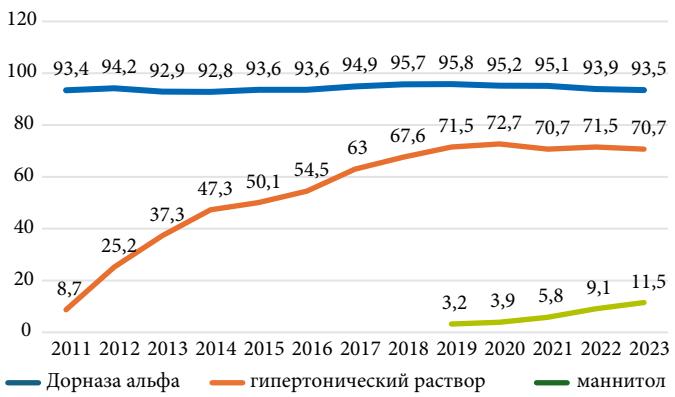
Ингаляции гипертонического раствора чаще назначали детям старше 6 лет (табл. 4).

Наряду с применением дорназы альфа и гипертонического раствора отмечено применение ингаляционного маннитола в Австралии (6,2% случаев в 2020 г.). Ингаляции маннитола чаще применяли у подростков (табл. 5).

В Национальных регистрах пациентов с МВ РФ отражены данные о применении всех муколитических препаратах, рекомендованных при МВ (рис. 6).

В России ингаляции дорназы альфа получали почти все пациенты — как дети, так и взрослые (табл. 6).

С 2021 г. в регистре отражены данные о режиме дозирования дорназы альфа (табл. 7). В 2023 г. ингаляции дорназы дважды в день (один раз через мунд-

**Рисунок 6.**

Динамика назначения муколитической терапии по данным регистра Российской Федерации в 2011–2023 гг., % [43–55].

**Figure 6.**

Dynamics of mucolytic therapy prescription according to the Russian Federation registry in 2011–2023, % [43–55].

**Таблица 6.**

Применение дорназы альфа у детей и взрослых с МВ Российской Федерации по данным национальных регистров 2011–2023 гг. [43–55]

**Table 6.**

Dornase alfa use in children and adults with CF in the Russian Federation according to national registries during 2011–2023 [43–55]

Год	Дети	Взрослые	Всего
2011	94,2	90,6	93,4
2012	95,6	91,1	94,2
2013	94,9	89,2	93,3
2014	94,8	88,0	92,8
2015	96,5	84,6	93,6
2016	96,64	83,64	93,56
2017	97,04	87,37	94,89
2018	97,88	89,09	95,71
2019	97,82	90,02	95,83
2020	97,0	86,9	95,2
2021	98,3	87,4	95,1
2022	98,8	83,3	93,9
2023	98,8	82,9	93,5

штук и один раз интраназально) получали 33,1% детей и 11,7% взрослых пациентов (табл. 7).

Количество назначений ингаляций гипертонического раствора постепенно увеличивалось до 2022 г. до 72,1% пациентов, с последующим небольшим снижением до 70,7% в 2023 г. (табл. 8).

Назначение ингаляций маннитола потребовалось до 11,5% пациентов к 2023 г. (табл. 9).

**Обсуждение и выводы**

Полученные результаты многолетней многоцентровой работы показали, что применение муколитических препаратов в клинической практике в разных странах является основным компонентом терапии пациентов с МВ. Муколитические препараты применяли у пациентов всех возрастов. Из-за своих уникальных особенностей дорназу альфа на-

**Таблица 7.**

Применение дорназы у детей и взрослых с МВ Российской Федерации (%) по данным национальных регистров с учетом режима дозирования в 2021–2023 гг. [53–55]

**Table 7.**

Dornase use in children and adults with CF in the Russian Federation (%) according to national registries, taking into account the dosage regimen in 2021–2023 [53–55]

	Режим дозирования	Дети, %	Взрослые, %	Всего, %
2021	2,5 мл (2,5 мг) 1 раз/сут.	73,5	76,9	75,4
	2,5 мл (2,5 мг) 2 раза/сут. (2-я ингаляция через мундштук)	0,3	3,1	1,2
	2,5 мл (2,5 мг) 2 раза/сут. (2-я ингаляция через Пари синус)	24,5	7,3	19,5
2022	2,5 мл (2,5 мг) 1 раз/сут.	68,5	69,0	68,7
	2,5 мл (2,5 мг) 2 раза/сут. (2-я ингаляция через мундштук)	0,5	4,0	1,6
	2,5 мл (2,5 мг) 2 раза/сут. (2-я ингаляция через Пари синус)	29,7	10,0	23,5
2023	2,5 мл (2,5 мг) 1 раз/сут.	65,3	66,3	65,6
	2,5 мл (2,5 мг) 2 раза/сут. (2-я ингаляция через мундштук)	0,5	4,9	2,0
	2,5 мл (2,5 мг) 2 раза/сут. (2-я ингаляция через Пари синус)	33,1	11,7	25,9

**Таблица 8.**

Применение гипертонического раствора у детей и взрослых с МВ Российской Федерации (%) по данным национальных регистров 2011–2023 гг. [43–55]

**Table 8.**

Hypertonic solution use in children and adults with CF in the Russian Federation (%) according to national registers during 2011–2023 [43–55]

Годы	Дети	Взрослые	Всего
2011	8,6	8,9	8,7
2012	28,9	14,9	25,2
2013	41,6	25,7	37,1
2014	51,2	32,8	45,9
2015	54,4	36,5	50,1
2016	58,78	40,29	54,47
2017	67,51	47,24	63,02
2018	72,66	51,96	67,55
2019	77,52	54,08	71,51
2020	74,2	66,1	72,7
2021	75,9	58,0	70,7
2022	79,5	54,3	71,5
2023	78,6	54,9	70,7

значали большему числу пациентов по данным всех регистров. В России препарат доступен для всех па-

**Вклад авторов / Author contribution**

В.В. Шадрина — подготовка и редактирование текста.

Е.И. Кондратьева — разработка концепции, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

**Таблица 9.**

Применение ингаляций маннитола у детей и взрослых с МВ Российской Федерации (%) по данным национальных регистров 2018–2023 гг. [50–55]

**Table 9.**

Mannitol inhalation use in children and adults with CF in the Russian Federation (%) according to national registers during 2018–2023 [50–55]

Годы	Дети	Взрослые	Всего
2018	1,50	0,66	1,29
2019	3,59	2,01	3,19
2020	3,6	5,3	3,9
2021	5	7,7	5,8
2022	7,9	11,9	9,1
2023	11,1	12,2	11,5

циентов благодаря программе «14 высокозатратных нозологий» [56] и выпускаемому в России биоаналогу дорназы альфа [57]. По данным регистров, дорназу альфа чаще, чем в других странах, применяли в России — до 95,8% в 2019 г., причем 25,9% пациентов получали вторую дозу интраназально (в 2023 г.). В США дорназу альфа назначали до 90% пациентов, в Австралии — до 60%, в Канаде — до 52% взрослых пациентов, в странах Европы препарат получали более 50% пациентов.

Из быстрых муколитиков преобладали назначения ингаляций гипертонического раствора, который в США получали до 77% пациентов, в России — до 72,7%, в странах Европы — до 52,3%, в Австралии — до 45,4%, в Канаде — до 41,6% взрослых пациентов с МВ. Ингаляции маннитола применяли в единичных случаях — преимущественно в подростковом возрасте (до 15,7% подростков с МВ Австралии в 2020 г.).

В последние годы во всех странах отмечена тенденция к небольшому снижению потребности в муколитических препаратах. В США снижение количества назначений муколитических препаратов отмечено с 2021 г., в Канаде, Австралии, России и в странах Европы — с 2022 г. Вероятнее всего, это связано с применением CFTR-модуляторов: в 2014 г. начали применять ивакафтор, с 2015 г. — ивакафтор/люмакафтор, с 2018 г. — тезакафтор/ивакафтор, с 2019 г. — элексафтор/тезакафтор/ивакафтор [30]. Однако реальное снижение назначений муколитической терапии наблюдается после внедрения в практику препарата элексафтора/тезакафтора/ивакафтора.

Elena I. Kondratyeva — concept design, manuscript drafting and editing, approval of the final version of the manuscript before publication

Vera V. Shadrina — manuscript writing and revision

подходы к ведению детей с муковисцидозом. *Педиатрическая фармакология.* 2022;19(2):153–195. doi: 10.15690/pf.v19i2.2417. Okuda, Kenichi, Kendall M. Shaffer, and Camille Ehre. 2022. “Mucins and

**Литература**

- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И., Авдеев С.Н., Полевиченко Е. и др. Современные

CFTR: Their Close Relationship" International Journal of Molecular Sciences 23, no. 18: 10232. doi: 10.3390/ijms231810232

2. Шадрина В.В., Фурман Е.Г., Старинова М.А., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Жекайте Е.К., Кондратьева В.И. Влияние экзогенных и эндогенных факторов на функцию легких у детей и подростков с муковисцидозом с генетическим вариантом F508DEL в гомозиготном состоянии. *Медицинский совет*. 2022;16(18):64–73. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-18-64-73.
3. Majka G., Mazurek H., Strus M., Ciszek-Lenda M., Sztanek R., Pac A., Golińska E., Marcinkiewicz J. Chronic bacterial pulmonary infections in advanced cystic fibrosis differently affect the level of sputum neutrophil elastase, IL-8 and IL-6. *Clin Exp Immunol*. 2021 Sep;205(3):391–405. doi: 10.1111/cei.13624. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34031873; PMCID: PMC8374217.
4. Кондратьева Е.И., Шадрина В.В., Фурман Е.Г., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Жекайте Е.К., Симонова О.И., Мухина М.А., Высоколова О.В., Якушина Е.Е., Ильинская Н.А., Тришина С.В., Голубцова О.И., Пинегина Ю.С., Сафонова Т.И., Васильева Е.А., Аксельев С.И. Оценка переносимости применения лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) по результатам многоцентровой научной программы постмаркетингового применения препарата. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021;100(3):218–226.
5. Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Воронкова А.Ю., Черняк А.В., Шерман В.Д. и др. Функция легких детей и подростков больных муковисцидозом в Российской Федерации. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2016;95(4).
6. Шадрина В.В., Фурман Е.Г., Старинова М.А., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Жекайте Е.К., Кондратьева В.И. Влияние экзогенных и эндогенных факторов на функцию легких у детей и подростков с муковисцидозом с генетическим вариантом F508DEL в гомозиготном состоянии. *Медицинский совет*. 2022;16(18):64–73. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-18-64-73.
7. Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. и др., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год. М.: Медпрактика М; 2020. Доступно на: [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web\\_block\\_Registre\\_2018.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web_block_Registre_2018.pdf)
8. Flume P.A., Van Devanter D.R. State of progress in treating cystic fibrosis respiratory disease. *BMC Med*. 2012 Aug 10;10:88. doi: 10.1186/1741-7015-10-88. PMID: 22883684; PMCID: PMC3425089.
9. Volpi S., Carnovale V., Colombo C., Raia V., Blasi F., Pappagallo G. Use of mucoactive agents in cystic fibrosis: A consensus survey of Italian specialists. *Health Sci Rep*. 2022 Jun 6;5(4):e604. doi: 10.1002/hsr2.604. PMID: 35677472; PMCID: PMC9169509.
10. Yang C., Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 3. Art. No.: CD001127. doi: 10.1002/14651858.CD001127.
11. Шадрина В.В., Жекайте Е.К., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Кондакова Ю.А., Пинегина Ю.С., Полойко А.А., Фурман Е.Г., Кондратьева Е.И. Переносимость первой дозы ингаляционного маннитола у детей с муковисцидозом. *Пульмонология*. 2024; 34 (4): 515–521. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-515-521
12. Кондратьева Е.И., Шерман В.Д., Шадрина В.В. Гипертонический раствор в терапии больных муковисцидозом в Российской Федерации. *Медицинский совет*. 2021;(16):156–165. doi: 10.21518/2079-701X-2021-16-156-165.
13. ECFS Patient Registry Annual Data Report 2016 [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR\\_Report2016\\_06062018.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report2016_06062018.pdf)
14. ECFS Patient Registry Annual Data Report 2017 [file:///C:/Users/Пользователь/Downloads/ECFSPR\\_Report2017\\_v1.3%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Пользователь/Downloads/ECFSPR_Report2017_v1.3%20(1).pdf)
15. ECFS Patient Registry Annual Data Report 2018 [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR\\_Report\\_2018\\_v1.4.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report_2018_v1.4.pdf)
16. ECFS Patient Registry Annual Data Report 2019 [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR\\_Report\\_2019\\_v1\\_16Feb2022.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report_2019_v1_16Feb2022.pdf)
17. ECFS Patient Registry Annual Data Report 2020 [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/ECFSPR\\_Report\\_2020\\_v1.0%20\(07Jun2022\)\\_website.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/ECFSPR_Report_2020_v1.0%20(07Jun2022)_website.pdf)
18. ECFS Patient Registry Annual Data Report 2021 [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report\\_2021\\_09Jun2023.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2021_09Jun2023.pdf)
19. ECFS Patient Registry Annual Data Report 2022 [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report\\_2022\\_ECFSPR\\_20240603.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2022_ECFSPR_20240603.pdf)
20. ECFS Patient Registry Annual Data Report 2023 [Annual\\_Report\\_2023\\_vs1.2\\_ECFSPR\\_20250721.pdf](Annual_Report_2023_vs1.2_ECFSPR_20250721.pdf)
21. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2016. Annual Data Report. <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-09/2016-Annual-Report.pdf>
22. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2017. Annual Data Report. <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-10/2017-Annual-Report.pdf>
23. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2018. Annual Data Report. <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-10/2018-Annual-Report.pdf>
24. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2019. Annual Data Report. <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-10/2019-Cystic-Fibrosis-Foundation-Patient-Registry-Highlights.pdf>
25. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2020. Annual Data Report. Bethesda, Maryland 2021. Cystic Fibrosis Foundation. <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-10/2019-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>



26. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2021. Annual Data Report. Bethesda, Maryland 2022. Cystic Fibrosis Foundation. <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>

27. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2022. Annual Data Report. Bethesda, Maryland 2023. Cystic Fibrosis Foundation. <https://www.cff.org/media/31216/download>

28. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2023. Annual Data Report. Bethesda, Maryland 2024. Cystic Fibrosis Foundation. <https://www.cff.org/sites/default/files/2024-09/2023-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>

29. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2024. Annual Data Report. Bethesda, Maryland 2025. Cystic Fibrosis Foundation. <https://www.cff.org/media/38406/download?inline>

30. Cystic Fibrosis Canada. The Canadian Cystic Fibrosis Registry 2016. Annual Data Report. <https://www.cysticfibrosis.ca/registry/2016AnnualDataReport.pdf>

31. Cystic Fibrosis Canada. The Canadian Cystic Fibrosis Registry 2017. Annual Data Report. <https://www.cysticfibrosis.ca/registry/2017AnnualDataReport.pdf>

32. Cystic Fibrosis Canada. The Canadian Cystic Fibrosis Registry 2018. Annual Data Report. <https://www.cysticfibrosis.ca/registry/2018AnnualDataReport.pdf>

33. Cystic Fibrosis Canada. The Canadian Cystic Fibrosis Registry 2019. Annual Data Report. <https://www.cysticfibrosis.ca/registry/2019AnnualDataReport.pdf>

34. Cystic Fibrosis Canada. The Canadian Cystic Fibrosis Registry 2020. Annual Data Report. <https://www.cysticfibrosis.ca/registry/2020AnnualDataReport.pdf> Cystic Fibrosis Canada.

