

Лечащий Врач

Lechaschi Vrach

Медицинский научно-практический журнал

ТОМ 29 № 4 2026



ПЕДИАТРИЯ

• Холестатические заболевания печени • Болезнь Ниманна — Пика • Дефицит лизосомной кислой липазы • Неонатальная гипераммониемия • Повреждения почек при вирусных диареях • Роль трансферриновых рецепторов в преодолении гематоэнцефалического барьера лекарственными препаратами • Качество жизни детей с паллиативным статусом • Профилактика гепатотоксичности при лечении острых лимфобластных лейкозов • Жировая болезнь печени • Неврологические осложнения кори

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

• Рекомбинантный фактор некроза опухолей — тимозин- $\alpha 1$ в сочетании с полихимиотерапией • Лечение остеопороза • Влияние дефицита железа на иммунный ответ • Профилактика билиарной патологии на фоне терапии агонистами глюкагоноподобного пептида-1

Актуальная тема

• Оценка онкопротективных свойств низкомолекулярного хитозана • Прогностическое значение депрессивных нарушений у больных ишемическим инсультом • Экстрапульмонарные формы туберкулеза у беременных

Издается с 1998 года

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных

Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

ISSN 1560 5175



9 771560 517000



Подписные индексы:

Каталог ФГУП «Почта России» П1642

Лечащий Врач¹⁶⁺

Medical Journal

Научно-практический журнал «Лечащий Врач» — профессиональное медицинское издание, в котором публикуются научно-практические статьи ведущих специалистов России и стран СНГ. Цель журнала как центра общения ученых из бывших советских республик: информировать профессиональное сообщество — практикующих врачей, медицинских работников, студентов медицинских ВУЗов и руководителей медицинских учреждений — о достижениях медицинской науки на территориях, входивших в состав бывшего СССР, способствовать формированию новых перспективных исследований, образованию и становлению научных работников и практикующих специалистов как в России, так и в странах СНГ.

Издается с 1998 года

ТОМ 29 № 4 2026

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА Денис Самсонов
ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР Анатолий Анатольевич Стремоухов,
д. м. н., профессор
ШЕФ-РЕДАКТОР Елена Ольгертовна Гируцкая, Lvrach@osp.ru
ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР Марина Чиркова
НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР Ирина Ковалёва
КОРРЕКТОР Наталья Данилова
КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА Татьяна Кыртикова
ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ Галина Блохина

Телефон: (495) 725-4780, (499) 703-1854

E-mail: pract@osp.ru

<https://journal.lvrach.ru/>

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Издательство «Открытые Системы»

Адрес редакции и издателя: 127254, город Москва,

пр-д Добролюбова, д. 3, стрен. 3, комн. 13

Почтовый адрес: Россия, 123056, Москва, а/я 82

© ООО «Издательство «Открытые системы»», Оригинал-макет, 2026

Все права защищены.

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 05.06.2015.

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-62007

ISSN печатной версии — 1560 5175

ISSN электронной версии — 2687 1181

Дата выхода в свет — 15.04.2026 г.

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК

Журнал входит в «Белый список» научных журналов, 2-й уровень.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

Подписные индексы:

Каталог «Подписные издания», официальный каталог Почты России — П1642

РЕКЛАМА

Светлана Иванова, тел.: (499) 703-18-54 (доб. 341), lana@osp.ru

МАРКЕТИНГ

Полина Коротун, marketing@osp.ru

Отпечатано на полиграфическом комбинате «Офсет» АО «Альянс «Югполиграфиздат» 400001 г. Волгоград, ул. КИМ, 6. Сайт: www.ayri.ru. Заказ 744.

Журнал выходит 12 раз в год.

Тираж 30 000 экземпляров.

Цена свободная.

Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру и сокращение текстов.

Редакция несет ответственность за размещение рекламных материалов

в пределах, установленных рекламной политикой журнала «Лечащий врач».

Редакция предпринимает все установленные законом меры для публикации

правомерной и корректной рекламы.

Воспроизведение статей журнала «Лечащий врач» допускается в соответствии

с условиями лицензии Creative Commons BY-NC-ND 4.0.



ПРЕЗИДЕНТ Михаил Борисов
ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР Галина Герасина
КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР Татьяна Филина



Has been published since 1998

VOL. 29 № 4 2026

HEAD OF PROJECT Denis Samsonov
CHIEF EDITOR Anatoly Anatolyevich Stremoukhov,
Dr. of Sci (Med), Professor
EDITOR IN CHIEF Elena Girutskaya, Lvrach@osp.ru
EXECUTIVE EDITOR Marina Chirkova
SCIENTIFIC EDITOR Irina Kovaleva
CORRECTOR Nataliya Danilova
LAYOUT AND GRAPHICS Tatyana Kyrtikova
PRODUCTION DEPARTMENT Galina Blokhina

Tel.: +7 (495) 725-4780, (499) 703-1854

E-mail: pract@osp.ru

<https://journal.lvrach.ru/>

FOUNDER AND PUBLISHER

Open Systems Publishing House LLC

Address of the founder and editorial office: 3, of. 13, Dobrolyubovapr-d, Build. 3
Moscow, 127254, Russia

Correspondence address: Russia, 123056, Moscow, PO Box 82

© 2026 The original layout. Open Systems Publishing House LLC

All rights reserved.

The journal was registered with Roskomnadzor on 06/05/2015.

Certificate of Registration of Print Media № ФС77-62007

ISSN (print) — 1560 5175

ISSN (online) — 2687 1181

Release date — 15.04.2026

The journal included in the List of Peer-reviewed Scientific Journals recommended
the Higher Certification Committee

The journal is included in the "White List" of scientific journals, Level 2.

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science
Citation Index (RSCI), has an impact factor.

Subscription indices:

Catalog «Subscription editions», the official catalog of the Russian Post — П1642

DEPARTMENT OF ADVERTISING

Svetlana Ivanova, Tel.: (499) 703-18-54 (ext. 341), lana@osp.ru

MARKETING

Polina Korotun, marketing@osp.ru

Printed at the Offset printing plant, Alliance Yugpolygrafizdat JSC 6 KIM str., Volgograd,
400001, Russia. Website: www.ayri.ru. The order No 744.

The journal is published 12 times a year.

Circulation 30,000 copies.

Price: Not fixed

The editors reserve the right to proofreading, editing and shortening of texts.

The editorial board is responsible for the placement of advertising materials

within the limits established by the advertising policy of the journal «Lechaschi Vrach».

The editorial board takes all measures established by law to publish legitimate

and correct advertising.

Reproduction of articles from the Lechaschi Vrach journal is permitted under the

terms of the Creative Commons BY-NC-ND 4.0 license.

PRESIDENT Michail Borisov

DIRECTOR GENERAL Galina Gerasina

COMMERCIAL DIRECTOR Tatyana Filina



Редакционный совет

РОССИЯ

М. Б. Анциферов, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия)

О. И. Аполихин, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Федерального государственного бюджетного учреждения Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н. А. Лопаткина (Москва, Россия)

В. А. Ахмедов, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Омск, Россия)

Д. Р. Ахмедов, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней имени академика Г. П. Руднева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Махачкала, Россия)

Е. Б. Башнина, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии имени академика В. Г. Баранова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия)

С. В. Бельмер, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии № 2 Педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальной исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Т. А. Бокова, д.м.н., доцент, руководитель отделения педиатрии, заведующая кафедрой детских болезней ФВУ Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Н. В. Болотова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой протопедики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации (Саратов, Россия)

Н. И. Брико, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, академик Международной академии информатизации, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Ю. Я. Венгеров, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

А. Л. Вёрткин, д.м.н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Г. В. Волигина, д.м.н., профессор кафедры нефрологии ФДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Ю. А. Галлямова, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии терапевтического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Н. А. Гелпе, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

И. В. Друк, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Омск, Россия)

М. И. Дубровская, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии имени академика В. А. Таболина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальной исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Т. М. Желтикова, д.б.н., заведующая лабораторией экологической биотехнологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова (Москва, Россия)

Н. В. Зильберберг, д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе Государственного бюджетного учреждения Свердловской области Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии (Екатеринбург, Россия)

И. В. Зорин, д.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Оренбург, Россия)

С. Н. Зоркин, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии и урологии-андрологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий урологическим отделением с группами репродуктологии и трансплантации, главный научный сотрудник Федерального государственного автономного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

С. Ю. Калинин, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии факультета повышения квалификации медицинских работников Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)

А. В. Караулов, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической иммунологии и алергологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Г. Н. Кареткина, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Е. П. Карпова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детской оториноларингологии имени профессора Б. В. Шеврыгина Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Е. А. Климова, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Н. Г. Колосова, к.м.н., доцент кафедры детских болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

П. В. Кохир, д.м.н., заведующий лабораторией иммунозависимых дерматозов Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Е. И. Краснова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Новосибирск, Россия)

В. Н. Кузьмин, д.м.н., профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

М. Л. Кукушкин, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией фундаментальных и прикладных проблем боли Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии (Москва, Россия)

