

Генетические аспекты неиммунной водянки плода

Е. А. Саркисян¹ 

С. В. Думова²

Е. И. Шабельникова³

А. А. Фадеева⁴

К. С. Зизюкина⁵

И. Ю. Зяброва⁶

А. П. Хохлова⁷

О. И. Саватеева⁸

Д. М. Мущерова⁹

И. В. Журавлева¹⁰

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, heghinesarg@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7305-9036>

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, s-dumova16@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0762-2086>

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева, Москва, Россия, eishabelnikova@rambler.ru, <https://orcid.org/0009-0001-1938-8346>

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, anastasifade@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-0614-9215>

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, kzizyukina@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-9466-1081>

⁶ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, zyablovaaaa@xmail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-8235-6782>

⁷ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, nas.hohlova@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0004-6314-1086>

⁸ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, olgasawa00@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1842-4154>

⁹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, diana.muscherova@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-8625-7199>

¹⁰ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, ira.sindyankina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3091-6170>

Резюме

Введение. Неиммунная водянка плода – гетерогенное расстройство, характеризующееся генерализованной гипергидратацией, обусловленной внеклеточным накоплением жидкости в тканях и серозных полостях плода, при отсутствии признаков иммунной сенсибилизации. Распространенность неиммунной водянки плода по разным данным составляет от 0,05% до 0,5%, или примерно 1:4000 живорожденных детей. В основе неиммунной водянки плода лежат более 150 различных нозологий. Значительную долю всех причин, приводящих к неиммунной водянке плода, занимают нарушения в его генетическом материале: хромосомные аномалии, генные и геномные нарушения, RAS-патии. Наиболее часто неиммунная водянка плода сопровождает мутации с изменением числа хромосом, такие как синдром Дауна, Эдвардса и Тернера. Помимо того, важную роль в развитии неиммунной водянки плода играют перинатальные вирусные инфекции, пороки развития лимфатической, сердечно-сосудистой, опорно-двигательной и эндокринной систем, лизосомальные болезни накопления и другие патологии. Усовершенствование методов пренатальной диагностики (в особенности цитогенетических методов исследования) позволило выявлять генетическую причину неиммунной водянки плода во многих случаях, уменьшив при этом группу идиопатической неиммунной водянки плода. Современные методы ультразвукового скрининга позволяют заподозрить наличие генетической аномалии и ассоциированной с ней неиммунной водянки плода уже в I триместре беременности. Выявление этиологии неиммунной водянки плода является определяющим фактором при выборе тактики ведения беременности, определении возможностей и перспектив внутриутробного лечения. Эффективной терапией генетически обусловленной неиммунной водянки плода выступает таргетная, являющаяся перспективным направлением в лечении некоторых патологий и активно

развивающаяся сегодня. Развитие генно-инженерной терапии помимо коррекции основной патологии может привести к снижению летальности при неиммунной водянке плода, которая на данный момент достигает 90%.

Заключение. В данной работе отражена этиологическая структура неиммунной водянки плода с акцентом на генетические нарушения, также отмечены диагностические-терапевтические и прогностические особенности ведения беременности с неиммунной водянкой плода.

Ключевые слова: неиммунная водянка плода, водянка плода, генетические нарушения, этиология

Для цитирования: Саркисян Е. А., Думова С. В., Шабельникова Е. И., Фадеева А. А., Зизюкина К. С., Зяброва И. Ю., Хохлова А. П., Саватеева О. И., Мушерова Д. М., Журавлева И. В. Генетические аспекты неиммунной водянки плода. Лечащий Врач. 2024; 12 (27): 46-54. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.007>

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

Genetic aspects of nonimmune hydrops fetalis

Heghine A. Sarkisyan¹✉

Svetlana V. Dumova²

Ekaterina I. Shabelnikova³

Anastasia A. Fadeeva⁴

Karina S. Zizyukina⁵

Irina Yu. Zyablova⁶

Anastasia P. Khokhlova⁷

Olga I. Savateeva⁸

Diana M. Muscherova⁹

Irina V. Zhuravleva¹⁰

¹ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, heghinesarg@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7305-9036>

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, s-dumova16@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0762-2086>

³ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, Academician Yu. E. Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Moscow, Russia, eishabelnikova@rambler.ru, <https://orcid.org/0009-0001-1938-8346>

⁴ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, anastasifade@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-0614-9215>

⁵ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, kzizyukina@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-9466-1081>

⁶ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, zyablova@xmail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-8235-6782>

⁷ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, nas.hohlova@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0004-6314-1086>

⁸ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, olgasawa00@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1842-4154>

⁹ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, diana.muscherova@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-8625-7199>

¹⁰ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, ira.sindyankina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3091-6170>

Abstract

Background. Nonimmune hydrops fetalis is a heterogeneous disorder characterized by generalized hyperhydration caused by extracellular accumulation of fluid in the tissues and serous cavities of the fetus, in the absence of signs of immune sensitization. The prevalence of nonimmune hydrops fetalis, according to various data, ranges from 0.05 to 0.5%, or about 1:4000 live births. Nonimmune hydrops fetalis is based on more than 150 different nosologies. A significant proportion of all the causes leading to nonimmune hydrops fetalis are disorders in the genetic material of the fetus: chromosomal abnormalities, genetic and genomic disorders, RAS pathologies. Most often, nonimmune hydrops fetalis accompanies mutations with a change in the number of chromosomes, such as Down syndrome, Edwards and Turner. In addition, perinatal viral infections, malformations of the lymphatic, cardiovascular, musculoskeletal and endocrine systems, lysosomal accumulation diseases and other pathologies play an important role in the development of nonimmune hydrops fetalis. The improvement of prenatal diagnostic methods, especially cytogenetic research methods, made it possible to identify the genetic cause of nonimmune hydrops fetalis in a large number of cases, while reducing the group of idiopathic nonimmune hydrops fetalis. Modern ultrasound screening methods make it possible to suspect the presence of a genetic anomaly and associated nonimmune hydrops fetalis already in the first trimester of pregnancy. The identification of the etiology of nonimmune hydrops fetalis, in turn, is a determining factor in choosing the tactics of pregnancy management, determining the possibilities and prospects of intrauterine treatment. Targeted therapy is an effective therapy for genetically determined nonimmune hydrops fetalis, which is a promising direction in the treatment of certain pathologies and is actively developing today. The development of genetically engineered therapy, in addition to correcting the underlying pathology, can lead to a decrease in mortality in nonimmune hydrops fetalis, which currently reaches 90%.