35. The Canadian Cystic Fibrosis Registry 2023 Annual Data Report. Toronto, Canada. Cystic Fibrosis Canada. [https://cystic-fibrosis.cdn.prismic.io/cystic-fibrosis/Z9sI9jiBA-97GirFZ\\_2023-Annual-Data-ReportWEB-2.pdf](https://cystic-fibrosis.cdn.prismic.io/cystic-fibrosis/Z9sI9jiBA-97GirFZ_2023-Annual-Data-ReportWEB-2.pdf)

36. Ruseckaite R., Ahern S., Ranger T., Tacey M., Dean J., Gardam M., Bell S.t, Burke N. on behalf of the Australian Cystic Fibrosis Data Registry. The Australian Cystic Fibrosis Data Registry Annual Report, 2016. Monash University, Department of Epidemiology and Preventive Medicine, June 2018, Report No 19. <https://cysticfibrosis.org.au/wp-content/uploads/2023/05/ACFDR-2016-Annual-Report.pdf>

37. Ruseckaite R., Ahern S., Ranger T., Dean J., Gardam M., Bell S., Burke N. The Australian Cystic Fibrosis Data Registry Annual Report, 2017. Monash University, Department of Epidemiology and Preventive Medicine, March 2019, Report No 20. <https://cysticfibrosis.org.au/wp-content/uploads/2023/05/ACFDR-2017-Annual-Report.pdf>

38. Ahern S., Ruseckaite R., Salimi F., Caruso M., Bell S., Burke N. The Australian Cystic Fibrosis Data Registry Annual Report, 2019. Monash University, Department of Epidemiology and Preventive Medicine, January 2021, Report No 21. <https://cysticfibrosis.org.au/wp-content/uploads/2023/05/ACFDR-2019-Annual-Report.pdf>

39. Ahern S., Salimi F., Caruso M., Ruseckaite R., Bell S., Burke N. on behalf of the ACFDR. The ACFDR Registry Annual Report, 2020. Monash University, Department of Epidemiology and Preventive Medicine, July 2021, Report No 22. <https://cysticfibrosis.org.au/wp-content/uploads/2023/05/ACFDR-2020-Annual-Report.pdf>

40. Ahern S., Salimi F., Caruso M., Ruseckaite R., Wark P., Schultz A., Armstrong Jo on behalf of the ACFDR. The ACFDR Registry Annual Report, 2021. Monash University, Department of Epidemiology and Preventive Medicine, August 2022, Report No 23. <https://cysticfibrosis.org.au/wp-content/uploads/2023/05/2021-ACFDR-Annual-Report.pdf>

41. Ahern S., Pourghaderi A.R., Caruso M., Ruseckaite R., Liman J., Wark P., Schultz A., Armstrong Jo, on behalf of the ACFDR. The ACFDR Registry Annual Report, 2022. Monash University, Department of Epidemiology and Preventive Medicine, December 2023, Report No 24. [https://www.cysticfibrosis.org.au/wp-content/uploads/2024/02/ACFDR\\_2022\\_Annual-Report.pdf](https://www.cysticfibrosis.org.au/wp-content/uploads/2024/02/ACFDR_2022_Annual-Report.pdf)

42. Ahern S., Pourghaderi A. R., Ruseckaite R., Caruso M., Liman J., Wark P., Schultz A., Armstrong Jo, on behalf of the ACFDR. The ACFDR Registry Annual Report, 2023. School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, July 2024, Report No 25. [https://www.cysticfibrosis.org.au/wp-content/uploads/2024/07/ACFDR\\_2023\\_Annual-Report.pdf](https://www.cysticfibrosis.org.au/wp-content/uploads/2024/07/ACFDR_2023_Annual-Report.pdf)

43. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2011 год. Пульмонология 2014. Приложение. [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registr\\_end\\_2011.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registr_end_2011.pdf)

44. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2012 год. Пульмонология 2015. Приложение. [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registr\\_2012\\_27.02.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registr_2012_27.02.pdf)

45. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2013 год. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2015. 64 с. [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registr\\_2015%20final.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registr_2015%20final.pdf)

46. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2014 год. М.: ИД «МЕДПРАКТИКАМ», 2015. 64 с. <https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registr%20CF%20Russia%202014%20final.pdf>

47. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2015 год / Под редакцией Е.И. Кондратьевой, С.А. Красовского, А.Ю. Воронковой, Е.Л. Амелиной, А.В. Черняка, Н.Ю. Каширской. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2016. 72 с. [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/\\_Registre\\_2015%20\[210x290\]20\(1\).pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/_Registre_2015%20[210x290]20(1).pdf)

48. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2016 год / Под редакцией С.А. Красовского, А.В. Черняка, А.Ю. Воронковой, Е.Л. Амелиной, Н.Ю. Каширской, Е.И. Кондратьевой, Т.Е. Гембиц-

кой. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2018. 64 с. [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registre\\_2016%20ctp.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registre_2016%20ctp.pdf)

49. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2017 год / Под редакцией А.Ю. Воронковой, Е.Л. Амелиной, Н.Ю. Каширской, Е.И. Кондратьевой, С.А. Красовского, М.А. Стариновой, Н.И. Капранова. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2019. 68 с. [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/10472\\_block\\_Registre\\_2017%20site.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/10472_block_Registre_2017%20site.pdf)

50. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год / Под редакцией Е.Л. Амелиной, Н.Ю. Каширской, Е.И. Кондратьевой, С.А. Красовского, М.А. Стариновой, А.Ю. Воронковой. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2020. 68 с. [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web\\_block\\_Registre\\_2018.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web_block_Registre_2018.pdf)

51. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019 год / Под редакцией Н.Ю. Каширской, Е.И. Кондратьевой, С.А. Красовского, М.А. Стариновой, А.Ю. Воронковой, Е.Л. Амелиной, И.К. Ашеровой. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2021. 68 с. [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site\\_Registre\\_2019.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf)

52. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год / Под редакцией Е.И. Кондратьевой, С.А. Красовского, М.А. Стариновой, А.Ю. Воронковой, Е.Л. Амелиной, Н.Ю. Каширской, С.Н. Авдеева, С.И. Куцева. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2022. 68 с. [https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site\\_registre\\_2020.pdf](https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site_registre_2020.pdf)

53. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2021 год / Под редакцией С.А. Красовского, М.А. Стариновой, А.Ю. Воронковой, Е.Л. Амелиной, Н.Ю. Каширской, Е.И. Кондратьевой, Л.П. Назаренко. — СПб.: Благотворительный фонд «Острова», 2023. 81 с. [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/systicfibrosis\\_brochure\\_19\\_10.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/systicfibrosis_brochure_19_10.pdf)

54. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2022 год / Под редакцией А.Ю. Воронкова, Е.Л. Амелина, Н.Ю. Каширская, Е.И. Кондратьева, С.А. Красовский, М.А. Старинова, Н.А. Ильинкова, В.В. Чикунов. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2024. 68 с. [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/\\_Registre\\_2022.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/_Registre_2022.pdf)

55. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2023 год / Под редакцией Е.Л. Амелиной, Н.Ю. Каширской, Е.И. Кондратьевой, С.А. Красовского, М.А. Стариновой, А.Ю. Воронковой, Е.К. Гинтера. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2025. 7 с. doi: 10.61726/1981.2025.26.16.001. <https://cloud.mail.ru/public/Frib/jrWe6VUnr>

56. Постановление Правительства РФ от 26.11.2018 г. № 1416 «О порядке организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремиче-

ским синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации».

57. Шадрина В.В., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Жекайте Е.К., Красовский С.А., Амелина Е.Л., Орлов А.В., Пинегина Ю.С., Лаврова А.Е., Тришина С.В., Абдулганиева Д.И., Семыкин С.Ю., Власова А.В. Результаты проспективного открытого наблюдательного исследования применения препарата дорназа альфа в составе комплексной терапии пациентов с муковисцидозом. *Пульмонология*. 2024;34(2):206–217. doi: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-206-217.

## References

1. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Kutsev S.I., Avdeev S.N., Polevichenko E.V. et al. Modern Approaches in Management of Children with Cystic fibrosis. *Pediatric pharmacology*. 2022;19(2):153–195. (In Russ.). doi: 10.15690/pf.v19i2.2417. Okuda, Kenichi, Kendall M. Shaffer, and Camille Ehre. 2022. “Mucins and CFTR: Their Close Relationship” *International Journal of Molecular Sciences* 23, no. 18: 10232. doi: 10.3390/ijms231810232.
2. Shadrina V.V., Furman E.G., Starinova M.A., Voronkova A.Yu., Sherman V.D., Zhekaite E.K., Kondratyeva E.I. Influence of exogenous and endogenous factors on lung function in children and adolescents with cystic fibrosis with genetic variant F508DEL in homozygous state. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(18):64–73. (In Russ.). doi: 10.21518/2079\_701X-2022-16-18-64-73.
3. Majka G., Mazurek H., Strus M., Ciszek-Lenda M., Szatanek R., Pac A., Golińska E., Marcinkiewicz J. Chronic bacterial pulmonary infections in advanced cystic fibrosis differently affect the level of sputum neutrophil elastase, IL-8 and IL-6. *Clin Exp Immunol*. 2021 Sep;205(3):391–405. doi: 10.1111/cei.13624. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34031873; PMCID: PMC8374217.
4. Kondratyeva E.I., Shadrina V.V., Furman E.G., Voronkova A.Yu., Sherman V.D., Zhekaite E.K., Simonova O.I., Mukhina M.A., Vysokolova O.V., Yakushina E.E., Ilenkova N.A., Trishina S.V., Golubtsova O.I., Pinegina Yu.S., Safonova T.I., Vasilieva E.A., Akeliev S.I. Estimation of possibility of application of Tigerase® (Dornase alfa) drug on the results of a multicenter scientific program of post-marketing use of the drug. *Pediatria n.a. G.N. Speransky*. 2021;100(3):218–226. (In Russ.).
5. Kondrateva E.I., Krasovskiy S.A., Voronkova A.Yu., Chernyak A.V., Sherman V.D., et al. Lung function of children and adolescents with cystic fibrosis in the Russian Federation. *Pediatria n.a. G.N. Speransky*. 2016;95(4). (In Russ.).
6. Shadrina V.V., Furman E.G., Starinova M.A., Voronkova A.Yu., Sherman V.D., Zhekaite E.K., Kondratyeva E.I. Influence of exogenous and endogenous factors on lung function in children and adolescents with cystic fibrosis with genetic variant F508DEL in homozygous

state. Meditsinskiy Sovet. 2022;16(18):64–73. (In Russ.). doi: [10.21518/2079\\_701X-2022-16-18-64-73](https://doi.org/10.21518/2079_701X-2022-16-18-64-73).

7. Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Kondratyeva E.I. et al., eds. Russian Federation cystic fibrosis patients Registry. 2018 year. Moscow: Medpraktika-M; 2020. (In Russ.). Available at: [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web\\_block\\_Registre\\_2018.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web_block_Registre_2018.pdf)
8. Flume P.A., Van Devanter D.R. State of progress in treating cystic fibrosis respiratory disease. *BMC Med.* 2012 Aug 10;10:88. doi: 10.1186/1741-7015-10-88. PMID: 22883684; PMCID: PMC3425089.
9. Volpi S., Carnovale V., Colombo C., Raia V., Blasi F., Pappagallo G.; PULMOCARE TEAM. Use of mucociliary agents in cystic fibrosis: A consensus survey of Italian specialists. *Health Sci Rep.* 2022 Jun 6;5(4):e604. doi: 10.1002/hsr2.604. PMID: 35677472; PMCID: PMC9169509.
10. Yang C., Montgomery M.. Dornase alfa for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 3. Art. No.: CD001127. doi: 10.1002/14651858.CD001127.
11. Shadrina V.V., Zhekaite E.K., Voronkova A.Yu., Sherman V.D., Kondakova Yu.A., Pinegina Yu.S., Poloyko A.A., Furman E.G., Kondratyeva E.I. Tolerability of the first inhaled mannitol dose in children with cystic fibrosis. *Pul'monologiya.* 2024;34(4):515–521 (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-515-521.
12. Kondratyeva E.I., Sherman V.D., Shadrina V.V. Hypertonic saline in the treatment of patients with cystic fibrosis in Russian Federation. *Medical Council.* 2021;(16):156–165. (In Russ.). doi: 10.21518/2079\_701X-2021-16-156-165.
13. ECFS Patient Registry Annual Data Report 2016 [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR\\_Report2016\\_06062018.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report2016_06062018.pdf)
14. ECFS Patient Registry Annual Data Report 2017 [file:///C:/Users/Пользователь/Downloads/ECFSPR\\_Report2017\\_v1.3%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Пользователь/Downloads/ECFSPR_Report2017_v1.3%20(1).pdf)
15. ECFS Patient Registry Annual Data Report 2018 [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR\\_Report\\_2018\\_v1.4.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report_2018_v1.4.pdf)
16. ECFS Patient Registry Annual Data Report 2019 [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR\\_Report\\_2019\\_v1\\_16Feb2022.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report_2019_v1_16Feb2022.pdf)
17. ECFS Patient Registry Annual Data Report 2020 [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/ECFSPR\\_Report\\_2020\\_v1.0%20\(07Jun2022\)\\_website.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/ECFSPR_Report_2020_v1.0%20(07Jun2022)_website.pdf)
18. ECFS Patient Registry Annual Data Report 2021 [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report\\_2021\\_09Jun2023.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2021_09Jun2023.pdf)
19. ECFS Patient Registry Annual Data Report 2022 [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report\\_2022\\_ECFSPR\\_20240603.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2022_ECFSPR_20240603.pdf)
20. ECFS Patient Registry Annual Data Report 2023 [Annual Report 2023\\_vs1.2\\_ECFSPR\\_20250721.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2023_vs1.2_ECFSPR_20250721.pdf)
21. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2023. Annual Data Report. Bethesda, Maryland 2024. Cystic Fibrosis Foundation. <https://www.cff.org/sites/default/files/2024-09/2023-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
22. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2024. Annual Data Report. Bethesda, Maryland 2025. Cystic Fibrosis Foundation. <https://www.cff.org/media/38406/download?inline>
23. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2016. Annual Data Report. <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-09/2016-Annual-Report.pdf>
24. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2017. Annual Data Report. <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-10/2017-Annual-Report.pdf>
25. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2018. Annual Data Report. <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-10/2018-Annual-Report.pdf>
26. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2019. Annual Data Report. <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-10/2019-Cystic-Fibrosis-Foundation-Patient-Registry-Highlights.pdf>
27. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2020. Annual Data Report. Bethesda, Maryland 2021. Cystic Fibrosis Foundation. <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-10/2019-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
28. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2021. Annual Data Report. Bethesda, Maryland 2022. Cystic Fibrosis Foundation. <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
29. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2022. Annual Data Report. Bethesda, Maryland 2023. Cystic Fibrosis Foundation. <https://www.cff.org/media/31216/download>
30. Cystic Fibrosis Canada. The Canadian Cystic Fibrosis Registry 2016. Annual Data Report. <https://www.cystic-fibrosis.ca/registry/2016AnnualDataReport.pdf>
31. Cystic Fibrosis Canada. The Canadian Cystic Fibrosis Registry 2017. Annual Data Report. <https://www.cystic-fibrosis.ca/registry/2017AnnualDataReport.pdf>
32. Cystic Fibrosis Canada. The Canadian Cystic Fibrosis Registry 2018. Annual Data Report. <https://www.cysticfibrosis.ca/registry/2018AnnualDataReport.pdf>
33. Cystic Fibrosis Canada. The Canadian Cystic Fibrosis Registry 2019. Annual Data Report. <https://www.cystic-fibrosis.ca/registry/2019AnnualDataReport.pdf>
34. Cystic Fibrosis Canada. The Canadian Cystic Fibrosis Registry 2020. Annual Data Report. <https://www.cysticfibrosis.ca/registry/2020AnnualDataReport.pdf>
35. Cystic Fibrosis Canada. (2024). The Canadian Cystic Fibrosis Registry 2023 Annual Data Report. Toronto, Canada. Cystic Fibrosis Canada. <https://cystic-f>