О. С. Левин, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

О. М. Лесняк, д.м.н., профессор кафедры семейной медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия)

М. А. Ливзан, член-корреспондент Российской академии наук, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии с курсом профессиональных болезней, ректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Омск, Россия)

И. В. Маев, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой протопедики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Г. А. Мельниченко, д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

А. А. Мамедов, д.м.н., профессор кафедры стоматологии детского возраста Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Д. Ш. Мачарадзе, д.м.н., профессор кафедры алергологии и клинической иммунологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский университет дружбы народов (Москва, Россия)

С. Н. Мехтиев, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия)

О. Н. Мишушкин, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессиона-

нального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)

А. М. Мкртумян, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Т. Е. Морозова, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней института клинической медицины, заведующая кафедрой общей врачебной практики института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Ч. Н. Мустафин, к.м.н., доцент кафедры радиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Ю. Г. Мукина, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии имени акад. В. А. Таболина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Л. С. Намазова-Баранова, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, главный научный сотрудник, руководитель Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Центральной клинической больницы Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, заведующая кафедрой факультетской педиатрии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Е. А. Насонов, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой, заведующий кафедрой ревматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

С. В. Неогода, д.м.н., профессор, проректор по развитию регионального здравоохранения и клинической работе, заведующий кафедрой внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия)

Г. И. Нечаева, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Омск, Россия)

Г. А. Новик, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии имени профессора И. М. Воронцова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия)

С. И. Овчаренко, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

А. Ю. Овчинников, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

В. Н. Прилепская, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

В. А. Ревякина, д.м.н., профессор, заведующая отделением алергологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи (Москва, Россия)

Г. Е. Ройтберг, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, общей врачебной практики и ядерной медицины ФДПО ИОПР РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Президент клиники АО «Медицина», Заслуженный врач Российской Федерации

Е. Б. Рудакова, д.м.н., профессор кафедры Федерального государственного бюджетного учреждения Государственный научный центр Российской Федерации Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства России (Москва, Россия), научный консультант отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области Московский областной перинатальный центр (Балашиха, Россия)

В. М. Свистушкин, д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

А. И. Синопальников, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

А. С. Скотников, к.м.н., доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

В. В. Смирнов, д.м.н., профессор кафедры педиатрии имени академика М. Я. Студеникина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет

имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

В. М. Студеникин, д.м.н., профессор, академик Российской академии естествознания и Международной академии естествознания, невролог Общества с ограниченной ответственностью Научно-практический специализированный медицинский центр «Дрим Клиник» (Москва, Россия)

Ю. Л. Солдатский, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделением оториноларингологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия)

Д. С. Суханов, д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия)

Л. Г. Турбина, д.м.н., профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Н. В. Торопцова, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией остеопороза отдела метаболических заболеваний костей и суставов с Центром профилактики остеопороза Минздрава России на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой (Москва, Россия)

Е. Г. Филатова, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Н. В. Чичасова, д.м.н., профессор кафедры ревматологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой (Москва, Россия)

А. Г. Чучалин, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

М. Н. Шаров, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней стоматологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

М. Н. Шатохин, д.м.н., заместитель декана хирургического факультета, профессор кафедры эндоскопической урологии, уролог высшей квалификационной категории Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

В. Ю. Шило, к.м.н., доцент кафедры нефрологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Л. Д. Школьник, д.м.н., профессор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

П. Л. Щербakov, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель генерального директора по лечебной работе Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства России (Москва, Россия)

А. А. Щеплягина, д.м.н., профессор кафедры педиатрии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского

П. А. Щеплев, д.м.н., профессор кафедры урологии факультета повышения квалификации медицинских работников Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский университет дружбы народов (Москва, Россия), главный уролог Московской области

ЗАРУБЕЖНЫЕ СТРАНЫ

З. Ш. Ашуров, д.м.н., профессор, директор Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр наркологии наркологии Республики Узбекистан, президент Ассоциации психиатров Узбекистана, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии Ташкентской медицинской академии, главный нарколог Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)

В. З. Жалалова, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Бухарского государственного медицинского института (Ташкент, Узбекистан)

Ч. Р. Рагимов, д.м.н., профессор, президент Азербайджанского общества хирургов полости рта и челюстно-лицевой области, Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)

А. Ш. Иноятов, д.м.н., профессор, министр здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)

Н. Фаткулина, д.м.н., профессор, директор института наук здоровья медицинского факультета Вильнюсского университета (Вильнюс, Литва)

В. Фейгина, д.м.н., доцент кафедры педиатрии Ратгерского университета, Медицинская школа Роберта Вуда Джонсона, член Международной ассоциации детской нефрологии, Американского общества нефрологии (Чикаго, США)

Editorial board

RUSSIA

M. B. Antsiferov, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Chief Physician of the Endocrinological Dispensary DZM (Moscow, Russia)

O. I. Apolikhin, Dr. of Sci. (Med), Prof., Corresponding Member of RAS, Director of the N. A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology (Moscow, Russia)

V. A. Akhmedov, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

D. R. Akhmedov, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases named after Academician G. P. Rudnev, Dagestan State Medical University (Makhachkala, Russia)

E. B. Bashnina, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Endocrinology named after Academician V. G. Baranov, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia)

S. V. Belmer, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Hospital Pediatrics No. 2 of the Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

T. A. Bokova, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Pediatrics Department, Head of the Department of Pediatric Diseases, Faculty of Advanced Training for Doctors, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)

N. V. Bolotova, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases, Pediatric Endocrinology and Diabetology, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov, Russia)

N. I. Briko, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Yu. Ya. Vengerov, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

A. L. Vertkin, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

G. V. Volgina, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Nephrology of the Faculty of Additional Professional Education, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Yu. A. Gallyamova, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Faculty of Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

N. A. Geppe, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Childhood Diseases, Faculty of Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

I. V. Druk, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

M. I. Dubrovskaya, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Hospital Pediatrics. acad. V. A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

T. M. Zheltikova, Dr. of Sci (Biol), Head of the Laboratory of Environmental Biotechnology, Research Institute of Vaccines and Serums named after I. I. Mechnikov (Moscow, Russia)

N. V. Zilberberg, Dr. of Sci. (Med), Prof., Deputy Director for Research, Ural Research Institute for Dermatovenereology and Immunopathology (Ekaterinburg, Russia)

I. V. Zorin, Dr. of Sci. (Med), Prof., Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)

S. N. Zorkin, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology, Head of the Urology Department with Re-

productology and Transplantation Groups, Chief Researcher, National Medical Research Center for Children's Health (Moscow, Russia)

S. Yu. Kalinchenko, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Endocrinology, Faculty of Advanced Training of Medical Workers, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

A. V. Karaulov, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

G. N. Karetkina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

E. P. Karpova, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after prof. B. V. Shevrygin, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

E. A. Klimova, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

N. G. Kolosova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Childhood Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

P. V. Kolkhir, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Laboratory of Immuno-Dependent Dermatoses, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

E. I. Krasnova, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)

V. N. Kluzmin, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Reproductive Medicine and Surgery, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

M. L. Kukushkin, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Laboratory for Fundamental and Applied Pain Problems, Institute of General Pathology and Pathophysiology (Moscow, Russia)

O. S. Levin, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Neurology with the Course of Reflexology and Manual Therapy of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

O. M. Lesnyak, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Family Medicine, Mechnikov State Medical Academy University (St. Petersburg, Russia)

M. A. Livzan, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Faculty Therapy with a Course of Occupational Diseases, Rector at the Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

I. V. Maev, Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

E. Yu. Maichuk, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Hospital Therapy No. 1, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

G. A. Melnichenko, Dr. of Sci. (Med), Prof., Deputy Director for Research, The National Medical Research Center for Endocrinology (Moscow, Russia)

A. A. Mamedov, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Pediatric Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

D. Sh. Macharadze, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Allergology and Clinical Immunology, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

S. N. Mekhtiev, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Hospital Therapy, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (St. Petersburg, Russia)

O. N. Minushkin, Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Therapy and Gastroenterology, Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia)

A. M. Mkrtumyan, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Endocrinology and Diabetology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

T. E. Morozova, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases of the Institute

of Clinical Medicine, Head of the Department of General Medical Practice Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Ch. N. Mustafin, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Radiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Yu. G. Mukhina, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Hospital Pediatrics. ac. V. A. Tabolina, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

L. S. Namazova-Baranova, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Head of the Research Institute of Pediatrics and Child Health Protection of the Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Head of the Department of Faculty Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Chief Freelance Pediatric Specialist in Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

E. L. Nasonov, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, scientific director of the Research Institute V. A. Nasonova, Head of the Department of Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

S. V. Nedogoda, Dr. of Sci. (Med), Prof., Vice-rector for the development of regional health care and clinical work, head of the Department of Internal Medicine of the Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

G. I. Nechaeva, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Faculty of Continuing Professional Education, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

G. A. Novik, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Pediatrics named after prof. I. M. Vorontsov, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University (St. Petersburg, Russia)

S. I. Ovcharenko, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Faculty Therapy No. 1, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