Conclusion. This work reflects the etiological structure of nonimmune hydrops fetalis with an emphasis on genetic disorders, and also notes the diagnostic, therapeutic and prognostic features of pregnancy management with nonimmune hydrops fetalis.

Keywords: nonimmune fetal dropsey, fetal dropsey, genetic disorders, etiology

For citation: Sarkisyan H. A., Dumova S. V., Shabelnikova E. I., Fadeeva A. A., Zizyukina K. S., Zyablova I. Yu., Khokhlova A. P., Savateeva O. I., Muscherova D. M., Zhuravleva I. V. Genetic aspects of nonimmune hydrops fetalis. Lechaschi Vrach. 2024; 12 (27): 46-54. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.007>

Conflict of interests. Not declared.

Неиммунная водянка плода (НИВП, попутнее hydrops fetalis, NIHF, МКБ-10: P83.2 – водянка плода, не связанная с гемолитической болезнью) – это гетерогенное расстройство, характеризующееся генерализованным отеком кожи плода и/или патологическим скоплением жидкости по меньшей мере в двух полостях тела (перитонеальный, перикардиальный и/или плевральный выпот) при отсутствии признаков иммунной сенсибилизации [1, 2]. По данным Общества медицины матери и плода (Society for maternal-fetal medicine), частота встречаемости НИВП во всем мире составляет 1 на 1700-3000 беременностей, при этом заболеваемость среди живорожденных детей – 1:4000 [2]. Улучшение качества акушерско-гинекологической помощи привело к снижению частоты иммунной водянки плода (ИВП), возникающей вследствие резус-сенсибилизации, что косвенно способствовало значительному увеличению доли встречаемости НИВП до 90% [3]. ИВП на данный момент остается одним из полностью решенных вопросов современной медицины, в частности акушерства и неонатологии.

В работе зарубежных авторов Е. Т. Unal и соавт., основанной на 10-летнем опыте ведения новорожденных с водянкой плода, приведены результаты ретроспективного исследования, согласно которому НИВП диагностировалась в 85,7% случаев, что значительно превысило частоту ИВП (14,3%). При этом смертность детей с НИВП составила 55,6% [4].

Похожие данные были получены отечественными исследователями – перинатальная и младенческая смертность детей с НИВП составляет, по разным данным, от 50% до 80%, причем вероятность данного исхода увеличивается обратно пропорционально сроку установления диагноза [5, 6]. Показатели летальности в первую очередь зависят от этиологических факторов, приводящих к НИВП, а также доступности и своевременности патогенетически обоснованной антенатальной терапии. Целью такой терапии является пролонгирование беременности и купирование проявлений водянки, что улучшает перинатальные исходы [5-7].

В структуру причин, приводящих к развитию НИВП, входит около 150 нозологий. Согласно результатам систематического обзора данных литературы за период с 2007 по 2013 год, проведенного С. Bellini и соавт., можно выделить следующую этиологическую структуру НИВП: сердечно-сосудистая патология (20,1%), идиопатическая НИВП (19,8%), заболевания лимфатической системы (15,0%), гематологические заболевания (9,3%), хромосомные аномалии (9,0%), внутриутробные инфекции (7,0%), синдромальные формы множественных пороков развития (5,5%), пороки развития легких (2,3%), врожденные нарушения обмена веществ (1,3%), патология мочевыводящей системы (0,9%), опухоли (0,7%) и другие причины (9%) [3].

Усовершенствование и большая доступность всевозможных методов диагностики, в первую очередь цитогенетических, позволили специалистам различного профиля рас-

ширить список причин, приводящих к развитию НИВП [8]. В последнее время в медицинской научной литературе накопилось немало данных о возможных генетических причинах, являющихся триггером развития водянки плода. По данным исследования авторов А. М. Quinn и соавт., основными категориями генетических причин НИВП являются врожденные нарушения метаболизма (27,6%), синдромальные (15,3%), нервно-мышечные (14,1%) и гематологические нарушения (13,6%), патология опорно-двигательного аппарата (9,0%), сердечно-сосудистые (7,3%) и лимфатические нарушения (5,1%), аномальные новообразования (2,8%) [9]. Также стоит учитывать мультисистемные синдромы, связь которых с водянкой может быть обусловлена сочетанием нескольких факторов, которые не представляется возможным объединить в единой классификации [1].

При генетически детерминированной НИВП первоначальным звеном патогенеза выступают хромосомные или геномные мутации, приводящие к развитию тяжелых структурных нарушений, которые служат основой для развития НИВП. Патофизиологическими механизмами при этом выступают сердечная недостаточность, снижение онкотического давления, увеличение проницаемости капилляров, а также обструкция лимфатического оттока и снижение венозного возврата [5].

Целью данного исследования был анализ современных научных данных о НИВП с определением генетических причин, приводящих к ее развитию, для своевременной диагностики и терапии данной нозологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе написания работы был проведен обзор наиболее современной отечественной и зарубежной литературы, охватывающей последние данные о НИВП, опубликованные с 2014 по 2024 гг. Поиск осуществлялся по следующим ключевым словам «неиммунная водянка плода», «водянка плода», «генетические нарушения», «врожденные пороки развития», «лизосомальные болезни накопления», «таргетная терапия» с использованием баз данных PubMed, NIH, Scopus, научной библиотеки eLibrary.Ru, а также клинического руководства Общества медицины матери и плода. В частности, были изучены исследования, посвященные генетическим аспектам заболевания.

ХРОМОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ

На ранних сроках беременности первостепенную роль в развитии НИВП играют хромосомные аберрации и генные болезни, занимающие второе место среди возможных причин. Медиана срока беременности при выявлении НИВП вследствие анеуплоидий – 12,5 недели [10].

Хромосомные аномалии выявляют в 29,5% случаев НИВП с помощью рутинного кариотипирования путем экстракции цельногеномной ДНК из ворсин хориона, амниотической жидкости или пуповинной крови. При этом НИВП, выявлен-

ная в I триместре, ассоциируется с хромосомными аномалиями в 65% случаев. Доля выявленных хромосомных аномалий снижается по мере увеличения срока беременности [1].

Хотя хромосомные аномалии часто наблюдаются при НИВП, точные механизмы, лежащие в основе этой ассоциации, до конца не изучены. Среди геномных патологий особое значение в развитии НИВП имеют трисомии 21-й, 18-й, 20-й и 15-й хромосом и наличие у плода кариотипа 45Х, 47XXY. Таким образом, анеуплоидия, в первую очередь связанная с синдромами Дауна, Тернера и Эдвардса, – наиболее распространенная генетическая первопричина развития НИВП [11]. В работе D. Guo и соавт. указана частота выявления нарушений генома при кариотипировании, проведенном у 129 пациентов. В табл. 1 приведены результаты этого исследования [1].

RAS-ПАТИ

С целью исключения синдромальных патологий, приводящих к развитию НИВП, генетики рекомендуют проведение молекулярно-генетических исследований для выявления RAS-патий, при которых нарушаются сигнальный путь регуляции клеточного цикла, процессы дифференцировки, роста, старения клетки и реализуются механизмы апоптоза. В данную группу входят синдром Нунан, кардио-фацио-кожный синдром, синдромы Кастелло, LEOPARD или Нунан с множественными лентиго [12].

ПРОЧИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ ВОЗНИКОВЕНИЯ НИВП

В общей сложности с развитием НИВП ассоциирован 131 ген. Дополнительно получены новые молекулярные доказательства связи с НИВП еще 46 генов, а 39 генов обладают ограниченными доказательствами. Кроме того, 301 ген является кандидатом на ассоциацию с НИВП [14].

Таким образом, известно как минимум 517 генов, связанных с НИВП. В дальнейшем обсуждении различных нарушений в системах организма будут приведены данные об ассоциации определенных патологий с генетическими нарушениями, выявляемыми при геномном секвенировании.

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Данные последних исследований позволяют предположить возможность некоторых возбудителей перинатальных вирусных инфекций разрушать субклеточные транскрипты хозяина. Так K. E. Leon и соавт. описывают механизм патогенного действия РНК-связывающего белка UPF1 вируса Зика

(Zika virus), способного приводить к нарушению экспрессии гена, кодирующего белок Frem2 [13].

ПАТОЛОГИЯ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Учитывая последние данные, генетические нарушения, приводящие к порокам развития лимфатической системы, составляют 5,1% от всех случаев НИВП. При этом выявляются мутации в генах *FLT4*, *CCBE1*, *ADAMTS3*, *PIEZ01*, *EPHB4*, *SOX18* и *FOXC2* (Quinn et al., 2021), что отражено в табл. 2 [15].

К биаллельным мутациям в гене *PIEZ01* относится аутосомно-рецессивная врожденная лимфатическая дисплазия (generalized lymphatic dysplasia, GLD), которая является одной из редких причин НИВП. Клинически данное заболевание проявляется в виде генерализованной лимфедемы, включающей гидроторакс, гидроперикард, хилоторакс, лимфедему лица и конечностей, кишечную и/или легочную лимфангиэктомию [16].

Кроме того, была предположена роль патогенных гетерозиготных миссенс-вариантов *ANGPT2* в развитии аутосомно-доминантной первичной лимфедемы. *ANGPT2* является лигандом пути TIE1-TIE2, который имеет решающее значение в формировании и ремоделировании кровеносных и лимфатических сосудов. Исходя из данных последних исследований, составлена табл. 2, отражающая основные генно-модифицированные нарушения в лимфатической системе, приводящие к развитию НИВП [9, 15-17].

ПАТОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

В ряде исследований сообщается о триггерном влиянии аритмий на внутриутробное развитие НИВП, при этом наиболее распространенной формой аритмии у плода с НИВП является суправентрикулярная тахикардия [18]. На сегодняшний день точные причины антенатального возникновения аритмий до конца не изучены, однако есть данные об их возможном развитии вследствие изменения скорости проведения импульсов по аберрантным путям проводящей системы [3, 18]. В составленной нами табл. 3 представлены генетические причины нарушений сердечно-сосудистой системы, ассоциированные с НИВП [3, 9, 18].

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Еще одной распространенной причиной НИВП, встречающейся в 4-12% случаев, являются различные гематологические нарушения [1]. Причинами анемий могут быть генетические нарушения, внутриутробные инфекции, сосудистые пороки развития и фетоматеринское кровотече-

Таблица 1. Частота выявления нарушений генома при кариотипировании в исследовании D. Guo и соавт. (2023) [1] / The frequency of detection of genome abnormalities during karyotyping in the Guo D et al study (2023) [1]

Характер хромосомной патологии	Частота развития НИВП
47, XY(XX), +21	16/129 (12,4%)
47, XY(XX), +18	6/129 (4,7%)
Мозаичная трисомия 20-47, XY, +20 [15]/46, XY [30]	1/129 (0,8%)
Мозаичная трисомия 13-47, XX, +13 [12]/46, XX [28]	1/129 (0,8%)
Хромосомный набор XXY-47, XXY	1/129 (0,8%)
45, X	12/129 (9,3%)
46, XY, der(1)t(1;15)(q44,q14) mat -15	1/129 (0,8%)

Таблица 2. Нарушения в лимфатической системе, ассоциированные с НИВП, и их связь с генами [9, 15-17] / Disorders in the lymphatic system associated with NIHF and their relationship to genes [9, 15-17]