[brosis.cdn.prismic.io/cystic-fibrosis/Z9sI9jiBA97GirFZ\\_2023-Annual-Data-ReportWEB-2.pdf](https://brosis.cdn.prismic.io/cystic-fibrosis/Z9sI9jiBA97GirFZ_2023-Annual-Data-ReportWEB-2.pdf)

36. Ruseckaite R., Ahern S., Ranger T., Tacey M., Dean J., Gardam M., Bell S., Burke N. On behalf of the Australian Cystic Fibrosis Data Registry. The Australian Cystic Fibrosis Data Registry Annual Report, 2016. Monash University, Department of Epidemiology and Preventive Medicine, June 2018, Report No 19. <https://cysticfibrosis.org.au/wp-content/uploads/2023/05/ACFDR-2016-Annual-Report.pdf>
37. Ruseckaite R., Ahern S., Ranger T., Tacey M., Dean J., Gardam M., Bell S., Burke N. The Australian Cystic Fibrosis Data Registry Annual Report, 2017. Monash University, Department of Epidemiology and Preventive Medicine, March 2019, Report No 20. <https://cysticfibrosis.org.au/wp-content/uploads/2023/05/ACFDR-2017-Annual-Report.pdf>
38. Ahern S., Ruseckaite R., Salimi F., Caruso M., Bell S., Burke N. The Australian Cystic Fibrosis Data Registry Annual Report, 2019. Monash University, Department of Epidemiology and Preventive Medicine, January 2021, Report No 21. <https://cysticfibrosis.org.au/wp-content/uploads/2023/05/ACFDR-2019-Annual-Report.pdf>
39. Ahern S., Salimi F., Caruso M., Ruseckaite R., Bell S., Burke N. On behalf of the ACFDR. The ACFDR Registry Annual Report, 2020. Monash University, Department of Epidemiology and Preventive Medicine, July 2021, Report No 22. <https://cysticfibrosis.org.au/wp-content/uploads/2023/05/ACFDR-2020-Annual-Report.pdf>
40. Ahern S., Salimi F., Caruso M., Ruseckaite R., Wark P., Schultz A., Armstrong J. On behalf of the ACFDR. The ACFDR Registry Annual Report, 2021. Monash University, Department of Epidemiology and Preventive Medicine, August 2022, Report No 23. <https://cysticfibrosis.org.au/wp-content/uploads/2023/05/2021-ACFDR-Annual-Report.pdf>
41. Ahern S., Pourghaderi R.A., Caruso M., Ruseckaite R., Liman J., Wark P., Schultz A., Armstrong Jo on behalf of the ACFDR. The ACFDR Registry Annual Report, 2022. Monash University, Department of Epidemiology and Preventive Medicine, December 2023, Report No 24. [https://www.cysticfibrosis.org.au/wp-content/uploads/2024/02/ACFDR\\_2022\\_Annual-Report.pdf](https://www.cysticfibrosis.org.au/wp-content/uploads/2024/02/ACFDR_2022_Annual-Report.pdf)
42. Ahern S., Pourghaderi R.A., Ruseckaite R., Caruso M., Liman J., Wark P., Schultz A., Armstrong Jo, on behalf of the ACFDR. The ACFDR Registry Annual Report, 2023. School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, July 2024, Report No 25. [https://www.cysticfibrosis.org.au/wp-content/uploads/2024/07/ACFDR\\_2023\\_Annual-Report.pdf](https://www.cysticfibrosis.org.au/wp-content/uploads/2024/07/ACFDR_2023_Annual-Report.pdf)
43. Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation 2011. Pulmonology 2014. Appendix. (In Russ.). [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registr\\_end\\_2011.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registr_end_2011.pdf)
44. Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation 2012. Pulmonology 2015. Appendix. (In Russ.). [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registr\\_2012\\_27.02.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registr_2012_27.02.pdf)
45. Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2013. – Moscow: ID “MEDPRAKTIKA-M”, 2015. 64 p. (In Russ.). 2014 [https://mukoviscidoz.org/doc/registr\\_Registre\\_2015%20final.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr_Registre_2015%20final.pdf)
46. Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2014. – Moscow: ID “MEDPRAKTIKA-M”, 2015. 64 p. (In Russ.). <https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registre%20CF%20Russia%202014%20final.pdf>
47. Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2015 / Edited by E.I. Kondratieva, S.A. Krasovsky, A.Yu. Voronkova, E.L. Amelina, A.V. Chernyak, N.Yu. Kashirskaya. Moscow: ID “MEDPRAKTIKA-M”, 2016. 72 p. (In Russ.). [https://mukoviscidoz.org/doc/registr\\_Registre\\_2015%20\[210x290\]%20\(1\).pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr_Registre_2015%20[210x290]%20(1).pdf)
48. Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2016 / Edited by S.A. Krasovsky, A.V. Chernyak, A.Yu. Voronkova, E.L. Amelina, N.Yu. Kashirskaya, E.I. Kondratieva, T.E. Gembitskaya. Moscow: ID “MEDPRAKTIKA-M”, 2018. 64 p. (In Russ.). [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registre\\_2016%20ctp.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registre_2016%20ctp.pdf)
49. Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2017 / Edited by A.Yu. Voronkova, E.L. Amelina, N.Yu. Kashirskaya, E.I. Kondratieva, S.A. Krasovsky, M.A. Starinova, N.I. Kapranov. Moscow: ID “MEDPRAKTIKA-M”, 2019. 68 p. (In Russ.). [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/10472\\_block\\_Registre\\_2017%20site.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/10472_block_Registre_2017%20site.pdf)
50. Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2018 / Edited by E.L. Amelin, N.Yu. Kashirskaya, E.I. Kondratieva, S.A. Krasovsky, M.A. Starinova, A.Yu. Voronkova. Moscow: ID “MEDPRAKTIKA-M”, 2020. 68 p. (In Russ.). [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web\\_block\\_Registre\\_2018.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web_block_Registre_2018.pdf)
51. Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2019 / Edited by N.Yu. Kashirskaya, E.I. Kondratieva, S.A. Krasovsky, M.A. Starinova, A.Yu. Voronkova, E.L. Amelina, I.K. Asherova. M.: ID “MEDPRAKTIKA-M”, 2021. 68 p. [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site\\_Registre\\_2019.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf)
52. Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2020 / Edited by E.I. Kondratieva, S.A. Krasovsky, M.A. Starinova, A.Yu. Voronkova, E.L. Amelina, N.Yu. Kashirskaya, S.N. Avdeev, S.I. Kutsev. Moscow: ID “MEDPRAKTIKA-M”, 2022. 68 p. (In Russ.). [https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site\\_Registre\\_2020.pdf](https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site_Registre_2020.pdf)
53. Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2021 / Edited by S.A. Krasovsky, M.A. Starinova, A.Yu. Voronkova, E.L. Amelina, N.Yu. Kashirskaya, E.I. Kondratieva, L.P. Nazarenko. St. Petersburg: Charitable Foundation “Islands”, 2023. 81 p. (In Russ.). [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr\\_systicfibrosis\\_brochure\\_19\\_10.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/registr_systicfibrosis_brochure_19_10.pdf)
54. Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2022 / Edited by A.Yu. Voronkova, E.L. Amelina, N.Yu. Kashirskaya, E.I. Kondratieva, S.A. Krasovsky, M.A. Starinova, N.A. Ilyenkova,

V.V. Chikunov. Moscow: ID “MEDPRACTIKA-M”, 2024. 68 p. (In Russ.). [https://mukoviscidoz.org/doc/registr\\_Registre\\_2022.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr_Registre_2022.pdf)

55. Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2023 / Edited by E.L. Amelina, N.Yu. Kashirskaya, E.I. Kondratieva, S.A. Krasovsky, M.A. Starinova, A.Yu. Voronkova, E.K. Ginter. Moscow: D “MEDPRACTIKA-M”, 2025. 70 p. (In Russ.). doi: 10.61726/1981.2025.26.16.001. <https://cloud.mail.ru/public/Frib/jrWe6VUnR>

56. Resolution of the Government of the Russian Federation of 26.11.2018 No. 1416 “On the procedure for organizing the provision of medicines to individuals with hemophilia, cystic fibrosis, pituitary dwarfism, Gaucher disease, malignant neoplasms of lymphoid, hematopoietic and related tissues, multiple sclerosis, hemolytic uremic syndrome, juvenile arthritis with systemic onset, mucopolysaccharidosis types I, II and VI, individuals after organ and (or) tissue transplantation, as well as on the recognition of certain acts of the Government of the Russian Federation as no longer in force” (In Russ.).

57. Shadrina V.V., Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Zhekaite E.K., Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Orlov A.V., Pinegina Yu.S., Lavrova A.E., Trishina S.V., Abdulganieva D.I., Semykin S.Yu., Vlasova A.V. Results of a prospective open observational study of the use of dornase alfa as part of complex therapy for patients with cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2024;34(2):206–217 (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2024 34-2-206-217.

Поступила: 15.03.2025

Принята в печать: 01.04.2025



И имени Леонтия Петровича Александрова.  
Двенадцать шагов в будущее кафедры детской  
хирургии и урологии-андрологии Сеченовского  
Университета

Д.А. Морозов<sup>1, 2</sup>, М.И. Айрапетян<sup>1</sup>, Э.К. Айрян<sup>1</sup>, Д.С. Тарасова<sup>1</sup>, О.В. Суходольская<sup>1</sup>, В.В. Ростовская<sup>1</sup>, С.М. Шарков<sup>1</sup>, М.М. Лохматов<sup>1</sup>, К.В. Жердев<sup>1</sup>, А.В. Брянцев<sup>1</sup>, А.А. Шавров<sup>1</sup>, Г.И. Кузовлева<sup>1</sup>, Н.А. Хватынец<sup>1</sup>, К.Д. Морозов<sup>1</sup>, П. Дик<sup>1</sup>, Х. Озби<sup>1</sup>, Е.С. Пименова<sup>1</sup>, К.Н. Демидова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, г. Москва, 119991, Россия)

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117513, Россия)

## Резюме

В статье представлены основные направления деятельности кафедры детской хирургии и урологии-андрологии имени Л.П. Александрова Сеченовского Университета за период с 2013 по 2025 год (зав. кафедрой — д.м.н. профессор Д.А. Морозов), подробно изложена кадровая политика, педагогический процесс, материально-техническое оснащение кафедры, научно-исследовательская и органи-

зационная работа: диссертации, публикации, доклады, организация научных мероприятий (конгрессы, конференции, форумы), профессиональные консенсусы, законотворчество. Особое внимание удалено описанию студенческого научного движения: студенческого научного кружка и школы мастерства. Представлены также аспекты лечебной работы кафедры и основные направления практической деятельности.