A. Yu. Ovchinnikov, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Otorhinolaryngology at the A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

V. N. Prilepskaya, Dr. of Sci. (Med), Prof., Deputy Director for Research Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia)

V. A. Revyakina, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Allergology at the Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety (Moscow, Russia)

G. E. Roytberg, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, MD, PhD, the Head of the Department of Therapy, General Practice and Nuclear Medicine at Pirogov Russian National Research Medical University, President of JSC "Medicina", The Honoured Physician of the RF, Winner of the Prize of the Government of the Russian Federation in the field of education

E. B. Rudakova, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the State Scientific Center Federal Medical Biophysical Center named after A. I. Burnazyan of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia), scientific consultant of the Department of Assisted Reproductive Technologies MO Moscow Regional Perinatal Center (Moscow, Russia)

V. M. Svistushkin, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

A. I. Sinopalnikov, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Pulmonology at the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

A. S. Skotnikov, C. M. Sc., Associate Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

V. V. Smirnov, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Pediatrics named after Academician M. Ya. Studenikin, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

V. M. Studenikin, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Natural Sciences and the International Academy of Natu-

ral Sciences, neurologist of the Limited Liability Company Scientific and Practical Specialized Medical Center "Dream Clinic" (Moscow, Russia)

Yu. L. Soldatsky, D. M. Sc., Prof. of the Department of Otorhinolaryngology, Pirogov Russian National Research Medical University, Head of the Department of Otorhinolaryngology, The Morozov Children's hospital (Moscow, Russia)

L. G. Turbina, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Neurology, Faculty of Advanced Training for Doctors, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)

N. V. Toroptsova, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Laboratory of Osteoporosis of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints with the Center for the Prevention of Osteoporosis of the Ministry of Health of Russia on the basis of V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia)

E. G. Filatova, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Nervous Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

N. V. Chichasova, Dr. of Sci. (Med), Professor at the Department of Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

A. G. Chuchalin, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

D. S. Sukhanov, Dr. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Propædeutics of Internal Medicine, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University (St. Petersburg, Russia)

M. N. Sharov, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Nervous Diseases, Faculty of Dentistry, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

M. N. Shatokhin, Dr. of Sci. (Med), Deputy Dean of the Faculty of Surgery, Professor of the Department of Endoscopic Urology, urologist of the highest qualification category of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

V. Yu. Shilo, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nephrology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

L. D. Shkolnik, Dr. of Sci. (Med), Prof., A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

P. L. Scherbakov, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Propædeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Deputy General Director for Clinical Work SRI PCM Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

L. A. Scheplyagina, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Pediatrics at the Faculty of Advanced Training for Doctors of the M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)

P. A. Scheplev, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Urology at Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia), Chief Urologist of the Moscow Region

FOREIGN COUNTRIES

Z. Sh. Ashurov, Dr. of Sci. (Med), Prof., Director of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Narcology of the Republic of Uzbekistan, President of the Association of Psychiatrists of Uzbekistan, Head of the Department of Psychiatry and Narcology of the Tashkent Medical Academy, Chief Narcologist of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)

V. Z. Jalalova, the docent of Pharmacology and Clinical Pharmacology Department in the Bukhara State Medical Institute (Tashkent, Uzbekistan)

Ch. R. Ragimov, Dr. of Sci. (Med), Prof., President of the Azerbaijan Society of Oral and Maxillofacial Surgeons, Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)

A. Sh. Inoyatov, Dr. of Sci. (Med), Prof., Minister of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)

N. Fatkulina, Dr. of Sci. (Med), Director of Institute of Health Sciences Medical Faculty of Vilnius University (Vilnius, Lithuania)

V. Feygina, Dr. of Sci. (Med), Associate Professor, Department of Pediatrics, Rutgers University, Robert Wood Johnson School of Medicine, Member of the International Association of Pediatric (Chicago, USA)

Лечащий Врач

ТОМ 29 № 4 2026

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Педиатрия

Pediatry



- 10 Холестатические заболевания печени у детей: опыт применения селективного ингибитора транспортера желчных кислот (IBAT)/ М. Ю. Кириллова, Е. В. Шилова, Т. В. Габрусская, Н. Б. Уланова, Н. Л. Волкова, С. Г. Килина
- 10 Cholestatic liver diseases in children: experience with the use of a selective inhibitor of the bile acid transporter (IBAT)/ M. Yu. Kirillova, E. V. Shilova, T. V. Gabrusskaya, N. B. Ulanova, N. L. Volkova, S. G. Kilina
- 17 Особенности поражения печени при болезни Ниманна — Пика типов А, А/В и В (дефицит кислой сфингомиелиназы)/ Г. Б. Мовсисян, Т. А. Бокова
- 17 Features of liver damage in Niemann — Pick disease type A, A/B and B (deficiency of acidic sphingomyelinase)/ G. B. Movsisyan, T. A. Bokova
- 26 Дефицит лизосомной кислой липазы у детей: динамика клинико-лабораторных показателей на фоне фермент-заместительной терапии/ Т. А. Бокова, А. С. Бевз, О. А. Бокова
- 26 Lysosomal acid lipase deficiency in children: dynamics of clinical and laboratory parameters on the background of enzyme replacement therapy/ T. A. Bokova, A. S. Bevz, O. A. Bokova
- 34 Неонатальная гипераммониемия: эволюция взглядов на патогенез, диагностику и лечение/ М. Н. Шакая, И. И. Бочарова, Т. А. Бокова
- 34 Neonatal hyperammonemia: the evolution of views on pathogenesis, diagnosis and treatment/ M. N. Shakaya, I. I. Bocharova, T. A. Bokova
- 42 Этиологическая гетерогенность острого повреждения почек при вирусных диареях у детей раннего возраста: значение неинвазивных биомаркеров (NGAL, KIM-1, L-FABP, IL-1)/ П. Ю. Савинкова, Н. Ю. Пшеничная, С. Н. Тучкова, Л. Н. Мазанкова
- 42 Etiologic heterogeneity of acute kidney injury in viral diarrhea in infants: the role of noninvasive biomarkers (NGAL, KIM-1, L-FABP, IL-1)/ P. Yu. Savinkova, N. Yu. Pshenichnaya, S. N. Tuchkova, L. N. Mazankova
- 50 Роль трансферриновых рецепторов в преодолении гематоэнцефалического барьера лекарственными препаратами при лечении мукополисахаридоза/ Л. И. Минайчева, Г. Н. Сеитова, Е. А. Шатохина
- 50 The role of transferrin receptors in crossing the blood-brain barrier in the treatment of mucopolysaccharidosis/ L. I. Minaycheva, G. N. Seitova, E. A. Shatokhina
- 55 Персонализированный подход к повышению качества жизни у детей с паллиативным статусом/ А. А. Истин, И. А. Бавыкина, В. С. Леднева
- 55 A personalized approach to improving the quality of life in children with palliative status/ A. A. Istina, I. A. Bavykina, V. S. Ledneva
- 62 Возможности профилактики гепатотоксичности при лечении острых лимфобластных лейкозов у детей/ Ю. П. Съемщикова, Т. А. Бокова, О. П. Толмачева, Ю. А. Козлов, С. Ю. Умнова, Т. В. Барзунова
- 62 Possibilities of hepatotoxicity prevention in the treatment of acute lymphoblastic leukemias in children/ Ju. P. Semshchikova, T. A. Bokova, O. P. Tolmacheva, Yu. A. Kozlov, S. Yu. Umnova, T. V. Barzunova