Лимфатическая система	Наследственная лимфедема типа IA	<i>FLT4</i>
	Синдром лимфангиэктомии/лимфедемы Хеннекама	<i>CCBE1</i> <i>ADAMTS3</i>
	Лимфатическая мальформация/дегидратированный наследственный стоматоцитоз	<i>PIEZ01</i>
	Лимфатическая мальформация 7	<i>EPHB4</i>
	Синдром гипотрихоза/лимфедемы/телеангизиатазии/почечного дефекта	<i>SOX18</i>
	Синдром лимфедемы/дистихиаза	<i>FOXC2</i>

Таблица 3. Нарушения в сердечно-сосудистой системе, ассоциированные с НИВП, и их связь с генами [3, 9, 18] / Cardiovascular disorders associated with NIHF and their association with genes [3, 9, 18]

Сердечно-сосудистая система	Синдром Тимоти	CACNA1C
	Синдром некомпактного миокарда левого желудочка	MYH7 MYBPC3
	Генерализованная артериальная кальцификация в младенчестве	ENPP1 ABCC6
	Врожденный синдром удлиненного интервала QT	KCNH2 SCN5A
	Х-сцепленная дисплазия клапанов сердца	FLNA
	НИВП при врожденных пороках сердца и гемангиомах	THSD1
	Семейная гипертрофическая кардиомиопатия	ALPK3

Таблица 4. Гематологические нарушения, ассоциированные с НИВП, и их связь с генами [1, 9, 19, 20] / Hematological disorders associated with NIHF and their relationship with genes [1, 9, 19, 20]

Гематологические нарушения	Альфа-талассемия	HBA1 HBA2
	Наследственный сфероцитоз	SLC4A1
	Наследственный сфероцитоз/ эллиптоцитоз	SPTA1 SPTB
	Врожденная дизэритропоэтическая анемия	CDAN1 SEC23B KLF1
	Анемия Даймонда – Блэкфана	RPL11 RPL35A RPL15 RPS19
	Дефицит глукозо-6-фосфатдегидрогеназы	G6PD
	Дефицит трансальдолазы	TALDO1

ние. Антенатально анемию диагностируют при повышении пиковой систолической скорости в средней мозговой артерии до 1,5-кратного медианного значения, характерного для конкретного гестационного возраста [19].

При потере трех генов α -глобина возникает болезнь гемоглобина H, при потере четырех генов α -глобина – гемоглобиновый синдром Барта. НИВП может наблюдаться при обоих состояниях, хотя чаще встречается во втором случае [19, 20]. Также причинами НИВП могут быть альфа-талассемия и трисомия по 21-й хромосоме, приводящая к преходящему аномальному миелопоэзу с последующим развитием анемии плода [19]. В табл. 4 отражены генетические нарушения, приводящие к развитию гематологической патологии и НИВП [1, 9, 19, 20].

ЛИЗОСОМАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ

В последние годы все большее значение в развитии НИВП придают лизосомальным болезням накопления (ЛБН). Они встречаются в 29,6% необъяснимых случаев НИВП при проведении комплексного исследования метаболических нарушений [19]. По данным Н. В. Al-Kouatly и соавт., наиболее

Таблица 5. Распределение типов лизосомальных болезней накопления в исследовании Н. В. Al-Kouatly с соавт. (2020) [21] / Distribution of types of lysosomal storage diseases among the study group Al-Kouatly H.B. et al. (2020) [21]

Тип лизосомальной болезни	Частота встречаемости
Галактосиалидоз	8/28 (28,6%)
Болезнь накопления сиаловой кислоты	5/28 (17,9%)
Мукополисахаридоз VII	5/28 (17,9%)
Болезнь Гоше	4/28 (14,3%)
Сиалидоз	2/28 (7,1%)
Ганглиозидоз GM1	2/28 (7,1%)
Болезнь Нимана – Пика типа С	1/28 (3,6%)
Муколипидоз II/III	1/28 (3,6%)

Таблица 6. Врожденные нарушения обмена веществ, ассоциированные с ЛБН и НИВП [8, 9, 21] / Inborn errors of metabolism associated with Lysosomal Storage Diseases and NIHF [8, 9, 21]

Врожденные нарушения обмена веществ	Мукополисахаридоз I	IDUA
	Муколипидоз II	GNPTAB
	Мукополисахаридоз IV	GALNS
	Мукополисахаридоз VII	GUSB
	Болезнь Нимана – Пика, тип А	SMPD1
	Болезнь Нимана – Пика, тип С	NPC1

распространенными ЛБН в этиологической структуре НИВП являются галактосиалидоз, мукополисахаридоз VII и болезнь Гоше (табл. 5) [21].

Данные зарубежных коллег свидетельствуют о том, что следует учитывать именно возможность ЛБН в необъяснимых случаях НИВП, особенно при пренатальной визуализации ультразвуковых признаков гепатоспленомегалии [8, 21]. Основные врожденные нарушения обмена, являющиеся ЛБН и ассоциированные с НИВП, отражены в табл. 6 [8, 9, 21].

АНОМАЛИИ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ И ПОЧЕК

В 2-3% случаев НИВП выявляются аномалии развития мочеполовой системы и почек. Врожденный нефроз характеризуется наличием гиперэхогенных увеличенных почек и повышением уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови матери. Данное состояние приводит к развитию гипопротеинемии у плода, снижению онкотического давления крови и в конечном итоге к формированию клинической картины НИВП [19, 22]. Еще одной аномалией мочеполовой системы, ассоциированной с НИВП, является синдром Фрейзера, характеризующийся мутациями в генах *FRAS1* и *GRIP1* и клинически проявляющейся в виде прогрессирующей гломерулопатии и полной дисгенезии гонад [19, 23].

АНОМАЛИИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

В 3-4% случаев НИВП наблюдаются скелетно-мышечные аномалии. В литературе описаны различные скелетные дисплазии и двигательные нарушения плода, ассоциированные с НИВП в результате гипотетических механизмов, например, неразвитая грудная клетка с повышенным внутригрудным давлением и затрудненным венозным возвратом [19].