**Ключевые слова:** кафедра детской хирургии, Леонтий Петрович Александров, история медицины, Сеченовский Университет

**Для цитирования:** Морозов Д.А., Айрапетян М.И., Айрян Э.К., Тарасова Д.С., Суходольская О.В., Ростовская В.В., Шарков С.М., Лохматов М.М., Жердев К.В., Брянцев А.В., Шавров А.А., Кузовлева Г.И., Хватынец Н.А., Морозов К.Д., Дик П., Озби Х., Пименова Е.С., Демидова К.Н. Двенадцать шагов в будущее кафедры детской хирургии и урологии-андрологии имени Л.П. Александрова Сеченовского Университета. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2025;3(2):100–112. doi: 10.31146/2949-4664-apps-3-2-100-112

Информация об авторах / Information about the authors

Морозов Дмитрий Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инновационной педиатрии и детской хирургии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), директор обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова», главный внештатный детский специалист хирург Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: [damorozov@list.ru](mailto:damorozov@list.ru), <https://orcid.org/0000-0002-1940-1395>, SPIN-код: 8779-8960, Scopus Author ID: 56677459800

Айрапетян Максим Игоревич, к.м.н., доцент кафедры детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); заместитель главного врача по детской хирургии ММКЦ «Коммунарка», e-mail: [drimax007@mail.ru](mailto:drimax007@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0348-929X>, Scopus Author ID: 57208723820, SPIN-код: 3683-7312

Айрян Эдуард Каренович, к.м.н., доцент кафедры детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); врач — детский хирург Детской городской клинической больницы № 9 им. Сперанского Г.Н., e-mail: [eduardy@yandex.ru](mailto:eduardy@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8202-0205>, SPIN-код: 92242200

✉ Тарасова Дарья Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); врач — детский хирург Детской городской клинической больницы № 9 им. Г.Н. Сперанского, e-mail: [dtarasowa@yandex.ru](mailto:dtarasowa@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2387-8740>, Scopus Author ID: 57193897282, Research Author ID: P-48122018, SPIN-код: 2175-3280

Dmitry A. Morozov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department of Innovative Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University; Director of the Veltischev Research Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University; Chief Freelance Pediatric Surgeon, Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: [damorozov@list.ru](mailto:damorozov@list.ru), <https://orcid.org/0000-0002-1940-1395>, Scopus Author ID: 56677459800, SPIN-code: 8779-8960

**Maxim I. Ayrapetyan, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology named after L.P. Alexandrov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Deputy Chief Physician for Pediatric Surgery, "Kommunarka" Medical and Clinical Center, e-mail: [drimax007@mail.ru](mailto:drimax007@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0348-929X>, Scopus Author ID: 57208723820, SPIN-code: 3683-7312**

Eduard K. Ayrjan, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology named after L.P. Alexandrov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Pediatric Surgeon, Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky, e-mail: [eduarday@yandex.ru](mailto:eduarday@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8202-0205>, SPIN-code: 92242200

✉ Darya S. Tarasova, Cand. Sci. (Med.), Assist. Prof., Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology named after L.P. Alexandrov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Pediatric Surgeon, Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky; e-mail: [dtarasowa@yandex.ru](mailto:dtarasowa@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2387-8740>, Scopus Author ID: 57193897282, Research Author ID: P-48122018, SPIN-code: 2175-3280



Суходольская Ольга Владимировна, асистент кафедры детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); врач — детский хирург, ММКЦ «Коммунарка»; e-mail: [betti\\_olga99@mail.ru](mailto:betti_olga99@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-8868-4763>; Scopus Author ID: 57226518828; Research Author ID: FT-1027-2023; SPIN-код: 2881-3415.

Ростовская Вера Васильевна, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии и урологии — андрологии им. Л.П. Александрова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: [rostovskaya\\_vera@mail.ru](mailto:rostovskaya_vera@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-3718-8911>; Scopus Author ID: 57196421978; Research Author ID: MSY2311-2025, SPIN-код: 6989-5041

Шарков Сергей Михайлович, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: [sharkov\\_s\\_m\\_1@staff.sechenov.ru](mailto:sharkov_s_m_1@staff.sechenov.ru), <https://orcid.org/0000-0001-8579-2227>; Research Author ID: 478188

Лохматов Максим Михайлович, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: [lokhmatov@mail.ru](mailto:lokhmatov@mail.ru)

Жердев Константина Владимирович, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: [zherdev\\_k\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:zherdev_k_v@staff.sechenov.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3698-6011>; Scopus ID: 36613887600

Брянцев Александр Владимирович, к.м.н., доцент кафедры детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: [bryantsev\\_a\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:bryantsev_a_v@staff.sechenov.ru), <https://orcid.org/0009-001-7508-8524>

Шавров Антон Андреевич, к.м.н., ассистент кафедры детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: [shavrov\\_a\\_a@staff.sechenov.ru](mailto:shavrov_a_a@staff.sechenov.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0178-2265>; Scopus Author ID: 58502652600, SPIN-код: 2381-3024

Кузовлева Галина Игоревна, к.м.н., ассистент кафедры детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: [kuzovleva\\_g\\_i@staff.sechenov.ru](mailto:kuzovleva_g_i@staff.sechenov.ru), <https://orcid.org/0000-0002-5957-7037>; Scopus Author ID: 57199653793; Research Author ID: ABB8647-2020, SPIN-код: 7990-4317

Хватынец Николай Алексеевич, к.м.н., ассистент кафедры детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: [khatynets\\_n\\_a@staff.sechenov.ru](mailto:khatynets_n_a@staff.sechenov.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9007-6265>; Research Author ID: 1030930; SPIN-код: 9082-7118

Морозов Кирилл Дмитриевич, к.м.н., аспирант кафедры детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); врач — детский хирург, Морозовская детская городская клиническая больница, e-mail: [kirkktwin@gmail.com](mailto:kirkktwin@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-6300-1102>; Scopus Author ID: 57196955805; Research Author ID: OIT-3852-2025; SPIN-код: 7627-5889

Pieter Dik, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) с 2023 г.

Hüseyin Özbeý, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: [huseyinbey@hotmail.com](mailto:huseyinbey@hotmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-6523-1094>; Scopus ID: 56133219000

Демидова Кармина Насимджоновна, к.м.н., ассистент кафедры детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: [negmatova.karmina@mail.ru](mailto:negmatova.karmina@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-4638-6370>; SPIN-код: 9281-4273

Пименова Евгения Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) с 2013 по 2022 г., e-mail: [evgeniyapimenova@list.ru](mailto:evgeniyapimenova@list.ru)

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Источник финансирования

Внешнее финансирование не привлекалось.

Olga V. Sukhodolskaya, Assist. Prof., Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology named after L.P. Alexandrov, I.M. Sechenov First Moscow Medical University (Sechenov University); Pediatric Surgeon, "Kommunarka" MMCC, e-mail: [betti\\_olga99@mail.ru](mailto:betti_olga99@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-8868-4763>; Scopus Author ID: 57226518828; Research Author ID: FT-1027-2023; SPIN-code: 2881-3415.

Vera V. Rostovskaya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology named after L.P. Alexandrov, I.M. Sechenov First Moscow Medical University (Sechenov University); e-mail: [rostovskaya\\_vera@mail.ru](mailto:rostovskaya_vera@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-3718-8911>; Scopus Author ID: 57196421978; Research Author ID: MSY-2311-2025; SPIN-code: 6989-5041

Sergey M. Sharkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology named after L.P. Alexandrov, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), e-mail: [sharkov\\_s\\_m\\_1@staff.sechenov.ru](mailto:sharkov_s_m_1@staff.sechenov.ru), <https://orcid.org/0000-0001-8579-2227>; Research Author ID: 478188

Maxim M. Lokhmatov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology named after L.P. Alexandrov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), e-mail: [lokhmatov@mail.ru](mailto:lokhmatov@mail.ru)

Konstantin V. Zherdev, Dr. Sci. (Med.), Prof., L.P. Alexandrov Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), e-mail: [zherdev\\_k\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:zherdev_k_v@staff.sechenov.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3698-6011>; Scopus ID: 36613887600

Aleksandr V. Bryantsev, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., L.P. Alexandrov Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), e-mail: [bryantsev\\_a\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:bryantsev_a_v@staff.sechenov.ru), <https://orcid.org/0009-001-7508-8524>

Anton A. Shavrov, Cand. Sci. (Med.), Assist. Prof., L.P. Aleksandrova, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), e-mail: [shavrov\\_a\\_a@staff.sechenov.ru](mailto:shavrov_a_a@staff.sechenov.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0178-2265>; SPIN-code: 2381-3024; Scopus Author ID: 58502652600

Galina I. Kuzovleva, Cand. Sci. (Med.), Assist. Prof., Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology named after L.P. Alexandrov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), e-mail: [kuzovleva\\_g\\_i@staff.sechenov.ru](mailto:kuzovleva_g_i@staff.sechenov.ru), <https://orcid.org/0000-0002-5957-7037>; SCOPUS Author ID: 57199653793; Research Author ID: ABB-8647-2020; SPIN-code: 7990-4317

Nikolay A. Khvatynets, Cand. Sci. (Med.), Assist. Prof., Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology named after L.P. Alexandrov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), e-mail: [khvatynets\\_n\\_a@staff.sechenov.ru](mailto:khvatynets_n_a@staff.sechenov.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9007-6265>; Research Author ID: 1030930; SPIN-code: 9082-7118

Kirill D. Morozov, Cand. Sci. (Med.), Postgraduate Student, Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology named after L.P. Alexandrov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Pediatric Surgeon, Morozov Children's City Clinical Hospital, e-mail: [kirkktwin@gmail.com](mailto:kirkktwin@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-6300-1102>; Scopus Author ID: 57196955805; Research Author ID: OIT-3852-2025; SPIN-code: 76275889

Pieter Dik, Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology named after L.P. Alexandrov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Hüseyin Özbeý, Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology named after L.P. Alexandrov, I.M. Sechenov First Moscow Medical University (Sechenov University), e-mail: [huseyinbey@hotmail.com](mailto:huseyinbey@hotmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-6523-1094>

Karmina N. Demidova, Cand. Sci. (Med.), Assist. Prof., Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology named after L.P. Alexandrov, I.M. Sechenov First Moscow Medical University (Sechenov University), e-mail: [negmatova.karmina@mail.ru](mailto:negmatova.karmina@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-4638-6370>; SPIN-code: 9281-4273

Evgeniya S. Pimenova, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology named after L.P. Alexandrov, I.M. Sechenov First Moscow Medical University (Sechenov University) from 2013 to 2022, e-mail: [evgeniyapimenova@list.ru](mailto:evgeniyapimenova@list.ru)

#### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest

#### Funding source

No external funding was received.

## EXPERIENCE EXCHANGE

# Named after Leonty Petrovich Alexandrov. Twelve steps into the future of the Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology at Sechenov University

Dmitry A. Morozov<sup>1,2</sup>, Maxim I. Ayrapetyan<sup>1</sup>, Eduard K. Ayryan<sup>1</sup>, Darya S. Tarasova<sup>1</sup>, Olga V. Sukhodolskaya<sup>1</sup>, Vera V. Rostovskaya<sup>1</sup>, Sergey M. Sharkov<sup>1</sup>, Maxim M. Lokhmatov<sup>1</sup>, Konstantin V. Zherdev<sup>1</sup>, Aleksandr V. Bryantsev<sup>1</sup>, Anton A. Shavrov<sup>1</sup>, Galina I. Kuzovleva<sup>1</sup>, Nikolay A. Khvatynets<sup>1</sup>, Kirill D. Morozov<sup>1</sup>, Pieter Dik<sup>1</sup>, Hüseyin Özbey<sup>1</sup>, Evgeniya S. Pimenova<sup>1</sup>, Karmina N. Demidova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (2, bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russia)

<sup>2</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (1, Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russia)

## Abstract

The article presents the main areas of activity the Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology named after L.P. Alexandrov at Sechenov University has been involved in from 2013 to 2025 (Head of the Department is Dr. Sci. (Med.), Prof. D.A. Morozov). It provides a detailed account of the staffing policy, educational process, material and technical resources of the department, as well as scientific research and organizational work,

including dissertations, publications, presentations, and the organization of scientific events (congresses, conferences, forums), professional consensus, and legislative initiatives. Special attention is given to the description of the student scientific movement, including the student scientific club and the school of excellence. The article also addresses aspects of the department's clinical work and the main directions of practical activities.

**Keywords:** Department of Pediatric Surgery, Leonty Petrovich Alexandrov, history of medicine, Sechenov University

**For citation:** Morozov D.A., Ayrapetyan M.I., Ayryan E.K., Tarasova D.S., Sukhodolskaya O.V., Rostovskaya V.V., Sharkov S.M., Lokhmatov M.M., Zherdev K.V., Bryantsev A.V., Shavrov A.A., Kuzovleva G.I., Khvatynets N.A., Morozov K.D., Dik P., Özbey H., Pimenova E.S., Demidova K.N. Named after Leonty Petrovich Alexandrov. Twelve steps into the future of the Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology at Sechenov University. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2025;3(2):100–112. doi: 10.31146/2949-4664-apps-3-2-100-112

## Введение

В 2010 году был открыт педиатрический факультет Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета), и основной задачей кафедры детской хирургии и урологии-андрологии, основанной в 2008 году для образования на последипломном уровне, стало обеспечение преподавания дисциплины «детская хирургия» студентам. В 2013 году была сформирована вся образовательная база, открыт студенческий кружок кафедры, с 2015 года начато преподавание детской хирургии на педиатрическом факультете университета.

В октябре 2013 года заведующим кафедрой был избран профессор Дмитрий Анатольевич Морозов, до этого возглавлявший кафедру хирургии детского возраста им. Н.В. Захарова Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского (2003–2012), работавший заместителем директора Московского НИИ педиатрии

и детской хирургии (2012–2013). Д.А. Морозов — лауреат Первой национальной премии «Призвание» в номинации «За уникальную операцию, спасшую жизнь человека», четырежды лауреат премии В. Потанина «Лучшим преподавателям вузов РФ», трижды — грантов Президента РФ молодым докторам наук; член Российской ассоциации детских хирургов и EUPSA. Решением Президиума Российской академии медицинских наук в составе Научного центра здоровья детей был учрежден НИИ детской хирургии, профессор Д.А. Морозов назначен его директором. В 2014 году он избран заместителем председателя Президиума Российской ассоциации детских хирургов. В 2016 году Д.А. Морозов был избран членом Общественной палаты города Москвы, а в сентябре — депутатом Государственной Думы VII созыва Российской Федерации, став председателем Комитета по охране здоровья. Вскоре он также возглавил федеральный партийный проект «Здоровье детям»

(с 2018 года — «Здоровое будущее»), направив усилия на завершение строительства перинатальных центров и детских больниц страны, совершенствование педиатрии, школьной медицины и детской хирургической службы.

В 2013 году кафедру составляли преимущественно сотрудники НИИ детской хирургии НЦЗД РАМН: директор Д.А. Морозов, главный врач К.Н. Баранов, заведующий отделением урологии С.Н. Зоркин, ведущий научный сотрудник отделения эндоскопии М.М. Лохматов, заведующий отделением нейроортопедии К.С. Жердев, а также Московского НИИ неотложной детской хирургии и травматологии: главный врач А.В. Брянцев и главный научный сотрудник О.В. Карасева. Основными сотрудниками Первого МГМУ им. И.М. Сеченова были доцент кафедры Е.С. Пименова и старший лаборант Е.А. Романова.