	68 Жировая болезнь печени у детей: современные парадигмы/ А. А. Бевз, Т. А. Бокова
	68 Fatty liver disease in children: modern paradigms/ A. S. Bevz, T. A. Bokova
	75 Неврологические осложнения кори: клинический случай коревого менингита/ Г. С. Карпович, И. В. Куимова, С. С. Андреев
	75 Neurological complications of measles: a case of measles meningitis/ G. S. Karpovich, I. V. Kuimova, S. S. Andreev
Внутренние болезни	80 Рекомбинантный фактор некроза опухолей — тимозин-α1 в сочетании с полихимиотерапией у больного раком поджелудочной железы (наблюдение из практики)/ А. М. Бен Аммар, В. Т. Заркуа, С. В. Умарова, Е. Э. Спирочкина
Internal diseases	80 Recombinant tumor necrosis factor — thymosin-α1 in combination with polychemotherapy in a patient with pancreatic cancer (case report)/ A. M. Ben Ammar, V. T. Zarkua, S. V. Umarova, E. E. Spirochkina
	86 Моноклональное антитело к RANKL деносумаб в лечении остеопороза/ О. М. Лесняк
	86 Denosumab, a RANKL monoclonal antibody, in the treatment of osteoporosis/ O. M. Lesnyak
	94 Влияние дефицита железа на иммунный ответ у пациентов с врожденными дефектами иммунитета: обзор современных данных/ А. В. Дайхес, И. А. Корсунский, Л. А. Федорова, А. А. Корсунский
	94 The impact of iron deficiency on immune response in patients with inborn errors of immunity: a review of current evidence/ A. V. Daykhes, I. A. Korsunskiy, L. A. Fedorova, A. A. Korsunskiy
	101 Профилактика билиарной патологии на фоне терапии агонистами глюкагоноподобного пептида-1/ Е. А. Лялюкова
	101 The impact of iron deficiency on immune response in patients with inborn errors of immunity: a review of current evidence/ E. A. Ljaljukova
Актуальная тема	110 Экспериментальная оценка онкопротективных свойств низкомолекулярного хитозана и его влияния на цитостатическую и радиационную миелосупрессию/ А. В. Троицкий, Т. Н. Быстрова, К. А. Рожкова, Н. Н. Мамонтова
Topical theme	110 Experimental assessment of the oncoprotective properties of low-molecular chitosan and its effects on cytostatic and radiation myelosuppression/ A. V. Troitskii, T. N. Bystrova, K. A. Rozhkova, N. N. Mamontova
	116 Прогностическое значение депрессивных нарушений в формировании степени восстановления способности к самообслуживанию у больных ишемическим инсультом/ О. Н. Бахарева, Д. В. Ганзя, С. А. Бахарев
	116 Prognostic value of depression in patients with ischemic stroke/ O. N. Bakhareva, D. V. Ganzya, S. A. Bakharev
	123 Особенности течения экстрапульмонарной формы туберкулеза у беременных (клинический случай)/ Г. В. Каменских, О. А. Шаповалова, Е. И. Ткаченко, Е. В. Проценко, Л. Г. Дряева
	123 Features of the course of extrapulmonary tuberculosis in pregnant women (clinical case)/ G. V. Kamenskikh, O. A. Shapovalova, E. I. Tkachenko, E. V. Protsenko, L. G. Dryaeva

ПРИГЛАШЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА



Татьяна Алексеевна БОКОВА, — д.м.н.,
доцент, заведующая кафедрой детских
болезней ФУВ, руководитель отделения
педиатрии Государственного бюджетного
учреждения здравоохранения Московской
области «Московский областной научно-
исследовательский клинический институт
имени М. Ф. Владимирского»

Поражения печени у детей, хронические метаболически ассоциированные нарушения, возникающие при ряде заболеваний, — основные темы этого выпуска. Актуальность, разнообразие клиники и этиологии, сложность дифференциальной диагностики этих состояний требуют от врачей сравнительного анализа и междисциплинарного подхода. Кроме того, хочется повысить

осведомленность практикующих врачей о группе орфанных заболеваний с поражением гепатобилиарной системы. Задача этого выпуска — осветить актуальные вопросы диагностики и ведения пациентов, современные возможности патогенетической терапии, тонкости реабилитации, но главное — объединение опыта знаний специалистов различных медицинских специальностей на благо наших пациентов.



**ПОДПИСЫВАЙТЕСЬ,
КОЛЛЕГИ!**

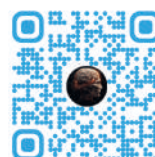
С нами уже более 50 000 врачей различных специальностей. Присоединяйтесь к нашему сообществу профессионалов и оставайтесь на шаг впереди.



Lvrach |
телеграм-канал
для врачей



**Ag: Актуальная
гинекология |**
телеграм-канал
для гинекологов



MindCraft |
телеграм-канал
для психиатров
и неврологов

ИНТЕРЕСНОЕ ОБ ИЗВЕСТНОМ



Новое в лечении

В 2022 году в мире зарегистрировали 20 млн новых случаев онкозаболеваний. Вместе с тем все больше форм онкологических заболеваний удается контролировать, превращая их в состояние, с которым пациент может жить много лет. Помогают в этом прорывные научные технологии. О них шла речь на научно-просветительском мероприятии «Азбука здоровья» компании «АстраЗенека». Это, в частности, клеточная терапия CAR-T, при которой иммунные клетки пациента модифицируют для лучшего распознавания и уничтожения опухолевых клеток. Такие клетки сохраняются в организме человека и способны активно действовать при рецидиве заболевания. Главное достоинство терапии — ее высокая эффективность: у некоторых групп пациентов частота ремиссии увеличивается в десять раз, а риск неблагоприятного исхода снижается более чем на 70%. CAR-T позволяет добиваться ответа на лечение даже при резистентности к химиолучевой терапии и таргетным препаратам. Медицинская наука предложила еще один тип лечения

онкозаболеваний — таргетную терапию. Она избирательно поражает опухолевые клетки, выявляя их по мишеням — молекулярным изменениям и белкам-маркерам на поверхности или внутри клеток. Один из новых классов таргетной терапии — конъюгаты моноклональных антител с химиотерапевтическими препаратами. Они применяются при раке молочной железы, отдельных подтипах рака легкого, мочевого пузыря, желудка и опухолях с другими специфическими маркерами, например TROP-2. Подбор таких препаратов требует предварительного молекулярного тестирования опухоли валидированными методами.



Надежная защита

Ежедневно нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) принимают свыше 30 млн человек в мире, около 40% из них — пациенты старше 60 лет. Спрос на данную группу препаратов остается неизменно высоким, что связано с их эффективностью в купировании боли. Одновременно с этим доступность НПВП может провоцировать их бесконтрольное использование, что

влечет серьезные последствия прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта — НПВП-гастропатию. Она может протекать с разной степенью тяжести: от практически бессимптомных форм до жизнеугрожающих желудочно-кишечных кровотечений. Это делает вопросы гастропротекции, в том числе с использованием ингибиторов протонной помпы (ИПП), а также информирование пациентов о важности этого этапа терапии особенно актуальными.

Достаточных доказательств, указывающих на преимущества одних ИПП перед другими в контексте профилактики НПВП-гастропатий, в настоящее время нет. Это позволяет рассматривать появившийся одним из первых в клинической практике омепразол, хорошо известный и специалистам, и пациентам. В большинстве клинических рекомендаций по профилактике НПВП-гастропатий в качестве ИПП представлен омепразол. Наличие наиболее объемной среди всех ИПП доказательной базы делает омепразол препаратом выбора. Этому также способствуют доступность препарата и доверие к нему как со стороны врачей, так и со стороны пациентов.

Холестатические заболевания печени у детей: опыт применения селективного ингибитора транспортера желчных кислот (IBAT)

М. Ю. Кириллова¹ ✉

Е. В. Шилова²

Т. В. Габруская³

Н. Б. Уланова⁴

Н. Л. Волкова⁵

С. Г. Килина⁶

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия, tipikinamy@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0007-9018-8527>

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия, komarova_lena@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2487-0783>

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия, tatyaganagabrusskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7931-2263>

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия, natulan@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1262-4681>

⁵ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия, volkovanatalia.dr@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0282-0953>

⁶ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия, sofiakilina-ivanova@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-3562-6412>

Резюме

Введение. Холестатические заболевания печени являются актуальной проблемой современной гастроэнтерологии детского возраста, поскольку оказывают существенное влияние на качество жизни не только детей, но и семьи в целом, часто приводят к инвалидизации, высокой летальности, а также являются одним из основных показаний к трансплантации печени. В педиатрической практике различные заболевания печени могут проявляться холестазом, который представляет собой патологический процесс, характеризующийся нарушением синтеза или оттока желчи, что приводит к накоплению ее компонентов (желчных кислот, билирубина, холестерина) в организме и прогрессирующему повреждению печеночной ткани. Данное патологическое состояние может быть обусловлено анатомическими обструкциями, аномалиями развития структур билиарной системы, инфекциями различной этиологии, метаболическими заболеваниями или генетически детерминированными дефектами ферментных и транспортных систем, приводящими к нарушению процессов синтеза и экскреции желчных кислот, а также повреждению гепатоцитов и эпителиальных клеток желчных протоков.

Цель работы. Рассказать на клиническом примере об одной из редких генетических патологий — прогрессирующем семейном внутрипеченочном холестазе 3-го типа. Это аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное дефектами гена *ABCB4*, кодирующего транспортный белок MDR3, ответственный за секрецию фосфолипидов в желчь. Заболевание манифестирует в раннем детском возрасте и характеризуется прогрессирующим холестазом, интенсивным кожным зудом, задержкой физического развития и высоким риском формирования цирроза печени. Диагностика прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза 3-го типа представляет значительные трудности ввиду отсутствия патогномичных клинических признаков и требует применения молекулярно-генетических методов верификации.

Заключение. В статье представлен клинический случай прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза 3-го типа у девочки, диагностированного в возрасте 1 года 6 месяцев, с подтвержденной гомозиготной мутацией с.2534G>T в гене *ABCB4*. Впервые в отечественной практике описан опыт применения одевиксбата, селективного ингибитора кишечного транспортера желчных кислот, у данной категории пациентов.