Имеется значительное количество скелетных дисплазий, выявленных при сопутствующем течении НИВП: ахондрогенез, ассоциированный с генами *TRIP11*, *SLC26A2*, *COL2A1*, ахондроплазия – с геном *FGFR3*, недоминерализация кости и переломы с несовершенным остеогенезом – с генами *COL1A1*, *COL1A2*, *CRTAP*, *P3H* [19, 22].

НАРУШЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Врожденная гиперплазия надпочечников, ассоциированная с нарушениями в гене *CYP21A2*, характеризуется дефицитом фермента 21-гидроксилазы, что приводит к дисбалансу гормонов, регулирующих водно-солевой обмен. Как следствие, это может способствовать развитию НИВП [14].

ДИАГНОСТИКА

Проведенный анализ литературных источников позволяет сделать вывод о том, что существует достаточно широкий спектр возможных генетических причин развития НИВП. В свою очередь как фенотипическая, так и генетическая их оценка позволяют достоверно установить этиологию НИВП в каждом конкретном случае и спланировать оптимальную тактику ведения беременности и родов [5, 7, 19]. Согласно рекомендациям общества медицины матери и плода, для установления этиологической причины НИВП необходимо в первую очередь провести хромосомный микроматричный анализ, эхокардиографию плода и допплерометрию средней мозговой артерии [22]. Но даже при наличии данных этих исследований установить этиологический фактор НИВП удается не всегда.

При выявлении НИВП в I триместре беременности первостепенное значение отводится кариотипированию и молекулярно-генетическому исследованию на ДНК-микроматрицах высокого разрешения. Генетическое обследование при этом варьирует от стандартного хромосомного микроматричного анализа до генных панелей и еще более обширных диагностических тестов, таких как секвенирование всего экзома [19]. При дополнительном генетическом тестировании идиопатические случаи НИВП часто классифицируются как следствие врожденных нарушений метаболизма (лизосомальные болезни или врожденные нарушения гликозилирования) [14].

При ультразвуковом скрининге уже в I триместре беременности может быть выявлено увеличение толщины воротникового пространства, что позволяет заподозрить наличие хромосомной аномалии и развитие НИВП [8, 19, 24]. Помимо того, некоторые из основных генетических нарушений связаны с характерными ультразвуковыми фенотипическими особенностями плода – гепатомегалия при лизосомальных болезнях накопления, гиперэхогенность почек при врожденном нефрозе [19, 24]. Учитывая совокупность полученных фенотипических данных, может возникать мысль о конкретном генетическом заболевании или об их группе. В таких случаях исследование генетического материала может ограничиваться секвенированием одного или нескольких генов с помощью специализированных панелей или тестированием на наличие специфических делеций или дупликаций [19, 25].

Некоторые лаборатории предлагают генные панели для анализа группы генов, участвующих в развитии НИВП, хотя эффективность этих панелей еще недостаточно изучена [26]. При идиопатической НИВП или повторных случаях НИВП рекомендовано проводить дополнительное полноэкзомное

секвенирование для выявления генных мутаций, ассоциированных с НИВП [14].

С технической точки зрения полногеномное секвенирование является лучшим диагностическим методом. Однако огромные объемы получаемых данных затрудняют интерпретацию результатов, что увеличивает как стоимость анализа, так и затраченное время [27]. Учитывая, что экзом содержит около 85% вариантов, вызывающих заболевания человека, полноэкзомное секвенирование остается ведущим методом генетического анализа плодов с НИВП [25, 28].

При известном семейном анамнезе в отношении того или иного заболевания, способного привести к НИВП, может выполняться прицельное генотипирование. Помимо данных семейного и акушерского анамнезов важную роль в поиске этиологической причины НИВП играет патологоанатомическое исследование [5, 22].

Все вышеперечисленное позволяет заключить, что именно систематический подход может способствовать более целенаправленной генетической оценке, диагностике и лечению НИВП.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение НИВП осуществляется согласно двум принципам: этиопатогенетическая терапия, направленная на устранение основной причины заболевания, и симптоматическая терапия, целью которой является пролонгирование беременности и предотвращение развития гипоплазии легких [29, 30]. В качестве этиопатогенетической терапии могут выступать внутриутробное переливание компонентов крови, антибиотико- и антиаритмическая терапия и др. [30]. Симптоматическое лечение подразумевает возможное проведение торакоцентеза, торакоамниотического шунтирования, введение кортикоидов [2, 10, 30].

Однако для генетически обусловленной НИВП наиболее перспективным и относительно новым методом лечения является таргетная терапия, в том числе генная. Развитие генно-инженерной медицины позволяет предотвращать стремительное прогрессирование заболевания у детей с вариабельными генетическими нарушениями и улучшать их клиническое состояние [31, 32]. Как было сказано выше, на данный момент НИВП часто классифицируются как следствие врожденных нарушений метаболизма, в частности при мукополисахаридозах (МПС). Так, генно-инженерная терапия является многообещающим инструментом при лечении МПС: применение современных препаратов может обеспечить постоянную замену дефицитных ферментов. Доставка генетического материала при этом производится с помощью вирусных векторов, в частности, аденовоассоциированного вируса (ААВ). На сегодняшний день генная терапия МПС – активная область исследований с многочисленными текущими клиническими испытаниями [31]. В последние годы генная терапия, опосредованная встраиванием ААВ с необходимым генетическим материалом в ДНК клеток человека, стала предпочтительным терапевтическим методом для пациентов с галактосиалидозами. ААВ-клетки могут стать продуцентами дефицитного фермента, который при секреции проникает в клетки, неспособные к его синтезу, устраняя дефицит в организме [32].