Материально-техническая база НИИ детской хирургии соответствовала самым высоким требованиям: современные хирургический и учебный корпуса, возможность дистанционного образования; отделения урологии, андрологии, хирургии новорожденных, кардиохирургии, нейроортопедии, реанимации, ЛОР и группа челюстно-лицевой хирургии; современный операционный блок. 1 июня 2014 г. был открыт новый хирургический корпус НИИ детской хирургии НЦЗД РАМН. В 2016 году кафедра детской хирургии и урологии-андрологии переместилась на базу детской больницы № 9 им. Г.Н. Сперанского, являющейся флагманом оказания экстренной хирургической помощи детям в Москве (9 специализированных хирургических отделений и отделение реанимации). Кафедра получила в распоряжение учебные комнаты и лекционную аудиторию, организовала и оснастила симуляционный класс, обеспечила информационную работу своего сайта и страниц социальных сетей.

Кадровая политика кафедры состояла в подготовке молодых специалистов и укреплении штата основных сотрудников. В 2016 году профессором кафедры, ответственным за подготовку ординаторов и аспирантов, стала детский уролог — доктор медицинских наук В.В. Ростовская. Сотрудниками кафедры стали шесть аспирантов, подготовившие кандидатские диссертации под руководством профессора Д.А. Морозова: Э.К. Айрян, Д.С. Тарасова, А.А. Шавров и М.И. Айрапетян; и под руководством профессора В.В. Ростовской: Н.А. Хватынец и К.Н. Демидова. К 2025 году удалось увеличить количество ставок преподавателей с 4,5 до 8,75. Сегодня на кафедре работают семь профессоров: Д.А. Морозов, В.В. Ростовская, М.М. Лохматов, К.В. Жердев (НМИЦ здоровья детей), С.М. Шарков, Г.В. Козырев (Морозовская детская больница г. Москвы), Х. Озбей (Стамбул, Турция); пять доцентов: Д.С. Тарасова (завуч), А.В. Брянцев (директор НИИ неотложной детской хирургии и травматологии), М.И. Айрапетян (заместитель

главного врача по детской хирургии ММКЦ «Коммунарка»), Э.К. Айрян (руководитель хирургической службы ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского) и А.А. Шавров (Детская больница Сеченовского университета). Обучение студентов проводится на шести клинических базах: Институте им. Вельтищева (с 2021 года), Детской больницы № 9 им. Г.Н. Сперанского, НМИЦ здоровья детей, НИИ неотложной детской хирургии и травматологии, Морозовской детской больницы и ММКЦ «Коммунарка» (с 2025 года) (рисунок).



**Рисунок.**

Сотрудники кафедры детской хирургии и урологии-андрологии имени Л.П. Александрова

**Figure.**

Staff of Department of pediatric surgery and urology-andrology named after L.P. Alexandrov

Педагогическая деятельность за десять лет претерпела изменения. В 2013 году она состояла в подготовке врачей — детских хирургов России в рамках сертификационных курсов по детской хирургии, уроандрологии, колопроктологии и хирургической эндоскопии; кафедра принимала участие в обучении педиатров диагностике экстренной хирургической патологии у детей. В 2013–2018 гг. было проведено свыше 40 образовательных циклов, в том числе с дистанционным обучением, выездные циклы обучения в Брянске, Орле, Грозном, Саратове, Улан-Удэ, Воронеже, Калуге, а также десятки мастер-классов. Кафедра принимала участие в переподготовке медицинских сестер в Калининграде (2015) и врачей общей практики в Москве (2015). После начала в 2015 году преподавания студентам Сеченовского Университета, единственного в стране медицинского вуза, входящего в Национальную программу 5 ТОП-100, педагогический процесс потребовал всего времени, ввиду чего в 2018 кафедра прекратила обучение врачей, за исключением подготовки ординаторов и аспирантов. Особое внимание уделялось законодательному обеспечению детской хирургии, что стало возможным благодаря общественно-политической деятельности профессора Д.А. Морозова в качестве депутата Государственной думы и председателя Комитета по охране здоровья (2016–2021 г.).

Назначение Д.А. Морозова директором Научно-исследовательского клинического института им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова (октябрь 2021 г.) после завершения депутатского мандата стало катализатором трансформации работы кафедры детской хирургии: формирования интегрированной мультидисциплинарной среды, вовлеченности студентов, ординаторов и молодых ученых кафедры в междисциплинарные команды (генетиков, иммунологов и др.), новых фундаментальных исследований. Под руководством Д.А. Морозова было инициировано направление «Редкая хирургия редких заболеваний».

### Педагогика. Традиции и инновации

Первое занятие на кафедре детской хирургии и урологии-андрологии со студентами состоялось 11 марта 2015 года. В эти годы было полностью наложено учебно-методическое обеспечение учебного процесса: практических занятий, курса из 30 лекций (в том числе на английском языке), банка рентгенограмм и ситуационных задач. Сформированы рабочие программы в рамках ГОС, ФГОС и «ФГОС 3+». Кафедра сформировала класс практических навыков (2016); обеспечила наполнение электронно-образовательного портала университета, включая видеозадачи и фонд оценочных средств (2015); создала «Банк 3000 тестов по детской хирургии» (2016), которые ежегодно обновляются. Многопрофильность хирургической клиники детской больницы № 9 им. Г.Н. Сперанского позволяла всем студентам работать непосредственно в отделениях. Отдавая приоритет клиническому обучению, кафедра разработала новый дизайн подготовки студентов (практические дневники студентов, презентации и учебные альбомы), внедрила в повседневную практику учебно-образовательные студенческие круглые столы, тьюторство старшекурсников. Реализовали инновационный видеопроект самостоятельной работы студентов «Детская хирургия за 5 минут», практические навыки на телементоре, мастер-классы «Навыки общения» в ЦНПО Сеченовского университета, элективные курсы кафедры по ургентной хирургии, хирургии новорожденных, коммуникативным навыкам. В 2017 году в рамках университетского электива «Дисциплина по выбору» кафедра начала преподавание на английском языке, а также внедрила проект «Лекции по детской хирургии 4 клиник Москвы» и «Детская хирургия столицы» для стажировки студентов. В настоящее время спектр элективов расширен за счет курсов «Ургентные вопросы детской хирургии» и «Патология пола у детей», пользующихся высокой популярностью среди обучающихся.

Важным компонентом образовательного процесса являются мастер-классы, организуемые кафедрой. Их содержание тесно связано не только с клинической практикой профессорско-препода-

вательского состава, но и с внедрением инновационных технологий. Ярким примером является мастер-класс, внедренный в 2024 году и посвященный предоперационному планированию и интраоперационной навигации с использованием технологий 3D-моделирования и дополненной реальности (AR), что позволяет отрабатывать сложные хирургические вмешательства в виртуальной среде.

В 2021 году в Клиническом институте детского здоровья им. Н.Ф. Филатова началась совместная работа над проектом «Виртуальный пациент». Кафедра детской хирургии обеспечила внесение данных в раздел «Учебник» по теме «Мочевыделительная система», создание 100 оригинальных тестов по этой же теме, создание интерактивных клинических кейсов по детской хирургии (инвагинация кишечника, острый аппендицит, гидронефроз, мочекаменная болезнь, комбустиология и др.). В 2023 году были реализованы междисциплинарные проекты «Острая абдоминальная боль», «Хроническая абдоминальная боль», представленные видеокурсом и фондом оценочных средств (в рамках дополнительного профессионального образования для студентов), внедрены «Практические субботы» — приобретение новых компетенций и практикумы. Средний зачетный балл студентов составил 4,4. По итогам рейтинга Сеченовского университета в 2024 году кафедра детской хирургии и урологии-андрологии была отнесена к категории высокого среднего уровня.

Кафедра активно развивала международное научно-образовательное сотрудничество. Было организовано обучение студентов из Казахстана, Азербайджана, Беларуси (совместные лекции) и новых регионов Российской Федерации.

### Научно-исследовательская работа кафедры. Диссертации, публикации, доклады

Научно-исследовательская работа кафедры выполнялась в рамках детской экстренной хирургии (посттравматический гипоспленизм, аппендикулярный перитонит, инвагинация кишечника), колопротологии (сфинктеросберегающие операции при ано-ректальных мальформациях, трансанальные операции при болезни Гиршпрунга, функциональные исследования в колопротологии) и хирургической эндоскопии (конфокальная эндомикроскопия), эндокринной хирургии, урологии и хирургии патологии пола, ортопедии. Отдельное внимание было уделено торакальной хирургии и пластике пищевода, изучению кишечного шва у детей, развитию экспериментальной хирургии и изучению медицинского права в детской хирургии, а также истории отечественной детской хирургии. Следует подчеркнуть, что в научно-исследовательской работе кафедры принимали участие все сотрудники, ординаторы, аспиранты и студенты. Ряд экспериментальных работ (М.И. Айрапетян, Е.С. Пименова) проводился

в сотрудничестве с фундаментальными кафедрами и виварием (с 2016 года) Сеченовского университета, коллегами Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского, Института наноструктур и биосистем Национального университета им. Н.Г. Чернышевского. Научные работы в части правового регулирования и законодательного обеспечения детской хирургии с 2016 года поддерживались Комитетом Государственной Думы РФ по охране здоровья. Научные исследования в эндокринной детской хирургии наряду с тиреоидологией были посвящены становлению репродуктивной системы мальчиков после оперативной коррекции, разработке феминизирующих пластик наружных гениталий. Многолетние кафедральные исследования вариантов кишечного шва у детей [11], в том числе новорожденных, в последние годы были сконцентрированы на клинико-экспериментальном изучении шва толстой кишки (Д.А. Морозов, М.И. Айрапетян) и кишечном анастомозировании в условиях компрометированной кишки (К.Д. Морозов) [27]. В рамках разработки научной тематики функциональных исследований в детской колопротологии [12], выполнения докторской диссертации Е.С. Пименова выполнила серию экспериментов по изучению энтеральной нервной системы крыс, нарушения мезентериального кровотока толстой кишки (2017–2018). Завершена работа [13] по изучению сочетанной урологической патологии у детей с аноректальными мальформациями (Д.А. Морозов, Д.С. Тарасова).

В ходе совместного научного исследования на базе Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского была создана «экспериментальная модель интраабдоминальной гипертензии» у новорожденных крыс с изучением патофизиологии острого почечного повреждения [14], защищена кандидатская диссертация. В 2016–2017 годах совместно с кафедрой патофизиологии было проведено научное исследование (Д.А. Морозов, Д.С. Тарасова) в рамках университетского гранта ПМГМУ им. И.М. Сеченова «Панель маркеров диагностики необратимых повреждений почек у детей».

С 2013 года под руководством заведующего кафедрой проф. Д.А. Морозова были защищены: докторская диссертация Н.Ю. Райгородской «Становление репродуктивной системы и прогноз fertильности мальчиков с врожденной патологией полового развития» (2015); кандидатские диссертации: А.А. Шаврова «Конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике болезней верхнего отдела пищеварительного тракта у детей» (2015), С.А. Клюева «Посттравматический гипоспленизм у детей» (2016), Э.К. Айряна «Клинико-морфологическое обоснование клиторопластики у детей с нарушением формирования пола» (2018), М.И. Айрапетяна «Выбор метода шва толстой кишки у детей» (2019), Д.С. Тарасовой «Лечебно-диагностическая тактика при патологии

мочевыделительной системы у детей с аноректальными мальформациями» (2021). Под руководством профессора В.В. Ростовской защищены кандидатские диссертации Н.А. Хватынца «Прогнозирование эффективности трансуретрального стентирования у детей раннего возраста с врожденным гидронефрозом» (2022) и К.Н. Демидовой «Прогнозирование течения пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей на основе нейросетевого моделирования» (2025). Прошли аprobацию и готовятся к защите на кафедре докторская диссертация А.А. Шаврова «Внутрипрозветная диагностика и лечение детей с патологией желудочно-кишечного тракта» (научный консультант — Д.А. Морозов) и кандидатская диссертация К.Д. Морозова «Кишечное анастомозирование в условиях перитонита и гипоперфузии кишки у детей» (научный руководитель — профессор кафедры С.М. Шарков).

Всего сотрудниками кафедры были представлены свыше 1000 научных докладов, включая 50 за рубежом — на конгрессах WOFAPS, EUPSA и «Колоректальных клубах», ESPU, NASPGHAN и многих других (Dublin, 2014; Lublyana, 2015; Milan, 2016; Limassol, 2017; Tokyo, 2019; Erevan, 2018; Nijmegen, 2018; Ankara, 2019; Lyon, 2019; Belgrade, 2019; Doha, 2019; Athens, 2021; Ghent, 2022; Orlando, 2022; Istanbul, 2023). Коллектив также выступал на форумах ассоциаций детских эндокринологов, урологов, эндоскопистов, торакальных и эндохирургов в Казахстане и Италии (2013); Франции, США и Узбекистане (2014, 2019, 2022); неоднократно в Беларуси. Результаты научных исследований опубликованы более чем в 350 статьях, преимущественно в журналах «Детская хирургия», «Вестник РАМН», «Педиатрия им. Г.Н. Сперанского», «Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии», «Вопросы педиатрии», «Урология» и «Проблемы эндокринологии». 136 работ опубликованы в журналах Scopus и Web of Science: Journal of Pediatric Surgery, Journal of Pediatric Urology, Gastroenterology, Pediatric Research и Gastrointestinal Endoscopy. Получены 17 патентов РФ на изобретения (ортопедия, патология пола, эндокринная и абдоминальная хирургия, урология). Важно, что наряду со специализированными научными публикациями кафедра представила цикл работ по организации научных исследований [15] и профессиональных консенсусов в России [16–18], истории детской хирургии [5] и ее законодательному регулированию [7].

Фундаментальные научные разработки нашли отражение в пяти опубликованных кафедрой монографиях: «Патогенетические основы формирования и принципы лечения обструктивных уропатий у детей» (2013), «Патофизиологические этюды детской уронефрологии» (2014), «Цитокины» (2016), «Типовые патологические процессы как основа патогенеза болезней различной этиологии» (2017). В 2018 г. подготовлены к печати главы в монографиях: по детской

колопроктологии (с Белорусским ГМУ) и «Болезнь Гиршпрунга» (с РНИМУ им. Н.И. Пирогова). Значимой вехой в педагогической работе стало издание в 2018 году вместе с кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии Сеченовского университета (зав. кафедрой — профессор С.С. Дадыкин) учебного пособия «Топографическая анатомия и оперативная хирургия детского возраста» (М.: ГЭОТАР, 120 с.), монографий «Болезни Гиршпрунга» и «Национальное руководство по детской хирургии», научной брошюры «Александров Леонтий Петрович».