Ключевые слова: холестатические заболевания печени, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 3-го типа, одевиксбат, ингибитор кишечного транспортера желчных кислот, холестатический зуд, желчные кислоты

Для цитирования: Кириллова М. Ю., Шилова Е. В., Габрусская Т. В., Уланова Н. Б., Волкова Н. Л., Килина С. Г. Холестатические заболевания печени у детей: опыт применения селективного ингибитора транспортера желчных кислот (IBAT). Лечащий Врач. 2026; 4 (29): 10-16. <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.001>

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

Cholestatic liver diseases in children: experience with the use of a selective inhibitor of the bile acid transporter (IBAT)

Maria Yu. Kirillova¹ ✉

Elena V. Shilova²

Tatyana V. Gabrusskaya³

Natalya B. Ulanova⁴

Natalya L. Volkova⁵

Sofia G. Kilina⁶

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia, tipikinamy@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0007-9018-8527>

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia, komarova_lena@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2487-0783>

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia, tatyanagabrusskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7931-2263>

⁴ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia, natulan@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1262-4681>

⁵ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia, volkovnatalia.dr@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0282-0953>

⁶ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia, sofiakilina-ivanova@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-3562-6412>

Abstract

Background. Cholestatic liver diseases represent a pressing issue in modern pediatric gastroenterology. They significantly impact the quality of life of both children and their families, often lead to disability and high mortality rates, and are a primary indication for liver transplantation. In pediatric practice, various liver diseases can manifest with cholestasis, a pathological process characterized by impaired bile synthesis or flow, leading to the accumulation of bile components (bile acids, bilirubin, cholesterol) in the body and progressive damage to liver tissue. This pathological condition can be caused by anatomical obstructions, developmental anomalies of the biliary tract structures, infections of various etiologies, metabolic diseases, or genetically determined defects in enzymatic and transport systems.

Objective. The purpose of this study is to provide a clinical example of a rare genetic disorder, progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 (PFIC-3). These defects disrupt the processes of bile acid synthesis and excretion and cause damage to hepatocytes and epithelial cells of the bile ducts. One rare genetic pathology is Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis type 3. This is an autosomal recessive disease caused by defects in the *ABCB4* gene, which encodes the MDR3 transport protein responsible for phospholipid secretion into bile. The disease manifests in early childhood and is characterized by progressive cholestasis, intense pruritus, failure to thrive, and a high risk of developing liver cirrhosis. Diagnosing Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis type 3 presents significant challenges due to the absence of pathognomonic clinical signs and requires the use of molecular genetic methods for verification.

Conclusion. The article presents a clinical case of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis type 3 in a girl, diagnosed at the age of 1 year and 6 months, with a confirmed homozygous mutation c.2534G>T in the *ABCB4* gene. For the first time in Russian practice, the experience of using odevixibat – a selective inhibitor of the intestinal bile acid transporter (IBAT) – in this category of patients is described.

Keywords: cholestatic liver diseases, progressive familial intrahepatic cholestasis type 3, odevixibat, ileal bile acid transporter inhibitor, cholestatic pruritus, bile acids

For citation: Kirillova M. Yu., Shilova E. V., Gabrusskaya T. V., Ulanova N. B., Volkova N. L., Kilina S. G. Cholestatic liver diseases in children: experience with the use of a selective inhibitor of the bile acid transporter (IBAT). Lechaschi Vrach. 2026; 4 (29): 10-16. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.001>

Conflict of interests. Not declared.

Согласно литературным данным, наиболее распространенными специфическими этиологическими факторами холестаза у детей раннего возраста являются:

- атрезия внепеченочных желчных протоков (15,9-25,89%);
- инфекционный гепатит (11,47-30%);
- холестаз на фоне парентерального питания (5,6-6,44%);
- нарушения обмена веществ (4,37-13,9%);
- дефицит альфа-1-антитрипсина (4,14%);

- перинатальная гипоксия/ишемия (3,66%);
- метаболически ассоциированная жировая болезнь печени – МАЖБ (3,2%).

Наиболее распространенной обнаруживаемой инфекцией является цитомегаловирус (31,51%), а наиболее распространенным метаболическим заболеванием – галактоземия (36,49%). Идиопатический неонатальный гепатит встречается в 25,8-26,0% случаев. Генетические диагнозы устанавливаются у 43,9% пациентов (наиболее частые из них – дефицит

цитрина, синдром Алажилля, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, врожденный дефект синтеза желчных кислот — ЖК, болезнь Вильсона) [1-3].

В последние годы отмечается тенденция к росту числа детей старшего возраста с МАЖБ, гепатитом на фоне ревматологических заболеваний и сокращение больных цитомегаловирусным гепатитом и желчнокаменной болезнью. Такие патологические состояния, как лекарственное поражение печени, связанное с парентеральным питанием, злокачественные и доброкачественные образования этого органа, аутоиммунные и эндокринные (патология щитовидной железы) нарушения, сосудистые/ишемические заболевания печени, обнаруживаются с относительно стабильной тенденцией в последние 10 лет [2, 5-8].

До начала XXI века к наследственным заболеваниям, ассоциирующимся с нарушением оттока желчи из печени, относили прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (ПСВХ) 1-3-го типов, доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз, синдром Алажилля, наследственные дефекты синтеза ЖК, муковисцидоз, недостаточность альфа-1-антитрипсина и некоторые другие нарушения [9]. Благодаря развитию медицинской генетики и применению новейших молекулярно-генетических методов исследования в настоящее время насчитывается более 16 других генетических заболеваний, при которых может наблюдаться затяжное течение холестаза у новорожденных (например, синдром неонатального ихтиоза — склерозирующего холангита, NISCH, недостаточность виллина и др.) [10]. Так, например, на сегодняшний день в базе данных Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) описано 13 подтипов ПСВХ, каждый из которых ассоциируется с разными генетическими дефектами и клиническими фенотипами, хорошо изучены лишь 7 подтипов [11].

ПСВХ представляет собой группу редких генетических заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызванных дефектами генов, которые отвечают за экспрессию белка транспортных систем гепатоцитов, что приводит к нарушению экскреции ЖК и других компонентов желчи через канальцевую систему [11, 12]. Несмотря на определенные различия, все типы ПСВХ характеризуются едиными патофизиологическими механизмами и сходной клинической картиной. При всех типах заболевания в 10-20 раз повышается сывороточный уровень ЖК, что является причиной интенсивного зуда. Кардинальным диагностическим признаком большинства типов ПСВХ является отсутствие повышения γ -глутаминтранспептидазы (γ -ГГТ) при высоком уровне щелочной фосфатазы (ЩФ) и ЖК.

ПСВХ-3, обусловленный дефектами гена ABCB4, занимает особое место: в отличие от ПСВХ-1 и ПСВХ-2, при нем наблюдается повышение γ -ГГТ, что имеет принципиальное дифференциально-диагностическое значение. К характерным признакам всех типов ПСВХ относятся гепатомегалия, стеаторея, геморрагический синдром, формирование фиброза печени с исходом в цирроз. Могут встречаться внепеченочные проявления, например, энтеропатия, панкреатическая недостаточность (при ПСВХ-1), холестериновые камни (ПСВХ-2 и 3), потеря слуха (ПСВХ-7 и 1), кардиомиопатия (ПСВХ-7), почечная дисфункция (ПСВХ-12 и 13), отмечаются высокие риски холангиокарциномы (при типах 2-4) [13].

Таким образом, холестаз является гетерогенным состоянием, вызванным различными этиологическими и патогенетиче-

скими механизмами, специфичными для каждой отдельной нозологической формы. Вместе с тем холестаз сопровождается рядом общих симптомов, таких как иктеричность кожи и склер, кожный зуд, ксантомы (доброкачественные образования на коже в виде желтоватых бляшек или узелков, состоящие из жировых отложений), стеаторея и задержка физического развития. Холестатический зуд является изнуряющим симптомом при холестатических заболеваниях печени, часто не поддающимся обычной терапии. Он может быть настолько выраженным и снижать качество жизни ребенка до такой степени, что становится основным (и единственным) показанием к трансплантации печени. Частота и тяжесть зуда зависят от причины холестаза. С особенно тяжелым зудом у детей, как правило, связаны синдром Алажилля и ПСВХ и реже — билиарная атрезия и склерозирующий холангит [14, 15].

Детям с хроническим холестазом широко назначается урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в суточной дозе 10-20 мг/кг/сутки. Исторически она рассматривается как препарат первой линии. Эта гидрофильная третичная ЖК изменяет пул ЖК на более гидрофильный, тем самым уменьшая количество токсичных ЖК и увеличивая продукцию желчи [16]. Тем не менее ее эффективность при хронических холестатических заболеваниях у детей, в частности для уменьшения зуда при ПСВХ, низкая, а в ряде случаев дозозависимая [17, 18].

Другим препаратом, который назначается для терапии кожного зуда, является рифампицин, агонист PXR (рецептор прегнана X) и индуктор ферментов цитохрома P450 (в частности, CYP3A4). Он противодействует холестатическому зуду за счет усиления метаболизма веществ, вызывающих зуд, и выведению их гидроксильных форм через почки [19]. Препарат назначается в начальной дозе 5 мг/кг/сут в один или два приема. В зависимости от клинического ответа эта доза может быть увеличена поэтапно на 2-5 мг/кг/сут каждые 15 дней, максимум до 20 мг/кг/сут. При приеме рифампицина могут возникать такие побочные эффекты, как тошнота, снижение аппетита, риск развития гепатита, известна его нефротоксичность, что ограничивает применение препарата в педиатрической практике [20].