ПРОГНОЗ

Заболеваемость, смертность и риск рецидива НИВП широко варьируются в зависимости от основной этиологии. Хромосомные аномалии являются основной причиной раз-

вития НИВП в I триместре беременности и второй наиболее распространенной причиной НИВП во II и III триместрах. При этом наихудший прогноз НИВП ассоциирован с недоношенностью, тяжелой водянкой, хромосомными нарушениями [10, 33].

В 2018 г. T. Reischer и соавт. оценили факторы, связанные с неблагоприятным исходом НИВП. Согласно полученным данным, риск неблагоприятного исхода повышался с уменьшением срока гестации, увеличением толщины воротникового пространства более 2,5 мм и большим объемом пораженных органов и систем [34]. В 2020 г. F. G. Sileo и соавт. также показали, что более ранний гестационный срок дебюта НИВП был чаще связан с анеуплоидиями и более высоким риском перинатальной смертности [33].

При этом согласно последним данным при своевременной симптоматической и патогенетической антенатальной коррекции таких состояний, как нарушения ритма сердца, анемия плода, фетофетальная трансфузия и некоторые другие, прогноз может быть более благоприятным [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НИВП – угрожающее состояние, зачастую приводящее к гибели плода. Распространенность НИВП в популяции колеблется от 0,05% до 0,5%, при этом смертность зависит от возможности проведения этиотропного лечения. Этиотропная терапия и активная тактика ведения беременности содействуют улучшению как пренатального, так и постнатального исхода для плода, способствуя повышению выживаемости и снижению смертности [29, 30, 35].

С развитием точности и информативности генетического исследования все больше случаев, расценивавшихся ранее как идиопатическая НИВП, переклассифицируется в НИВП вследствие развития у плода лизосомных болезней накопления, RAS-патий, хромосомных, геномных или генных мутаций [11, 19, 21]. Также возрастает ассоциация с НИВП пороков сердечно-сосудистой, лимфатической, эндокринной и мочевыделительной систем [14, 15, 18-22].

Актуальность поиска генетических причин, приводящих к НИВП, определяется возможностью разработки и активного внедрения генно-инженерной терапии, применение которой улучшает прогнозы для плода, способствует уменьшению количества осложнений, а также снижает высокую перинатальную смертность вследствие неэффективных способов лечения. **ЛВ**

Информированное согласие

Авторы получили информированные согласия законных представителей пациентов на опубликование информации о них в медицинском издании, копии которых находятся в редакции.

Informed consent

The authors have received informed consent from the legal representatives of patients to publish information about them in a medical publication, copies of which are in the editorial office.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Саркисян Е. А.

Написание текста – Зизюкина К. С., Зяброва И. Ю., Хохлова А. П., Саватеева О. И., Мущерова Д. М.

Анализ материала – Думова С. В., Шабельникова Е. И., Фадеева А. А., Журавлева И. В.

Редактирование – Думова С. В., Шабельникова Е. И., Фадеева А. А., Журавлева И. В.

Утверждение окончательного варианта статьи – Саркисян Е. А.

Contribution of authors:

Concept of the article – Sarkisyan H. A.

Text development – Zizyukina K. S., Zyablova I. Yu., Khokhlova A. P., Savateeva O. I., Muscherova D. M.

Material analysis – Dumova S. V., Shabelnikova E. I., Fadeeva A. A., Zhuravleva I. V.

Editing – Dumova S. V., Shabelnikova E. I., Fadeeva A. A., Zhuravleva I. V.

Approval of the final version of the article – Sarkisyan H. A.

Литература/References

1. Guo D., He S., Lin N., Dai Y., Li Y., Xu L., et al. Genetic disorders and pregnancy outcomes of non-immune hydrops fetalis in a tertiary referral center. *BMC Med Genomics*. 2023; 16 (1): 83. DOI: 10.1186/s12920-023-01505-y.
2. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Norton M. E., Chauhan S. P., Dashe J. S. Society for maternal-fetal medicine (SMFM) clinical guideline #7: nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 212 (2): 127-139. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.12.018.
3. Bellini C., Donarini G., Paladini D., Calevo M. G., Bellini T., Ramenghi L. A., et al. Etiology of non-immune hydrops fetalis: An update. *Am J Med Genet A*. 2015; 167A (5): 1082-1088. DOI: 10.1002/ajmg.a.36988.
4. Unal E. T., Bulbul A., Bas E. K., Uslu H. S. Frequency and Prognosis of Hydrops Fetalis: A 10-Year Single-Center Experience. *SisliEtfalHastan Tip Bul*. 2021; 55 (3): 366-373. DOI: 10.14744/SEM.B.2021.
5. Козлов П. В., Кузнецов П. А., Леонова Е. И., Константинова К. И. Неиммунная водянка плода. Современный взгляд на проблемы этиологии, патогенеза и перинатального исхода. Проблемы репродукции. 2014; (6): 8387. Kozlov P. V., Kuznetsov P. A., Leonova E. I., Konstantinova K. I. Nonimmune fetal hydrops. Current approach to the etiology, pathogenesis and perinatal outcomes. Problemy reproduktsii. 2014; (6): 8387. (In Russ.)
6. Бец О. Г., Хмелевская И. Г., Серёжкина А. В., Булка А. А., Ходулапова Л. Г., Являнская О. С. Клинический случай неиммунной водянки у недоношенного ребенка с наличием IgG к SARS-CoV-2 при рождении. Человек и его здоровье. 2022; 25 (2): 4-12. DOI: 10.21626/hestnik/2022-2/01.
7. Bets O. G., Khmelevskaya I. G., Seriozhkina A. V., Bulka A. A., Khodulapova L. G., Yavlyanskaya O. S. A clinical case of nonimmune dropsey in a premature baby with IgG to SARS-COV-2 at birth. Chelovek i ego zdorove. 2022; 25 (2): 4-12. (In Russ.)
8. Dorsi M., Giuseppi A., Lesage F., Stirnemann J., De Saint Blanquat L., Nicloux M., et al. Prenatal factors associated with neonatal survival of infants with congenital chylothorax. *J Perinatol*. 2018; 38 (1): 31-34. DOI: 10.1038/jp.2017.150.
9. Люшнина Д. Г., Тетрашвили Н. К., Шубина Е., Зарецкая Н. В., Толмачева Е. Р., Свирепова К. А. и др. Лизосомные болезни накопления как одна из причин неиммунной водянки плода. Акушерство и гинекология. 2023; 12: 78-86. DOI: 10.18565/aig.2023.221. Lyushnina D. G., Tetruashvili N. K., Shubina E., Zaretskaya N. V., Tolmacheva E. R., Svirepova K. A., et al. Lysosomal accumulation diseases as one of the causes of nonimmune fetal dropsey. Akusherstvo i ginekologiya. 2023; 12: 78-86. DOI: 10.18565/aig.2023.221.
10. Кадырбердиева Ф. З., Шмаков Р. Г., Бокерия Е. Л. Неиммунная водянка плода: современные принципы диагностики и лечения. Акушерство и гинекология. 2019; 10: 28-34. DOI: 10.18565/aig.2019.10.28-34. Kadyrberdieva F. Z., Shmakov R. G., Bokeria E. L. Nonimmune fetal dropsey: modern principles of diagnosis and treatment. Akusherstvo i ginekologiya. 2019; 10: 28-34. DOI: 10.18565/aig.2019.10.28-34.
11. Kosinski P., Krajewski P., Wielgosz M., Jezela-Stanek A. Nonimmune Hydrops Fetalis-Prenatal Diagnosis, Genetic Investigation, Outcomes and Literature Review. *J Clin Med*. 2020; 9 (6): 1789. DOI: 10.3390/jcm9061789.