В период с 2013 по 2025 г. на кафедре также изучаются проблемы сколиоза и косолапости (проф. К.С. Жердев), уроандрологии (проф. С.М. Шарков), мочекаменной болезни и обструктивных уропатий у детей (проф. С.Н. Зоркин), ургентной детской хирургии (доц. А.А. Брянцев), уродинамики у детей до и после трансплантации почек (доц. Э.К. Айрян), редкой хирургии редких заболеваний (проф. Д.А. Морозов), прогнозирования исхода первичного обструктивного мегауретера у детей (к.м.н. Г.И. Кузовлева), 3D-технологии в детской хирургии (доц. М.И. Айрапетян).

В 2022 году кафедра стала соисполнителем (проф. Д.А. Морозов, доц. М.И. Айрапетян, асс. О.В. Суходольская) совместно с Морозовской детской городской больницей №3 г. Москвы (Ю.Ю. Соколов, О.Г. Топилин, С.В. Выдыш) трехлетнего гранта «Медтех Москва» (Московского центра инновационных технологий в здравоохранении), в рамках которого проводит «Анализ внедрения технологии смешанной реальности (MR) в практику детского хирурга». Совместно с ООО «Пауль Хартманн» в 2024 году выполнено исследование MARSI — оценка клинического применения повязок с силиконовым контактным слоем Cosmopor Silicone в детской хирургии. Результаты этого исследования легли в основу лечения детей с редкими (орфанными) заболеваниями.

По результатам научных исследований в 2015 году в рамках работы I Съезда детских хирургов России конкурсная работа аспиранта Д.С. Тарасовой «Молекулярная диагностика хронической болезни почек у детей с аноректальными мальформациями» была удостоена диплома Лауреата III степени. А в 2016 году аспирант С.А. Клюев был удостоен I места и Премии имени В.М. Державина с докладом «Частота развития синдрома гипоспленизма у детей после различного лечения травмы селезенки». В 2019 году в рамках I Съезда детских хирургов стран Центральной Азии (Алма-Ата, Казахстан) прошел конкурс молодых ученых, победителем которого стала ассистент Д.С. Тарасова с докладом «Аноректальные мальформации и сочетанные пороки мочевыделительной системы: определение биомаркеров воспаления». Также в 2019 году победителем конкурса молодых ученых в рамках Всероссийского научно-практического форума «Неотложная детская

хирургия и травматология» стал М.И. Айрапетян, представив результаты научной работы «Экспериментальное исследование вариантов шва толстой кишки». В 2020 году ассистент Н.А. Хватынец был удостоен I места и премии имени В.М. Державина с докладом «Балльная система оценки уродинамики у детей с гидронефрозом». В 2023 году состоялся Конкурс молодых ученых — детских хирургов им. Л.П. Александрова «Особый клинический случай. Надо почитать...» в составе Конгресса имени Вельтищева, ассистент О.В. Суходольская представила клиническое наблюдение «Клинический случай врожденной дуоденальной непроходимости у девочки 17 лет» и стала победителем.

### Организационная работа кафедры. Научные мероприятия, профессиональные консенсусы, законотворчество

Большое значение кафедра уделяла организационной работе, активно участвуя в деятельности Российской ассоциации детских хирургов, WOFAPS, EUPSA, BAPS, Asian APS, IPEG, ESPU, а также в законотворчестве на федеральном уровне и в субъектах РФ.

В 2014 году на базе НЦЗД в рамках Конгресса педиатров России кафедра организовала Международный симпозиум и мастер-класс по детской хирургии — «Кишечный шов в детской колопротологии», впервые в истории получивший аккредитацию (12 кредитных баллов) в Европейском Совете по непрерывному медицинскому образованию специалистов (EACCME UEMS). Сопредседателем стал президент Европейской ассоциации детских хирургов (EUPSA) J.M. Guys (Франция), в симпозиуме приняли участие свыше 220 специалистов (включая 50 профессоров) из России, Франции, Украины, Беларуси, Таджикистана и Узбекистана.

Кафедра приняла активное участие в международных научных проектах: исследовании инноваций хирургии диафрагмальных грыж с Госпиталем Тимона (Марсель, Франция, 2014) и хирургии эхинококкоза с США (2014).

В 2015 году кафедра успешно провела VIII Международный форум детских хирургов (свыше 300 участников): симпозиум «Атрезия пищевода. 60 лет первой операции эзофагоанастомоза в СССР проф. Г.А. Баирова», круглый стол «Торакальная хирургия, Российско-Французский проект сотрудничества» под председательством национального координатора Франции по диафрагмальным грыжам P. de Lagausie (Marseille), симпозиумы «Хирургия щитовидной железы у детей», «Хирургия патологии полового развития у мальчиков и девочек», «Актуальные проблемы детской урологии», «Непростое решение в практике детского кардиохирурга». Симпозиум «Повторные операции в детской колопротологии» состоял из круглых столов по болезни Гиршпрунга и аноректальным мальформациям, пер-

систирующим клоакам; трансляций операций международными бригадами хирургов, мозговых штурмов экспертов. Коллектив инициировал учреждение премии имени А.И. Ленюшкина молодым ученым «За выдающуюся научно-исследовательскую работу в детской колопроктологии», которая была вручена на церемонии открытия симпозиума.

В апреле 2018 года кафедра стала организатором Российского симпозиума детских хирургов с международным участием «Болезнь Гиршпрунга и нейроинтестинальная дисплазия у детей», объединившего свыше 300 участников из 59 городов России, Азербайджана, Беларуси, Грузии, Иордании, Казахстана, Саудовской Аравии и Узбекистана (42 научных доклада, резолюция, сборник научных трудов). В церемонии открытия приняла участие министр здравоохранения РФ Вероника Скворцова. При поддержке Министерства промышленности и торговли РФ была организована «Выставка отечественных производителей техники и материалов для детской хирургии», а также впервые — «Панельная дискуссия» между хирургами и промышленниками.

Значительная организационная работа проводилась коллективом в рамках профессиональных российских и международных консенсусов, создания клинических рекомендаций. Важнейшей стала инициатива кафедры по созданию рабочей группы ведущих экспертов — детских колопроктологов Москвы, Минска, Санкт-Петербурга, Сыктывкара, Волгограда и Иркутска (экспертное сообщество). В период 2013–2016 гг. кафедрой был организован российский консенсус «Диагностика и лечение аноректальных мальформаций», анкетирование 28 детских хирургических центров России, Беларуси и Узбекистана. Консенсус потребовал 7 симпозиумов, обсуждений на российских и зарубежных (EUPSA, Dublin, 2014) форумах. По итогам в 2015 году были выработаны Федеральные клинические рекомендации «Диагностика и лечение аноректальных мальформаций» [16], опубликована статья в *J. Pediatric Surgery* [17]. В 2016–2018 гг. кафедра организовала очередной российский консенсус «Диагностика и лечение болезни Гиршпрунга у детей». Было проведено 5 научных симпозиумов, анкетирования детских хирургов 25 ведущих центров. Все консенсусы обсуждались на Европейских конгрессах в 2014–2016 гг., получили поддержку американских коллег. По инициативе кафедры в 2017 году состоялась научная дискуссия на страницах журнала «Детская хирургия» по болезни Гиршпрунга [18]. В итоге симпозиума «Хирургия болезни Гиршпрунга и нейроинтестинальная дисплазия у детей» (Сеченовский Университет, 20 апреля 2018 года) были утверждены Федеральные клинические рекомендации.

В целом за это время сотрудники кафедры стали соавторами пяти Федеральных клинических рекомендаций по хирургии ущемленных паховых грыж,

инвагинации, аноректальных мальформаций, болезни Гиршпрунга и т. д.

Деятельность заведующего кафедрой Д.А. Морозова в Комитете по охране здоровья Государственной Думы РФ, федеральным координатором партийного проекта «Здоровое будущее» послужила созданию Общественного совета под председательством спикера Совета Федерации В.И. Матвиенко, включению в его состав и в Координационный совет Минздрава РФ шести ведущих детских хирургов страны (2017).

20 апреля 2018 года на базе Сеченовского Университета впервые в истории состоялся круглый стол Комитета по охране здоровья Государственной Думы Российской Федерации «Детская хирургия и хирургия плода в Российской Федерации: законодательное регулирование практики, науки и подготовки кадров». В нем приняли участие 196 человек, представивших 78 субъектов Российской Федерации (академики РАН, 51 завкафедрой и профессора, 24 главных врача детских больниц, главные детские хирурги субъектов, депутаты Государственной Думы, члены Совета Федерации, Министерств здравоохранения, образования и науки Российской Федерации, Росздравнадзор, Российская академия наук и ВАК). Был издан сборник материалов круглого стола и резолюция.

В 2019 году состоялось два международных мастер-класса под эгидой кафедры: XXIII Hypospadias Study-day and Surgical Workshop профессора кафедры Х. Озбей (Стамбул, Турция) и Innovation in medical care: is that really a difficulty...? профессора кафедры П. Дика (Уtrecht, Нидерланды). Эти мероприятия собрали и объединили представителей профессионального сообщества разных стран.

Д.А. Морозов в 2016 году выступил научным консультантом 13-серийного художественного фильма «Красные браслеты» о жизни пациентов детской хирургической клиники (Первый канал). В 2022 году заведующий кафедрой проф. Д.А. Морозов стал главным детским специалистом-хирургом Министерства здравоохранения Российской Федерации, обеспечив значительную реорганизацию и деятельность института главных специалистов, всей детской хирургической службы Российской Федерации.

## Развитие студенческой научной деятельности на кафедре детской хирургии и урологии-андрологии: инновационные образовательные проекты

26 октября 2013 года под руководством профессора Д.А. Морозова был организован студенческий научный кружок (СНК) кафедры, который объединил 53 студентов младших курсов Сеченовского Университета. В январе 2014 года на его основе была создана Школа мастерства «Детская хирургия», куда вошли 12 наиболее успешных студентов. С 2014 года

руководство СНК осуществлял ассистент кафедры М.И. Айрапетян, а с октября 2017 года он возглавил и Школу мастерства. Основной целью данных проектов стало формирование кадрового резерва для научно-практической деятельности университета и подготовка высококвалифицированных специалистов будущего. В 2024 году руководителем СНК стала ассистент кафедры О.В. Суходольская, а Школа мастерства под руководством доцента кафедры М.И. Айрапетяна стала носить название «Редкая хирургия редких заболеваний». С момента создания СНК студенты выполнили более 300 научных исследований, в том числе экспериментальные работы на базе вивария и клинических баз Сеченовского Университета. В рамках образовательного процесса были реализованы инновационные проекты «Моя Родина», «Я исследователь», «Я хирург» и «Я организатор», предусматривавшие работу в симуляционных центрах НМИЦ здоровья детей и Сеченовского Университета. Совместные заседания с кружками нашего университета по педиатрии и неонатологии стали традиционными, а в 2024 году к ним добавился и СНК кафедры хирургии ИКМ им. Н.В. Склифосовского. Активно развивается сотрудничество и с СНК других университетов. Студенты участвовали в выездных совместных заседаниях в Брянске (2014), Минске (совместно с Белорусским государственным медицинским университетом, ноябрь 2014), Смоленске, Саратове (2015, 2017), Санкт-Петербурге (2018) и Нижнем Новгороде (2018, 2023, 2024).

Особое место в деятельности кружка заняли традиционные апрельские встречи студенческих научных обществ кафедр детской хирургии, проходившие в Челябинске (2014), Сочи (2015), Чебоксарах (2016), Ростове-на-Дону (2017), Москве (2018), Рязани (2019), Кирове (2021), Санкт-Петербурге (2022), Волгограде (2023), Самаре (2024) и Ярославле (2025). На этих мероприятиях доклады наших студентов ежегодно признавались лучшими на конференциях, а в 2023 году три доклада от Школы мастерства вошли в топ-6 из 123 докладов 52 делегаций семи стран СНГ. Успехи студентов также включали победы на Российских олимпиадах по детской хирургии в РНИМУ им. Н.И. Пирогова (бронзовая награда в 2014 г., серебряная — в 2019, 2021–2024 гг., золотая — в 2020 и 2025 гг.), эндоскопических олимпиадах памяти профессора А.В. Гераскина, педиатрических олимпиадах в Санкт-Петербурге и олимпиадах «Золотой Медскилл», фундаментальных конференциях в МГУ, научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием в рамках форума «Виртуоз педиатрии» на базе Сеченовского Университета, на «Студеникинских чтениях» на базе НМИЦ здоровья детей. На конференции РУДН «Здоровье и образование в XXI веке» студенты кафедры два года подряд занимали первые места.

Значимым образовательным проектом стали «Свенсоновские встречи» (Swenson Meetings) — диалоги студентов с ведущими специалистами в области детской хирургии. В 2014 г. состоялась встреча с президентом EUPSA профессором J.M. Guys (Франция), в 2015-м — с директором НИИ неотложной детской хирургии и травматологии профессором Л.М. Рошалем (совместно с белорусскими студентами), в 2018-м — с профессором И.Н. Григорьевичем (Петрозаводский ГМУ) и профессором кафедры Hüseyin Özbey (Турция), в 2019-м — профессором кафедры Pieter Dik (Нидерланды), в 2023-м — с профессором, заслуженным врачом РФ В.М. Розиновым, в 2024-м — с академиком РАН главным детским онкологом России на протяжении более 10 лет В.Г. Поляковым. В 2016 году была организована конференция «Умники и умницы», посвященная Н.Ф. Филатову, с участием профессора МГИМО Ю.П. Вяземского в качестве судьи. Студенты Школы мастерства регулярно участвуют в летней «Захаровской» (Саратов, о. Чардын) и зимней «Зверевской» (Екатеринбург) образовательных школах.

В 2017 году успешно реализован проект «Оказание первой помощи» в московских школах, а в 2018 году профессор Д.А. Морозов вошел в состав программного комитета Всероссийского междисциплинарного форума «Захаровская школа».

Резиденты СНК по детской хирургии и Школы мастерства ежегодно проводят мастер-классы для школьников, учащихся Предуниверсария, абитуриентов, студентов и гостей Сеченовского Университета на днях открытых дверей и олимпиадах, организованных в его стенах. Только за 2024–2025 учебный год кружковцы провели 12 мастер-классов. В 2023 г. студенты СНК удостоились чести представить детскую хирургию на международном уровне и провели обучающие мастер-классы для гостей Международной выставки-форума «Россия» на ВДНХ.

В 2016 г. кафедра выступила инициатором создания секции «Фундаментальные исследования и инновации в детской хирургии» в рамках конференции СНО «Медицинская весна», где было представлено 30 докладов из пяти городов России. По итогам конференции в 2018 году издан сборник научных трудов студентов.