Холестирамин — препарат, связывающий ЖК, образует комплекс с ними и выводит его из организма, тем самым снижая обратный захват ЖК в дистальном отделе тонкой кишки. Назначается в дозе 240 мг/кг/сутки на 3 приема, максимум 8 г/сутки. Однако при приеме этого препарата может нарушиться всасывание жиров и жирорастворимых витаминов, дефициту которых подвержены дети с холестатическими заболеваниями печени [21]. Не всегда достигаемая эффективность и плохая переносимость (тошнота, запор, диарея, ацидоз) также ограничивают его применение в педиатрической практике [22, 23]. Следует отметить, что на сегодняшний день холестирамин не зарегистрирован в РФ.

Традиционное назначение антигистаминных препаратов для лечения холестатического зуда у детей не оправданно, поскольку они малоэффективны, не подходят для длительного приема и часто вызывают сонливость [20, 21]. К лекарственным средствам, модулирующим центральную передачу зуда, относят антагонисты опиоидных рецепторов, таких как налтрексон [24], который назначается в дозе 0,25-0,5 мг/кг/сут (максимум 50 мг/сутки). В настоящее время в литературе мало данных об использовании опиоидных антагонистов для лечения холестатического зуда у детей. Известно, что существует риск разви-

тия толерантности к препарату из-за постоянного воздействия опиоидных антагонистов, что приводит к снижению эффективности терапии, возникновению таких побочных эффектов, как тошнота, головокружение, приливы, сонливость и мышечные судороги, симптомы отмены опиоидов [25].

В эту же группу препаратов включены ингибиторы обратного захвата серотонина. Пилотное исследование показало, что у 50% детей с холестатическим кожным зудом, рефрактерным к лечению рифампицином в максимальной дозе, в первые три месяца лечения наблюдалось значительное улучшение [26]. Доза сертралина составляет 1 мг/кг в сутки (максимально 4 мг/кг/сут) в зависимости от клинического ответа. Препарат не рекомендуется при печеночной недостаточности, побочные эффекты могут включать возбуждение, кожные реакции и рвоту [20]. При неэффективности консервативной терапии для лечения кожного зуда используется хирургическое шунтирование желчевыводящих путей, направленное на снижение накопления ЖК в печени, а также ее трансплантация [27, 28].

Отсутствие эффективных, неинвазивных методов лечения холестатического зуда у детей послужило толчком для разработки новых фармакологических препаратов. Ингибирование кишечного транспортера ЖК — новая терапевтическая концепция для лечения холестатического зуда и прогрессирования холестатических заболеваний печени. Лекарственный препарат одевиксibat — это селективный, обратимый ингибитор натрий-зависимого переносчика желчных кислот подвздошной кишки (IBAT), снижающий обратный захват ЖК в кишечнике при минимальном системном воздействии [29]. Одевиксibat впервые одобрен в США в 2021 году для лечения зуда при ПСВХ у пациентов в возрасте ≥ 3 месяцев и в Европейском Союзе и Великобритании для пациентов в возрасте ≥ 6 месяцев с ПСВХ [30]. На территории Российской Федерации препарат зарегистрирован в апреле 2025 года: ЛП-№(009762)-(PГ-RU). В ходе многочисленных исследований было доказано, что одевиксibat снижает уровень ЖК и интенсивность зуда, а также улучшает качество сна у пациентов с ПСВХ и синдромом Алажилля [20, 27, 31]. Помимо снижения уровня ЖК в сыворотке крови, одевиксibat также способствовал улучшению функции печени и отдаленных результатов лечения пациентов. Было продемонстрировано, что пациенты, которые получали и отвечали на терапию препаратом одевиксibat, имели лучшую выживаемость нативной печени и меньший риск неблагоприятных событий, таких как хирургическая билиарная диверсия, трансплантация печени или смерть [32]. На фоне приема одевиксibата было отмечено увеличение скорости роста и прибавки в весе [33]. Было проведено многоцентровое проспективное исследование пациентов с ПСВХ, лечившихся одевиксibatом в течение 6 месяцев (рекомендуемая начальная доза составляет 40 мг/кг/день, при необходимости доза может быть увеличена до 120 мг/кг/день через 3 месяца). По результатам данной работы была отмечена высокая эффективность и хорошая переносимость препарата, отсутствие летальных исходов и серьезных нежелательных явлений, связанных с препаратом [34].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка М. впервые поступила в клинику Педиатрического медицинского университета в возрасте 1 год 6 месяцев с жалобами на недостаточные весоростовые прибавки, плохой

аппетит, увеличение размеров живота, склонность к запорам, кожный зуд, нарушение сна. Поступила в плановом порядке для верификации диагноза.

Из анамнеза жизни: ребенок от второй беременности (первая закончилась рождением здорового мальчика), протекавшей на фоне гестоза третьего триместра, анемии легкой степени тяжести, вторых срочных родов естественным путем, без осложнений. Период новорожденности — без особенностей. При рождении вес — 2790 г, длина тела — 49 см. Выписана на 4-е сутки жизни, вскармливание грудным молоком до четырех месяцев, далее переведена на молочную смесь. Наследственность и аллергоанамнез не отягощены.

Из анамнеза болезни: с трех месяцев жизни мама отмечает беспокойство ребенка, усиливающееся ночью, снижение аппетита, с 6 месяцев наблюдаются недостаточные весоростовые прибавки, далее в динамике — увеличение размера живота, появление кожного зуда. В 6 месяцев жизни на амбулаторном этапе было проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП), патологических изменений не выявлено, лабораторный скрининг не проводился. В один год жизни проведены плановые осмотры специалистами, выявлена задержка физического развития, гепатоспленомегалия, рекомендовано стационарное обследование в отделении гастроэнтерологического профиля.

Девочка госпитализирована в клинику ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. При объективном осмотре внешних аномалий развития не выявлено. Обращали на себя внимание выраженная задержка роста — 68 см (–4 сигмы), дефицит веса к росту составил 16% (7 кг), а также отставание в психомоторном развитии.

Кожные покровы смуглые, без высыпаний, с множественными эскориациями, иктеричности не отмечалось. Гепатоспленомегалия: печень +4 см, селезенка +2 см. Моча светлая. Стул плотный, окрашен, без патологических примесей. При лабораторном исследовании: клинический анализ крови в норме, в биохимическом анализе крови наблюдался синдром цитолиза в пределах трех норм: аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 145 ед/л (норма — 0–55), аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 220 ед/л (норма — 5–34), маркер холестаза — гамма-глутамил-трансфераза (ГГТП) — 172 ед/л (норма 3–22), общий билирубин за счет прямой фракции — 22 мкмоль/л (норма — 8–20), уровень ЖК в крови значимо повышен — 464,2 мкмоль/л (норма — менее 10), уровень ЩФ и холестерина в норме. Нарушений белково-синтетической функции печени не зафиксировано. Аммиак в крови — 19 мкмоль/л (в норме — до 65). Онкомаркеры (лактатдегидрогеназа, бета-хорионический гонадотропин человека, альфа-фетопротеин) — в норме.

Таким образом, у ребенка имел место холестатический гепатит с повышением ГГТП и ЖК, кожным зудом без нарушения функции печени. В ходе дальнейшего обследования исключались вирусные инфекции (течение герпес-вирусных инфекций методом иммуноферментного анализа крови и полимеразной цепной реакции со всех локусов, вирусные гепатиты В и С — отрицательно), целиакия (отрицательные антитела к тканевой трансаминазе, отсутствие атрофических изменений в двенадцатиперстной кишке), патология щитовидной железы (гормональный статус в норме),

альфа-1-антитрипсиновая недостаточность (уровень альфа-1-антитрипсина в крови составил 1658 мг/л при норме 900–2000).

Проведена диагностика наследственных нарушений обмена веществ: моча на органические кислоты (незначительно повышен уровень ряда метаболитов, нехарактерных для конкретного заболевания); скрининг-тесты на лизосомные болезни накопления (определение активности лизосомных ферментов в капле высушенной крови: β -D-глюкозидаза, α -D-глюкозидаза, α -L-идуронидаза, сфингомиелиназа, галактоцереброзидаза, α -галактозидаза — болезни Краббе, Помпе, Фабри, Гоше, Ниманна — Пика типов A/B, мукополисахаридоз 1-го типа) — патологических изменений не выявлено; определен спектр аминокислот и ацилкарнитинов в сухом пятне крови, данных за аминокислотопатию, органические ацидемии, дефекты β -окисления ЖК не получено.

В ходе госпитализации проведено инструментальное обследование. По результатам УЗИ ОБП выявлена гепатоспленомегалия, почки и мочевого пузыря — без патологии. УЗ-данных за патологию сердца не получено. Проведена магнитно-резонансная томография ОБП с холангиопанкреатографией (с контрастированием): признаки гепатоспленомегалии и увеличенного в размерах желчного пузыря, данных за дефекты наполнения холедоха, наличие участков сужения/расширения внутрипеченочных желчных протоков нет.