12. Makhmireh M. M., Shivashankar K., Araji S., Critchlow E., O'Brien B. M., Wodolawsky S., et al. RASopathies are the most common set of monogenic syndromes identified by exome sequencing for nonimmune hydrops fetalis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Med Genet A.* 2024; 194 (5): e63494. DOI: 10.1002/ajmg.a.63494.
13. Leon K. E., Khalid M. M., Flynn R. A., Fontaine K. A., Nguyen T. T., Kumar G. R., et al. Nuclear accumulation of host transcripts during Zika Virus Infection. *PLoS Pathog.* 2023; 19 (1): e1011070. DOI: 10.1371/journal.ppat.1011070.
14. Quinn A. M., Valcarcel B. N., Makhmireh M. M., Al-Kouatly H. B., Berger S. I. A systematic review of monogenic etiologies of nonimmune hydrops fetalis. *Genet Med.* 2021; 23 (1): 3-12. DOI: 10.1038/s41436-020-00967-0.
15. Chen Y., Jiang Y., Chen B., Qian Y., Liu J., Yang M., et al. Case Report: Whole Exome Sequencing Revealed Two Novel Mutations of PIEZO1 Implicated in Nonimmune Hydrops Fetalis. *Front Genet.* 2021; 12: 684555. DOI: 10.3389/fgene.2021.684555.
16. Ghosh L., Désir J., Haye D., Le Tanno P., Devillard F., Cogné B., et al. Perinatal presentations of non-immune hydrops fetalis due to recessive PIEZO1 disease: A challenging fetal diagnosis. *Clin Genet.* 2023; 103 (5): 560-565. DOI: 10.1111/cge.14274.
17. Smeland M. F., Brouillard P., Prescott T., Boon L. M., Hvingel B., Nordbakken C. V., et al. Biallelic ANGPT2 loss-of-function causes severe early-onset non-immune hydrops fetalis. *J Med Genet.* 2023; 60 (1): 57-64. DOI: 10.1136/jmedgenet-2021-108179.
18. Agarwal A., Saha S. C., Kaur A., Naganur S. Refractory supraventricular fetal tachycardia as a cause of non-immune hydrops: management conundrum. *BMJ Case Rep.* 2023; 16 (12): e255808. DOI: 10.1136/bcr-2023-255808.
19. Mardy A. H., Chetty S. P., Norton M. E., Sparks T. N. A system-based approach to the genetic etiologies of non-immune hydrops fetalis. *Prenat Diagn.* 2019; 39 (9): 732-750. DOI: 10.1002/pd.5479.
20. Yang J., Peng C. F., Qi Y., Rao X. Q., Guo F., Hou Y., et al. Noninvasive prenatal detection of hemoglobin Bart hydrops fetalis via maternal plasma dispensed with parental haplotyping using the semiconductor sequencing platform. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 222 (2): 185.e1-185.e17. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.07.044.
21. Al-Kouatly H. B., Felder L., Makhmireh M. M., Kass S. L., Vora N. L., Berghella V., et al. Lysosomal storage disease spectrum in nonimmune hydrops fetalis: a retrospective case control study. *Prenat Diagn.* 2020; 40 (6): 738-745. DOI: 10.1002/pd.5678.
22. Norton M. E., Chauhan S. P., Dashe J. S. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) clinical guideline No.7: nonimmune hydrops fetalis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 212 (2): 127-139. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.12.018.
23. Левиашвили Ж. Г., Савенкова Н. Д. Орфанное заболевание – FRASER синдром (ORPHA: 2052) у детей: характеристика фенотипа и генотипа. *Нефрология.* 2021; 25 (3): 28-35. DOI: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-28-35. Leviashvili J. G., Savenkova N. D. Orpha disease – FRASER syndrome (ORPHA: 2052) in children: phenotype and genotype characteristics. *Nefrologiya.* 2021; 25 (3): 28-35. DOI: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-28-35 (In Russ.)
24. Désilets V., De Bie I., Audibert F. No. 363-Investigation and Management of Non-immune Fetal Hydrops. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018; 40 (8): 1077-1090. DOI: 10.1016/j.jogc.2017.12.011.
25. Zhou X., Zhou J., Wei X., Yao R., Yang Y., Deng L., et al. Value of Exome Sequencing in Diagnosis and Management of Recurrent Non-immune Hydrops Fetalis: A Retrospective Analysis. *Front Genet.* 2021; 12: 616392. DOI: 10.3389/fgene.2021.616392.
26. Sudrié-Arnaud B., Marguet F., Patrier S., Martinovic J., Louillet F., Broux F., et al. Metabolic causes of nonimmune hydrops fetalis: A next-generation sequencing panel as a first-line investigation. *Clin Chim Acta.* 2018; 481: 1-8. DOI: 10.1016/j.cca.2018.02.023.
27. Avram C. M., Caughey A. B., Norton M. E., Sparks T. N. Cost-Effectiveness of Exome Sequencing versus Targeted Gene Panels for Prenatal Diagnosis of Fetal Effusions and Non-Immune Hydrops Fetalis. *Am J ObstetGynecol MFM.* 2022; 4 (6): 100724. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2022.100724.
28. Lin X. M., Li D. Z. Prenatal diagnosis of non-immune hydrops fetalis: whole-exome sequencing or whole-genome sequencing? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022; 60 (4): 585-586. DOI: 10.1002/uog.26063.
29. Prefumo F., Fichera A., Fratelli N., Sartori E. Fetal anemia: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin ObstetGynaecol.* 2019; 58: 2-14. DOI: 10.1016/j.bpbogyn.2019.01.001.
30. Dinicu A., Penalosa P., Crosland B. A., Steller J. Complete Resolution of Nonimmune Hydrops Fetalis Secondary to Maternal Syphilis Infection. *AJP Rep.* 2023; 13 (1): e21-e24. DOI: 10.1055/a-2028-7727.
31. Penon-Portmann M., Blair D. R., Harmatz P. Current and new therapies for mucopolysaccharidoses. *Pediatr Neonatol.* 2023; 64 Suppl. 1: S10-S17. DOI: 10.1016/j.pedneo.2022.10.001.
32. Hu H., Mosca R., Gomero E., van de Vlekkert D., Campos Y., Fremuth L. E., et al. AAV-mediated gene therapy for galactosialidosis: A long-term safety and efficacy study. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2021; 23: 644-658. DOI: 10.1016/j.omtm.2021.10.007.
33. Sileo F. G., Kulkarni A., Branescu I., Homfray T., Dempsey E., Mansour S., et al. Non-immune fetal hydrops: etiology and outcome according to gestational age at diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020; 56 (3): 416-421. DOI: 10.1002/uog.22019.
34. Reischer T., Muth B., Catic A., Monod C., Linder T., Göbl C., et al. Clinical Course and Outcome of Non-Immune Fetal Hydrops in Singleton Pregnancies. *J Clin Med.* 2022; 11 (3): 702. DOI: 10.3390/jcm11030702
35. Косовцова Н. В., Пospelova Я. Ю., Pavlichenko М. В., Markova Т. В., Osipova Л. Е., Федорова Н. А. Неиммунная водянка плода. Технологии внутриутробной коррекции. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2024; 24 (2): 97103. Kosovtsova N. V., Pospelova Ya. Yu., Pavlichenko M. V., Markova T. V., Osipova L. E., Fedorova N. A. Non-immune fetal hydrops. Technologies of intrauterine correction. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa.* 2024; 24 (2): 97103. DOI: 10.17116/rosakush20242402197. (In Russ.)