Вершиной студенческой научной деятельности стало проведение кафедрой 25-й Российской (59-й Всесоюзной) конференции СНК по детской хирургии «Актуальные проблемы детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии» (20–23 апреля 2018 г.). Мероприятие собрало более 200 студентов из 48 медицинских вузов пяти стран, представивших 204 устных и постерных доклада в 27 секциях. Впервые в программу конференции были включены лекции ведущих профессоров и мастер-класс для родителей по уходу за кишечной стомой, что подчеркивает практическую направленность и социальную

значимость проводимой работы. В 2027 году на базе нашей кафедры запланировано проведение уже 33-й Всероссийской (66-й Всесоюзной) научной студенческой конференции.

## Лечебная работа кафедры. Направления и инновации

В период с 2013 по 2016 г. основной клинической базой кафедры был НИИ детской хирургии (директор — проф. Д.А. Морозов) НЦЗД РАМН. Материально-техническая база НИИ соответствовала мировым стандартам, обеспечивая студентам и ординаторам формирование педагогических траекторий высокого уровня. В 2016 году решением Ученого совета НЦЗД НИИ был расформирован, создан отдел детской хирургии. Основной клинической базой кафедры стала Детская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского. Хирургическая клиника (директор — профессор В.М. Розинов) имеет в своем составе (300 коек) 9 отделений: экстренной хирургии, комбустиологии, травматологии, плановой хирургии и др.

Педагогический процесс осуществляется также на других ведущих клинических базах: Институт им. Вельтищева (с 2021 года директор — профессор Д.А. Морозов), НИИ неотложной детской хирургии и травматологии (директор — доцент А.В. Брянцев), Морозовская детская больница (профессор С.М. Шарков), НМИЦ ЗД (заведующий отделением эндоскопии — профессор М.М. Лохматов, проф. К.В. Жердев), университетская детская больница (заведующий отделением эндоскопии — ассистент А.А. Шавров) и ММКЦ «Коммунарка» (с 2025 года заместитель главного врача по детской хирургии — доцент М.И. Айрапетян). Все сотрудники кафедры являются высококвалифицированными специалистами в области детской хирургии, урологии-андрологии и эндоскопии, при этом 80% из них непосредственно участвуют в оказании высокотехнологичной медицинской помощи. С 2016 г. доцентом Е.С. Пименовой организован амбулаторный прием детского колопроктолога в Центре патологии тазовых органов Детской клинической больницы № 9 им. Г.Н. Сперанского, включая функциональные исследования толстой кишки. Сотрудниками кафедры был разработан и внедрен в практику ряд новых реконструктивных операций в рамках коррекции аноректальных мальформаций (сфинктеросберегающих операций) [17] и болезни Гиршпрунга [21], патологии щитовидной

железы у детей [8], нарушений формирования пола [25]. Осуществлены новые операции при кистах холедоха, вариантах мальротации в сочетании с лимфангииоэктомией кишки [22]. Достигнут успех хирургического лечения постнекротических стенозов толстой кишки [23], новых методик литотрипсии у детей, разработаны способы клиторопластики при феминизирующих пластиках наружных половых органов у детей, торакоскопической пластики пищевода после экстракоракальной элонгации по К. Kimura [24]. Одними из первых в стране сотрудники кафедры освоили конфокальную микроскопию толстой кишки и видеокапсулную эндоскопию при хирургической патологии [20]. Внедрение 3D-моделирования и технологий смешанной и дополненной реальности способствует расширению границ лечебного процесса [26]. С 2024 г. начата совместная работа (проф. Д.А. Морозов, доц. Э.К. Айрян) с НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова Минздрава России, которая включает выполнение высокотехнологичных операций и исследование уродинамики у детей до и после трансплантации.

В итоге за двенадцать лет (2013–2025 гг.) коллектив кафедры полностью наладил учебный процесс, сформировал традиции студенческого научного кружка и школы мастерства, обеспечил высокий уровень педагогической, научно-исследовательской и организационной работы, позволивший занять кафедре достойное лидирующее место. Главное — многолетний исторический и архивный поиск, научные исследования преподавателей и студентов позволили возвратить звучание выдающейся личности, первого главного врача Детской больницы Святой Ольги, первого приват-доцента Московского императорского университета, родоначальника детской хирургии как науки и преподавания студентам — Леонтия Петровича Александрова. Кафедра сроднилась с его потомками, при поддержке Ученого совета Сеченовского Университета обрела имя Л.П. Александрова, организовала конкурс молодых ученых — детских хирургов его имени.

В 2025 году кафедру возглавил известный специалист по детской онкологии — генеральный директор НМИЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии имени Димы Рогачева профессор Н.С. Грачев. Новый исторический виток развития кафедры обещает быть еще более ярким и плодотворным.

### Вклад авторов / Author contribution

Д.А. Морозов — идея и дизайн исследования, редактирование рукописи.

М.И. Айрапетян, Э.К. Айрян, Д.С. Тарасова, О.В. Суходольская — написание текста и редактирование рукописи.

В.В. Ростовская, С.М. Шарков, М.М. Лохматов, К.В. Жердев, А.В. Брянцев, А.А. Шавров, Г.И. Кузовleva, Н.А. Хватынец, К.Д. Морозов, П. Дик, Х. Озби, Е.С. Пименова, К.Н. Демидова — редактирование рукописи.

Dmitry A. Morozov — conceptualization, study design, writing (reviewing and editing).

Maxim I. Ayrapetyan, Eduard K. Ayryan, Darya S. Tarasova, Olga V. Sukhodolskaya — writing (original draft and editing).

Vera V. Rostovskaya, Sergey M. Sharkov, Maxim M. Lohmatov, Konstantin V. Zherdev, Aleksandr V. Bryantsev, Anton A. Shavrov, Galina I. Kuzovleva, Nikolay A. Khvatynets, Kirill D. Morozov, Pieter Dik, Hüseyin Özbeý, Evgeniya S. Pimenova, Karmina N. Demidova — writing (reviewing and editing).

## Литература

- Кабанова С.А., Богопольский П.М. Н.В. Склифосовский — создатель клинического городка на Девичьем Поле в Москве (к 180-летию со дня рождения). *История медицины*. 2016;1:74–82. doi: [10.17720/2409-5834.v3.1.2016.07k](https://doi.org/10.17720/2409-5834.v3.1.2016.07k).
- Дьяконов П.И., Лысенков Н.К. Отчет о деятельности хирургического отделения Детской клиники Императорского Московского университета за 1893–1896 учебные годы. Москва. Печатня С.П. Яковлева. 1896:131 с.
- Давыденко-Суворова Р.В. Хирургическая помощь детям в Москве до Великой Октябрьской социалистической революции: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 1954. 140 с.
- Блохина Н.Н. Московская детская больница Св. Ольги (к 125-летию со дня открытия больницы). 2013;2:60–64.
- Морозов Д.А., Айрапетян М.И., Пименова Е.С. Рождение детской хирургической науки в России (115 лет соединенному заседанию секции хирургии и секции детских болезней Пироговского съезда). *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2017;4:7–17.
- Горохов В.Г. Дмитрий Егорович Горохов. К 150-летию со дня рождения. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2013;1:113–117.
- Морозов Д.А. Проблемы законодательного регулирования детской хирургии и хирургии плода в Российской Федерации. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2018;2:7–17. doi: [10.30946/2219-4061-2018-8-2-6-15](https://doi.org/10.30946/2219-4061-2018-8-2-6-15).
- Морозов Д.А., Пименова Е.С., Дворяковский И.В., Талалаев А.Г. Тиреоидные тератомы у новорожденных. *Детская хирургия*. 2014;5:33–36.
- Райгородская Н.Ю., Болотова Н.В., Морозов Д.А., Пименова Е.С., Маслякова Г.Н., Цмокалюк Е.Н. Нарушение дифференцировки гонад: дистенезия и овотестикулярное нарушение формирования пола. *Проблемы эндокринологии*. 2015;1:31–35. doi: [10.14341/probl201561131-35](https://doi.org/10.14341/probl201561131-35).
- Айрян Э.К., Морозов Д.А., Цмокалюк Е.Н., Райгородская Н.Ю., Пименова Е.С., Айрапетян М.И., Сакян М.С. Морфология сенситивных зон клитора при вирилизации наружных гениталий у пациентов с нарушением формирования пола. *Детская хирургия*. 2017;2:64–66. doi: [10.18484/2305-0047.2019.5.541](https://doi.org/10.18484/2305-0047.2019.5.541).
- Морозов Д.А., Филиппов Ю.В., Горяинов В.Ф., Турковский В.Б., Городков С.Ю., Максимова И.Н., Напольников Ф.К. Непрерывный однорядный кишечный шов у новорожденных. *Детская хирургия*. 2004;5:20–24.
- Пименова Е.С., Морозов Д.А., Фоменко О.Ю., Гусева Н.Б., Яковенко Д.Д. Диагностика диссинергической дефекации у детей с помощью аноректальной манометрии. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2017;6:14–18. doi: [10.24110/0031-403X-2017-96-6-14-18](https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-6-14-18).
- Морозов Д.А., Морозова О.Л., Лакомова Д.Ю., Аракелян А.С., Тарасова Д.С., Морозов Д.Д. Молекулярные диагностические мишени хронического пиелонефрита у детей с аноректальными мальформациями. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2017;5:145–151. doi: [10.24110/0031-403X-2017-96-5-144-151](https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-5-144-151).
- Morozov D., Morozova O., Pervouchine D., Severgina L., Tsyplakov A., Zakharova N., Sushentsev N., Maltseva L. and Budnik I. Hypoxic renal injury in newborns with abdominal compartment syndrome (clinical and experimental study). *Pediatric Research*. 2018;2:520–526. doi: [10.1038/pr.2017.263](https://doi.org/10.1038/pr.2017.263).
- Морозов Д.А. Состояние и перспективы научных исследований в детской хирургии. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2015;4:8–17. doi: [10.17816/psaic207](https://doi.org/10.17816/psaic207).
- Аверин В.И., Ионов А.Л., Караваева С.А., Комиссаров И.А., Котин А.Н., Мокрушина О.Г., Морозов Д.А., Николаев В.В., Новожилов В.А., Поддубный И.В., Смирнов А.Н., Пименова Е.С., Окулов Е.А. Аноректальные мальформации у детей (федеральные клинические рекомендации). *Детская хирургия*. 2015;4:29–35.
- Morozov D., Pimenova E., Okulov E., Gusev A., Utkina K. Preliminary analysis of the surgical treatment of anorectal malformations of Russia. *European Journal of Pediatric Surgery*. 2015;25:537–540. doi: [10.1055/s-0034-1387948](https://doi.org/10.1055/s-0034-1387948).
- Морозов Д.А., Пименова Е.С. Диагностика и лечение болезни Гиршпунга у детей в Российской Федерации (подготовка проекта Федеральных клинических рекомендаций). *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2018;1:6–12. doi: [10.17816/psaic393](https://doi.org/10.17816/psaic393).
- Morozov D., Morozova O., Budnik I., Pervouchine D., Pimenova E., Zacharova N. Urinary cytokines as markers of latent inflammation in children with chronic pyelonephritis and anorectal malformations. *Journal of Pediatric Urology*. 2016;3:153–156. doi: [10.1016/j.jpurol.2016.01.013](https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2016.01.013).
- Shavrov A., Kharitonova A.Y., Shavrov A.A., Davis E.M., Brown D.K., Liu J.J., Clagget B., Morozov D.A. A pilot study of confocal laser endomicroscopy to predict barrier dysfunction and relapse in pediatric inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016;6:873–878. doi: [10.1097/MPG.0000000000001022](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001022).
- Морозов Д.А., Пименова Е.С., Филиппов Ю.В., Гончаръ В.Ф., Айрапетян М.И., Аршинова М.А., Чудинов Д.С. Операция О. Swenson — базовая технология хирургии болезни Гиршпунга. *Детская хирургия*. 2016;4:203–210. doi: [10.18821/1560-9510-2016-20-4-203-210](https://doi.org/10.18821/1560-9510-2016-20-4-203-210).

22. Морозов Д.А., Пименова Е.С., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д., Гадлия Д.Д., Морозова О.Л., Талалаев А.Г. Хирургическое лечение редкого сочетания мальротации кишечника с вторичной лимфангио-эктазией. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2015;1:30–36.

23. Морозов Д.А., Пименова Е.С., Попова М.В., Окулов Е.А., Рыжов Е.А., Россаус П.А., Морозова О.Л., Са-моделкин Ф.Ю. Постнекротический субтотальный стеноз толстой кишки. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2013;2:25–30.

24. Морозов Д.А., Хаспеков Д.В., Топилин О.Г., Пименова Е.С., Прудникова Т.А., Дьяконова Е.Ю., Окулов Е.А., Туров Ф.О., Городков С.Ю., Антонов М.А. Торакоскопически-ассистированные операции после экстракоракальной элонгации пищевода по К. Kimura. *Детская хирургия*: 2015;3:19–23.

25. Патент № 2638622 С1 Российская Федерация, МПК A61B 17/42. Способ феминизирующей пластики наружных гениталий: № 2016143804: заявл. 09.11.2016: опубл. 14.12.2017 / Д.А. Морозов, Э.К. Айрян: заявитель ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

26. Соколов Ю.Ю., Топилин О.Г., Айрапетян М.И., Суходольская О.В., Выдыш С.В. Варианты использования 3D-моделирования в детской хирургии. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2023;1(2):24–30. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-2-24-30

27. Первичный кишечный анастомоз при перитоните у ребенка с гангренозно-перфоративным дивертикулитом Меккеля / К.Д. Морозов, С.М. Шарков, М.Ю. Козлов [и др.]. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2023;13(1):105–112. doi: 10.17816/psaic1498.