Таким образом, исключены аномалии развития желчевыводящих путей, не получено данных за наличие объемных образований. Для уточнения генеза поражения печени, оценки степени фиброза и активности воспаления была проведена пункционная биопсия печени.

Гистологическое заключение: умеренно выраженный перипортальный склероз, склероз портальных трактов с образованием перипортальных и перипортальных септ и умеренной лимфогистиоцитарной инфильтрацией с примесью единичных нейтрофильных лейкоцитов (2–3 в поле зрения). Часть гепатоцитов с мелкой и более крупной вакуолизацией и зернистостью цитоплазмы, некоторые безъядерные, гликоген распределен неравномерно. Ядра отдельных гепатоцитов с маргинацией хроматина. Часть ядер гиперхромные, другие светлые, матовые. Определяется повреждение терминационных пластинок. Отмечаются немногочисленные ступенчатые некрозы. В составе портальных трактов — единичные обычного вида желчевыводящие протоки и многочисленные эктазированные кровеносные сосуды неправильной формы. Протоковый, капиллярный и внутриклеточный холестаз не определяется.

Заключение: хронический активный гепатит, гистологическая активность по классификации METAVIR может соответствовать 2-й стадии, стадия фиброза — 3. Морфологическая картина без признаков, типичных для конкретных заболеваний, сопровождающихся поражением печени. Для исключения портальной гипертензии была проведена эзофагогастродуоденоскопия, выявлен эзофагеальный варикоз 1-й степени без маркеров, единичная эрозия в нижней трети пищевода. Осмотрена сосудистым хирургом, показаний к хирургическому лечению (лигированию вен пищевода) в настоящее время нет. Клинико-лабораторная картина заболевания, включающая холестатический гепатит с повышением уровня ГГТП и ЖК в крови, задержку роста и психомоторного развития, гепатоспленомегалию, умеренный кожный зуд, позволила с большой долей вероятности заподозрить моногенное заболевание печени.

В ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова» по программе «Холестазы» методом массового параллельного секвенирования на приборе Ion S5 проведен анализ 52 генов, мутации в которых вызывают наследственные заболевания, сопровождающиеся синдромом холестаза. В 21-м экзоне гена *ABCB4* выявлена нуклеотидная замена с.2534G>T.p.(Gly845Val) в гомозиготном состоянии, данный вариант описан в ClinVar как вариант неопределенного значения. Патогенные варианты в гене *ABCB4* приводят к развитию ПСВХ 3-го типа (OMIM 602347), тип наследования аутосомно-рецессивный. Дефекты *ABCB4*, кодирующего многолекарственный устойчивый белок 3 (MDR3), ухудшают секрецию желчных фосфолипидов. Далее с целью верификации проведено дополнительное исследование «Трио по Сенгеру» (пробанд + родители), где у отца и матери в 21-м экзоне гена *ABCB4* выявлена нуклеотидная замена с.2534G>T.p.(Gly845Val) в гетерозиготном состоянии.

Таким образом, на основании клинической картины и данных обследования установлен диагноз ПСВХ-3. Для нутритивной поддержки была назначена дотация смесью с высоким содержанием среднецепочечных триглицеридов, проведена коррекция жирорастворимых витаминов по дефицитам, в качестве препарата выбора для коррекции холестатического зуда была назначена УДХК в дозе 20 мг/кг/сутки, с некоторым положительным эффектом. Проводилось динамическое наблюдение на амбулаторном этапе. Сохранялись задержка роста и дефицит веса, беспокоил кожный зуд без нарастания в динамике. Лабораторно синдром цитолиза в пределах трех норм, повышенный уровень ГГТП и ЖК в диапазоне, выявленном при первичной диагностике. Клинический анализ крови, коагулограмма, протеинограмма в норме. Девочка поставлена на учет в НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В. И. Шумакова, показаний к трансплантации печени в настоящее время нет.

В связи с появлением новых терапевтических возможностей (препарат одевиксibat — селективный ингибитор транспортера ЖК в подвздошной кишке, ПАТ) в возрасте трех лет в отношении пациентки проведен федеральный консилиум. Учитывая ранее установленный диагноз ПСВХ-3, наличие кожного зуда, повышение ЖК более 400 мкмоль/л (норма — менее 10), был назначен препарат одевиксibat в стартовой дозе 40 мкг/кг/сутки ежедневно, что при массе тела ребенка 10 кг соответствует 400 мкг/сутки. На фоне патогенетической терапии в течение 6 месяцев отмечается небольшая тенденция к увеличению темпов ростовых прибавок (рост — 94 см, -1,6 сигмы), прибавка в весе +1,4 кг (сохраняется дефицит веса 19%), отсутствует кожный зуд, стул стал мягче, 1–2 раза в день, сохраняется гепатоспленомегалия без отрицательной динамики, лабораторно — положительная динамика в виде снижения синдрома цитолиза в пределах одной нормы (АЛТ — 98 ед/л, АСТ — 88 ед/л), уровень ГГТП — 81 ед/л, уровень ЖК в крови составил 49 мкмоль/л. Таким образом, период наблюдения в течение 6 месяцев продемонстрировал хорошую переносимость препарата и его эффективность. Ребенку показано продолжение терапии одевиксibatом в прежней дозе 40 мкг/кг/сутки под динамическим клинико-лабораторным контролем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт применения одевиксibата у пациентки с ПСВХ-3 в течение 6 месяцев продемонстрировал клинически значимое сни-

жение уровня ЖК, полное купирование холестатического зуда, положительную динамику физического развития и благоприятный профиль безопасности. Полученные данные согласуются с результатами международных исследований и свидетельствуют о перспективности включения одевиксбата в терапевтический алгоритм ведения детей с ПСВХ в российской клинической практике. Необходимо дальнейшее накопление данных о долгосрочной эффективности препарата, его влиянии на выживаемость нативной печени и прогрессирование фиброза. **ЛВ**