Сведения об авторах:

Саркисян Егине Альбертовна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; heghinesarg@gmail.com

Думова Светлана Владимировна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; s-dumova16@mail.ru

Шабельникова Екатерина Игоревна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; старший научный сотрудник отдела острой и хронической патологии уха, горла, носа, Обособленное структурное

Гинекология. Эндокринология

подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 125412, Москва, ул. Талдомская, 2; eishabelnikova@rambler.ru

Фадеева Анастасия Андреевна, клинический ординатор кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; anastasifade@gmail.com

Зизюкина Карина Сергеевна, студентка 4-го курса педиатрического факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; kzizyukina@mail.ru

Зяблова Ирина Юрьевна, студентка 6-го курса педиатрического факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; zyablovaaaa@xmail.ru

Хохлова Анастасия Павловна, студентка 6-го курса педиатрического факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; nas.hohlova@yandex.ru

Саватеева Ольга Ильинична, клинический ординатор кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; olgasawa00@gmail.com

Мушерова Диана Максимовна, студентка 5-го курса педиатрического факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; diana.muscherova@gmail.com

Журавлева Ирина Витальевна, клинический ординатор кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ira.sindyankina@mail.ru

Information about the authors:

Heghine A. Sarkisyan, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Academician V. A. Tabolin Department of Hospital Paediatrics,

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; heghinesarg@gmail.com

Svetlana V. Dumova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Academician V. A. Tabolin Department of Hospital Paediatrics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; s-dumova16@mail.ru

Ekaterina I. Shabelnikova, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Academician V. A. Tabolin Department of Hospital Paediatrics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; Senior Researcher at the Department of Acute and Chronic Pathology of the Ear, Throat, Nose, Separate structural unit Academician Yu. E. Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russia; eishabelnikova@rambler.ru

Anastasia A. Fadueva, Clinical resident of the Academician V. A. Tabolin Department of Hospital Paediatrics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; anastasifade@gmail.com

Karina S. Zizyukina, student of Paediatric faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; kzizyukina@mail.ru

Irina Yu. Zyablova, student of Paediatric faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; zyablovaaaa@xmail.ru

Anastasia P. Khokhlova, student of Paediatric faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; nas.hohlova@yandex.ru

Olga I. Savateeva, Clinical resident of the Academician V. A. Tabolin Department of Hospital Paediatrics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; olgasawa00@gmail.com

Diana M. Muscherova, student of Paediatric faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; diana.muscherova@gmail.com

Irina V. Zhuravleva, Clinical resident of the Academician V. A. Tabolin Department of Hospital Paediatrics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; ira.sindyankina@mail.ru

Поступила/Received 08.05.2024

Поступила после рецензирования/Revised 03.06.2024

Принята в печать/Accepted 12.06.2024