## References

1. Kabanova S.A., Bogopolsky P.M. N.V. Sklifosovsky — the creator of the clinical town on Devichye Pole in Moscow (on the 180th anniversary of his birth). *History of Medicine*. 2016;1:74–82. (In Russ.). doi: 10.17720/2409-5834.v3.1.2016.07k.
2. Dyakonov P.I., Lysenkov N.K. Report on the activities of the surgical department of the Children's Clinic of the Imperial Moscow University for the 1893–1896 academic years. Moscow. S.P. Yakovlev's Printing House. 1896: 131 p. (In Russ.).
3. Davydenko-Suvorova R.V. Surgical care for children in Moscow before the Great October Socialist Revolution. Diss. ... Cand. of Medicine. Moscow, 1954. 140 p. (In Russ.).
4. Blokhina N.N. Moscow Children's Hospital of St. Olga (on the 125th anniversary of the opening of the hospital). 2013;2:60–64. (In Russ.).
5. Morozov D.A., Airapetyan M.I., Pimenova E.S. The birth of pediatric surgical science in Russia (115 years since the joint meeting of the Surgery Section and the Children's Diseases Section of the Pirogov Congress). *Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Resuscitation*. 2017;4:7–17. (In Russ.).
6. Gorokhov V.G. Dmitry Yegorovich Gorokhov On the 150th anniversary of his birth. *Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Resuscitation*. 2013;1:113–117. (In Russ.).
7. Morozov D.A. Problems of legislative regulation of pediatric and fetal surgery in the Russian Federation. *Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Resuscitation*. 2018;2:7–17. (In Russ.). doi: 10.30946/2219-4061-2018-8-2-6-15.
8. Morozov D.A., Pimenova E.S., Dvoryakovskiy I.V., Talaev A.G. Thyroid teratomas in newborns. *Pediatric surgery*. 2014;5:33–36. (In Russ.).
9. Raigorodskaya N.Yu., Bolotova N.V., Morozov D.A., Pimenova E.S., Maslyakova G.N., Tsmokalyuk E.N. Impaired gonadal differentiation: dysgenesis and ovotesticular disorder of sex development. *Problems of Endocrinology*. 2015;1:31–35. (In Russ.). doi: 10.14341/probl201561131-35.
10. Ayryan E.K., Morozov D.A., Tsmokalyuk E.N., Raigorodskaya N.Yu., Pimenova E.S., Ayrapetyan M.I., Saakyan M.S. Morphology of sensitive zones of the clitoris in virilization of the external genitalia in patients with disorders of sex development. *Pediatric surgery*. 2017;2: 64–66. (In Russ.). doi: 10.18484/2305-0047.2019.5.541.
11. Morozov D.A., Filippov Yu.V., Goryainov V.F., Turkovsky V.B., Gorodkov S.Yu., Maksimova I.N., Napolnikov F.K. Continuous single-layer intestinal suture in newborns. *Pediatric surgery*. 2004;5:20–24. (In Russ.).
12. Pimenova E.S., Morozov D.A., Fomenko O.Yu., Guseva N.B., Yakovenko D.D. Diagnosis of dyssynergic defecation in children using anorectal manometry. *Pediatrics. Speransky Journal*. 2017;6:14–18. (In Russ.). doi: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-14-18.
13. Morozov D.A., Morozova O.L., Lakomova D.Yu., Arakelyan A.S., Tarasova D.S., Morozov D.D. Molecular diagnostic targets of chronic pyelonephritis in children with anorectal malformations. *Pediatrics. Speransky Journal*. 2017;5:145–151. (In Russ.). doi: 10.24110/0031-403X-2017-96-5-144-151.
14. Morozov D., Morozova O., Pervouchine D., Severgina L., Tsyplakov A., Zakharova N., Sushentsev N., Maltseva L. and Budnik I. Hypoxic renal injury in newborns with abdominal compartment syndrome (clinical and experimental study). *Pediatric Research*. 2018;2:520–526. doi: 10.1038/pr.2017.263.
15. Morozov D.A. The state and prospects of scientific research in pediatric surgery. *Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Resuscitation*. 2015;4:8–17. (In Russ.). doi: 10.17816/psaic207.
16. Averin V.I., Ionov A.L., Karavaeva S.A., Komissarov I.A., Kotin A.N., Mokrushina O.G., Morozov D.A., Nikolaev V.V., Novozhilov V.A., Poddubny I.V., Smirnov A.N., Pimenova E.S., Okulov E.A. Anorectal malformations

in children (federal clinical guidelines). *Pediatric surgery*. 2015;4:29–35. (In Russ.).

17. Morozov D., Pimenova E., Okulov E., Gusev A., Ut-kina K. Preliminary analysis of the surgical treatment of anorectal malformations in Russia. *European Journal of Pediatric Surgery*. 2015;25:537–540. doi:10.1055/s-0034-1387948.
18. Morozov D.A., Pimenova E.S. Diagnosis and treatment of Hirschsprung's disease in children in the Russian Federation (preparation of the draft Federal Clinical Guidelines). *Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Resuscitation*. 2018;1:6–12. (In Russ.). doi: 10.17816/psaic393.
19. Morozov D., Morozova O., Budnik I., Pervouchine D., Pimenova E., Zacharova N. Urinary cytokines as markers of latent inflammation in children with chronic pyelonephritis and anorectal malformations. *Journal of Pediatric Urology*. 2016;3:153–156. doi: 10.1016/j.jpurol.2016.01.013.
20. Shavrov A., Kharitonova A.Y., Shavrov A.A., Davis E.M., Brown D.K., Liu J.J., Clagget B., Morozov D.A. A pilot study of confocal laser endomicroscopy to predict barrier dysfunction and relapse in pediatric inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016;6:873–878. doi: 10.1097/MPG.00000000000001022.
21. Morozov D.A., Pimenova E.S., Filippov Yu.V., Gonchar V.F., Airapetyan M.I., Arshinova M.A., Chudinov D.S. O. Swenson operation — a basic technology for surgical treatment of Hirschsprung's disease. *Pediatric surgery*. 2016;4:203–210. (In Russ.). doi: 10.18821/1560-9510-2016-20-4-203-210.
22. Morozov D.A., Pimenova E.S., Tatochenko V.K., Bakradze M.D., Gadliya D.D., Morozova O.L., Talaev A.G. Surgical treatment of a rare combination of intestinal malrotation with secondary lymphangiectasia. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;1:30–36. (In Russ.).
23. Morozov D.A., Pimenova E.S., Popova M.V., Okulov E.A., Ryzhov E.A., Rossaus P.A., Morozova O.L., Samodelkin F.Yu. Postnecrotic subtotal stenosis of the colon. *Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Resuscitation*. 2013;2:25–30. (In Russ.).
24. Morozov D.A., Haspekov D.V., Topilin O.G., Pimenova E.S., Prudnikova T.A., Dyakonova E.Yu., Okulov E.A., Turov F.O., Gorodkov S.Yu., Antonov M.A. Thoracoscopically assisted surgeries after extrathoracic elongation of the esophagus according to K. Kimura. *Pediatric surgery*. 2015;3:19–23. (In Russ.).
25. Patent No. 2638622 C1 Russian Federation, IPC A61B 17/42. Method for feminizing plastic surgery of the external genitalia: No. 2016143804: filed 09.11.2016: published 14.12.2017 / D.A. Morozov, E.K. Ayryan: applicant I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). (In Russ.).
26. Sokolov Yu.Yu., Topilin O.G., Ayrapetyan M.I., Sukhodolskaya O.V., Vydysh S.V. Applications of 3D Modeling in Pediatric Surgery. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2023;1(2):24–30. (In Russ.). doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-2-24-30
27. Primary Intestinal Anastomosis for Peritonitis in a Child with Meckel's Gangrenous-Perforative Diverticulitis / K.D. Morozov, S.M. Sharkov, M.Yu. Kozlov [et al.]. *Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Resuscitation*. 2023;13(1):105–112. (In Russ.). doi: 10.17816/psaic1498.

Поступила 09.03.2025

Принята в печать: 28.03.2025

# Содержание | Table Of Contents

## Передовая статья

### Editorial

Возможности диагностики первичной цилиарной дискинезии в Российской Федерации .....	5
<i>Е.И. Кондратьева, Т.А. Киян, Ю.Л. Мельяновская</i>	
Possibilities and limitations in diagnosing primary ciliary dyskinesia in Russia	
<i>Elena I. Kondratyeva, Tatiana A. Kiyan, Yuliya. L. Melyanovskaya</i>	

## Оригинальные статьи

### Original articles

Клиническая, лабораторная и рентгенологическая характеристика поражения легких у госпитализированных детей с бронхиальной астмой и бронхэкстазами .....	16
<i>Н.И. Колганова, Д.Ю. Овсянников, Э.И. Аюшин, Е.В. Деева, М.А. Карпенко, О.Г. Малышев, А.А. Пушкиов, К.В. Савостьянов, В.А. Стрельникова</i>	
Clinical, laboratory, and radiological characteristics of lung damage in pediatric patients hospitalized with bronchial asthma and bronchiectasis	
<i>Nataliya I. Kolganova, Dmitry Yu. Ovsyannikov, Erden I. Ayushin, Evgeniya V. Deeva, Maksim A. Karpenko, Oleg. G. Malyshev, Alexander A. Pushkov, Kirill V. Savostyanov, Valeriya A. Strelnikova</i>	

### Влияние гена *COL1A1* на формирование остеопении

у недоношенных детей, рожденных методом экстракорпорального оплодотворения .....	25
<i>Д.Р. Мерзлякова, Н.Р. Хафизова, Г.А. Вахитова, С.В. Шагарова, Л.Р. Имаева, Р.Ф. Гатиятуллин, Л.Р. Гатиятуллина, А.И. Назарова, З.А. Шангареева</i>	
The effect of the <i>COL1A1</i> gene on osteopenia in preterm infants conceived via <i>in vitro</i> fertilization	
<i>Dinara R. Merzlyakova, Nailya R. Khafizova, Gulnaz A. Vakhitova, Saniya V. Shagarova, Lilia R. Imaeva, Radik F. Gatiyatullin, Laysan R. Gatiyatullina, Alfiya I. Nazarova, Ziliya A. Shangareeva</i>	

### Клиническая значимость определения фекального кальпротектина

у детей с целиакией: одномоментное исследование .....	33
<i>С.И. Геллер, А.Т. Камилова, З.Е. Умарназарова, К.Ш. Усманова</i>	
Clinical implications of the determination of fecal calprotectin in children with celiac disease: A cross-sectional study	
<i>Svetlana I. Geller, Altinoy T. Kamilova, Zulkhumar E. Umarnazarova, Kamola Sh. Usmanova</i>	

### Опыт применения препарата Трилексау детей 6–18 лет

при муковисцидозе .....	43
<i>Е.И. Кондратьева, А.Ю. Воронкова</i>	
Application experience of the Trilexa drug in children aged 6–18 years with cystic fibrosis	
<i>Elena I. Kondratyeva, Anna Yu. Voronkova</i>	

## Клинический случай

### Clinical case

Клинический случай мегалобластной анемии у ребенка ..... 53

О.Н. Москалюк, А.В. Налетов, Ю.В. Пощехонова

Clinical case of megaloblastic anemia in a pediatric patient

O.N. Moskaljuk, A.V. Naletov, Ju.V. Poshehonova

Применение метода капилляроскопии ногтевого ложа

с целью оценки эффективности проводимой терапии (дупилумаб)

у пациента с тяжелой бронхиальной астмой ..... 58

П.В. Бережанский, А.Э. Хургаева, А.Б. Малахов,

Т.А. Гутырчик, С.И. Шаталина, Н.Г. Колосова

Using nailfold capillaroscopy to assess the effectiveness

of ongoing therapy (dupilumab) in a patient with severe  
bronchial asthma

Pavel V. Berezhanskiy, Anastasia E. Khurgaeva Alexander B. Malakhov,

Tatyana A. Gutyrchik, Svetlana I. Shatalina, Natalia G. Kolosova

Клинический случай поздней диагностики муковисцидоза

у подростка с назальным полипозом ..... 66

Н.М. Гапонова, Д.А. Алимурзаева, М.В. Загрядских

Clinical case of late diagnosis of cystic fibrosis in an adolescent  
with nasal polyposis

Natalia M. Gaponova, Djamil A. Alimurzaeva, Maria V. Zagryadskikh

## Инфекционные болезни

### Infectious Diseases

Герпесвирусная инфекция как фактор повышения риска  
частых острых респираторных вирусных инфекций

и соматической патологии у детей на клиническом примере ..... 72

А.А. Гарбузов, Т.А. Руженцова, А.Л. Байракова, С.С. Сайдов,

Д.Ш. Мачарадзе

Herpesvirus as a risk factor for recurrent upper respiratory  
tract infections and other pathological states in children:

A clinical case

Alexander A. Garbuzov, Tatiana A. Ruzhentsova, Alexandra L. Bayrakova,

Saidmurod S. Saidov, Dali Sh. Macharadze

## Детская хирургия

### Pediatric Surgery

Неочевидный диагноз: редкие варианты удвоения

уретры у мальчиков ..... 79

Д.С. Тарасова, Д.А. Морозов, О.Л. Морозова, А.С. Чубыкина,

Э.К. Айрян, М.И. Айрапетян, О.В. Суходольская, К.Д. Морозов,

М.В. Попова, А.А. Загрянина

An unobvious diagnosis: Rare variants of urethral duplication in boys

Darya S. Tarasova, Dmitry A. Morozov, Olga L. Morozova,

Anna S. Chubykina, Eduard K. Ayryan, Maxim I. Airapetyan, Olga V. Sukhodolskaya,

Kirill D. Morozov, Marina V. Popova, Anna A. Zagryanina

## Обзор

### Review

Анализ применения муколитической терапии при муковисцидозе по данным национальных регистров ..... <i>В.В. Шадрина, Е.И. Кондратьева</i>	88
Analysis of mucolytic therapy use in cystic fibrosis based on national registries <i>Vera V. Shadrina, Elena I. Kondratyeva</i>	

## Обмен опытом

### Experience exchange

Имени Леонтия Петровича Александрова. Двенадцать шагов в будущее кафедры детской хирургии и урологии-андрологии Сеченовского Университета ..... <i>Д.А. Морозов, М.И. Айрапетян, Э.К. Айрян, Д.С. Тарасова, О.В. Суходольская, В.В. Ростовская, С.М. Шарков, М.М. Лохматов, К.В. Жердев, А.В. Брянцев, А.А. Шавров, Г.И. Кузовлева, Н.А. Хватынец, К.Д. Морозов, П. Дик, Х. Озби, Е.С. Пименова, К.Н. Демидова</i>	100
Named after Leonty Petrovich Alexandrov. Twelve steps into the future of the Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology at Sechenov University <i>Dmitry A. Morozov, Maxim I. Ayrapetyan, Eduard K. Ayryan, Darya S. Tarasova, Olga V. Sukhodolskaya, Vera V. Rostovskaya, Sergey M. Sharkov, Maxim M. Lokhmatov, Konstantin V. Zherdev, Aleksandr V. Bryantsev, Anton A. Shavrov, Galina I. Kuzovleva, Nikolay A. Khvatynets, Kirill D. Morozov, Pieter Dik, Hüseyin Özbey, Evgeniya S. Pimenova, Karmina N. Demidova</i>	