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

- Gottesman L. E., Del Vecchio Mio T., Aronoff S. C. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatrics*. 2015; 15: 192. DOI: 10.1186/s12887-015-0503-5.
- Chen F., Huang Y., Huang Z., Fang F., Zhou H., Shu S. The epidemiological characteristics of liver disease in hospitalized children: a 10-year single-center retrospective study. *Frontiers in Pediatrics*. 2024; 12: 1344714. DOI: 10.3389/fped.2024.1344714.
- Fan Y., Yu C., Lu C., Peng K., Zhao H., Chen C. Clinical and Genetic Features of Hereditary Liver Diseases in Children in China. *Frontiers in Pediatrics*. 2021; 9: 631620. DOI: 10.3389/fped.2021.631620.
- Gonzalez H. K., Gordon S. K. Hepatic Manifestations of Systemic Diseases. *Medical Clinics of North America*. 2023; 107 (3): 465-489. DOI: 10.1016/j.mcna.2023.01.008.
- Sze Y. K., Dhawan A., Taylor R. M., Bansal S., Mieli-Vergani G., Rela M., et al. Liver Transplantation in Children with Metabolic Liver Diseases: The Royal College Hospital Experience. *Transplantation*. 2009; 87 (1): 87-93. DOI: 10.1097/TP.0b013e31818bc0c4.
- Davit-Spraul A., Gonzales E., Baussan C., Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2009; 4: 1. DOI: 10.1186/1750-1172-4-1.
- Van Wessel D. B. E., Thompson R. J., Gonzales E., et al. Genotype correlates with disease severity in progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 and 2. *Hepatology*. 2020; 73 (1): 84-98. DOI: 10.1002/hep.31095.
- Van Wessel D. B. E., Koot B. G. P., Kamath B. M., et al. Native liver survival in progressive familial intrahepatic cholestasis: lessons from a large international cohort. *Journal of Hepatology*. 2020; 73 (1): 84-92. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.01.019.
- Тихонов И. Н., Жаркова М. С., Маевская М. В., Павлов Ч. С., Некрасова Т. П., Шептулина А. Ф., Ивашкин В. Т. Рецидивирующий холестаз у пациента 16 лет. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 26 (4): 103-115. Tikhonov I. N., Zharkova M. S., Maevskaya M. V., Pavlov Ch. S., Nekrasova T. P., Sheptulina A. F., Ivashkin V. T. Recurrent Cholestasis in a 16-Year-Old Patient. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2016; 26 (4): 103-115. (In Russ.)
- Uchida H., Tiao G. M., Shivakumar P., Wong K. K. Y., Asai A., Amano H. Editorial: Infants with cholestasis. *Frontiers in Pediatrics*. 2023; 11: 1175231. DOI: 10.3389/fped.2023.1175231.
- Hassan S., Hertel P. Review of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2022; 26: 371-390.
- Thompson R. J., Arnell H., Artan R., Baumann U., Calvo P. L., Chubkovski P., et al. Treatment with odevixibat for progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2022; 7 (9): 830-842. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00093-0.
- Гудков Р. А., Дмитриев А. В., Федина Н. В., Петрова В. И. Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз у детей. *Вестник Авиценны*. 2025; 27 (1): 143-154. DOI: 10.25005/2074-0581-2025-27-1-143-154. Gudkov R. A., Dmitriev A. V., Fedina N. V., Petrova V. I. Progressive familial intrahepatic cholestasis in children. *Vestnik Avitsennyy*. 2025; 27 (1): 143-154. DOI: 10.25005/2074-0581-2025-27-1-143-154. (In Russ.)
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases. *Journal of Hepatology*. 2009; 51 (2): 237-267. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.009.
- Tajiri K., Shimizu Y. Recent advances in the management of pruritus in chronic liver diseases. *World Journal of Gastroenterology*. 2017; 23 (19): 3418-3426. DOI: 10.3748/wjg.v23.i19.3418.
- Poupon R. Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: an overview of their mechanisms of action. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2012; 36 (Suppl 1): S3-S12. DOI: 10.1016/S2210-7401(12)70015-3.
- Davit-Spraul A., Fabre M., Branchereau S., et al. ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history. *Hepatology*. 2010; 51 (5): 1645-1655. DOI: 10.1002/hep.23539.
- Willot S., Uhlen S., Michaud L., Briand G., Bonneville M., Sfeir R., Gottrand F. Effect of ursodeoxycholic acid on liver function in children after successful surgery for biliary atresia. *Pediatrics*. 2008; 122 (6): e1236-e1241. DOI: 10.1542/peds.2008-0986.
- Wietholtz H., Marschall H. U., Sjövall J., Matern S. Stimulation of bile acid 6-alpha-hydroxylation by rifampin. *Journal of Hepatology*. 1996; 24 (6): 713-718.
- Does A. V., Levy C., Yosipovitch G. Cholestatic itch: our current understanding of pathophysiology and treatments. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2022; 23: 647-659. DOI: 10.1007/s40257-022-00710-2.
- Düll M. M., Kremer A. E. Newer approaches to the management of pruritus in cholestatic liver disease. *Current Hepatology Reports*. 2020; 19: 86-95. DOI: 10.1007/s11901-020-00517-x.
- Kronsten V., Fitzpatrick E., Baker A. Management of cholestatic pruritus in paediatric patients with Alagille syndrome: the King's College Hospital experience. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2013; 57 (2): 149-154. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318297e384.
- Kuiper E. M., van Erpecum K. J., Beuers U., Hansen B. E., et al. The potent bile acid sequestrant colesevelam is not effective in cholestatic pruritus: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2010; 52 (4): 1334-1340. DOI: 10.1002/hep.23821.
- Bergasa N. V. The pruritus of cholestasis: from bile acids to opiate agonists: relevant after all these years. *Medical Hypotheses*. 2018; 110: 86-89. DOI: 10.1016/j.mehy.2017.11.002.
- Patel S. P., Vasavda K., Ho B., Meisoon J., Dong S., Kwatra S. G. Cholestatic pruritus: New mechanisms and treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019; 81: 1371-1378. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.04.035.
- Browning J., Combes B., Mayo M. J. Long-term efficacy of sertraline as a treatment for cholestatic pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology*. 2003; 98 (12): 2736-2741. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.08662.x.
- Kamath B. M., Stein P., Howen R. H., Verkade H. J. The potential of ileal bile acid transporter inhibition as a therapeutic target in Alagille syndrome and progressive familial intrahepatic cholestasis. *Liver International*. 2020; 40: 1812-1822. DOI: 10.1111/liv.14553.
- Van der Wurth V. L., Howen R. H., van de Graaf S. F. Current and Future Therapies for Hereditary Cholestatic Liver Diseases. *World Journal of Gastroenterology*. 2017; 23: 763-775. DOI: 10.3748/wjg.v23.i5.763.
- Verkade H. J., Loomes K. M., Stoll J. M., Gu T., Loizides A., Maucksch C. Efficacy and safety of odevixibat in a subgroup of adult patients with progressive

- familial intrahepatic cholestasis in the PEDFIC 2 study. *Journal of Hepatology*. 2024; 80: S715-S716.
30. Dicks E. Odevixibat: first approval. *Drugs*. 2021; 81 (15): 1781-1786. DOI: 10.1007/s40265-021-01594-y. Erratum in: *Drugs*. 2021; 81 (15): 1815. DOI: 10.1007/s40265-021-01608-9.
 31. Thompson R. J., Arnel L. H., Artan R., et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2022; 7 (9): 830-842. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00093-0.
 32. Thompson R. J., Arnell H., Artan R., et al. Odevixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis: efficacy and safety in the PEDFIC 2 trial [abstract]. In: *The Liver Meeting 2022, American Association for the Study of Liver Diseases*; 2022 Nov 4-8; Washington, DC. Alexandria: AASLD; 2022. p. A5.
 33. Thompson R. J., Durmaz Ö., Grammatikopoulos T., Di Giorgio A., Ni Q., Stein P., et al. Long-term efficacy and safety of odevixibat in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: results of ≥ 96 weeks of treatment [abstract]. *Frontline Gastroenterology*. 2023; 14 (Suppl 1): A6-A7.
 34. Di Giorgio A., Schiveres M., Fuoti M., Calvo P., Cananzi M., Leo A., et al. Real-life experience of using odevixibat in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. *JHEP Reports*. 2024; 7 (4): 101309. DOI: 10.1016/j.jhepr.2024.101309.

Сведения об авторах:

Кириллова Мария Юрьевна, к.м.н., педиатр, ассистент кафедры детских болезней имени профессора И. М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; tipikinamy@yandex.ru

Шилова Елена Вадимовна, педиатр, гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; komarova_lena@mail.ru

Габрусская Татьяна Викторовна, к.м.н., педиатр, доцент кафедры детских болезней имени И. М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; tatyanagabrusskaya@yandex.ru

Уланова Наталья Борисовна, педиатр, гастроэнтеролог, заведующая гастроэнтерологическим отделением, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; natulan@inbox.ru

Волкова Наталья Леонидовна, педиатр, ассистент кафедры детских болезней имени профессора И. М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, эндоскопист, гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения,

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; volkovanatalia.dr@yandex.ru
Килина Софья Геннадьевна, педиатр кафедры детских болезней имени профессора И. М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; sofiakilina-ivanova@yandex.ru

Information about the authors:

Maria Yu. Kirillova, Cand. of Sci. (Med.), Pediatrician, Assistant of the Department of Pediatric Diseases named after Professor I. M. Vorontsov at the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Gastroenterologist of Gastroenterology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia; tipikinamy@yandex.ru
Elena V. Shilova, Pediatrician, Gastroenterologist of Gastroenterology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia; komarova_lena@mail.ru

Tatyana V. Gabrusskaya, Cand. of Sci. (Med.), Pediatrician, Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases named after Professor I. M. Vorontsov at the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Gastroenterologist of Gastroenterology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia; tatyanagabrusskaya@yandex.ru

Natalya B. Ulanova, Pediatrician, Gastroenterologist, Head of the Gastroenterology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia; natulan@inbox.ru

Natalya L. Volkova, Pediatrician, Assistant of the Department of Pediatric Diseases named after Professor I. M. Vorontsov at the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Gastroenterologist, Endoscopist of Gastroenterology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia; volkovanatalia.dr@yandex.ru

Sofia G. Kilina, Pediatrician of the Department of Pediatric Diseases named after Professor I. M. Vorontsov at the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Gastroenterologist of Gastroenterology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia; sofiakilina-ivanova@yandex.ru

Поступила/Received 08.02.2026

Поступила после рецензирования/Revised 10.03.2026

Принята в печать/Accepted 12.03.2026

Особенности поражения печени при болезни Ниманна — Пика типов А, А/В и В (дефицит кислой сфингомиелиназы)

Г. Б. Мовсисян¹ ✉

Т. А. Бокова²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Россия, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского, Москва, Россия, Movsisyan@nczd.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2881-4703>

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского, Москва, Россия, bta2304@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6428-7424>

Резюме

Введение. Недостаток кислой сфингомиелиназы (болезнь Ниманна — Пика) приводит к накоплению сфингомиелина в клетках ретикулоэндотелиальной системы, включая печень, селезенку, легкие и костный мозг. Поражение печени — одно из первых и постоянных висцеральных проявлений заболевания. В печени формируются пенистые клетки с характерной вакуолизированной цитоплазмой. В результате накопления патологического субстрата в клетках печени возникают воспаление и активация цитокинов, ремоделирование синусоидальной сети, перипортальный и мостовидный фиброз, прогрессирующая портальная гипертензия. Нарушение липидного обмена при болезни Ниманна — Пика сопровождается повышением уровня различных липидных фракций. Постепенное накопление липидов приводит к увеличению размеров печени (гепатомегалии) и формированию жировой дистрофии органа. Гепатомегалия, нарушение биохимических показателей и прогрессирующий фиброз оказывают существенное влияние на качество жизни пациентов и прогноз заболевания.

Цель работы. Анализ современных данных о патогенезе, клинических проявлениях, морфологических особенностях и лечении поражения печени при болезни Ниманна — Пика типов А, А/В и В.

Материалы и методы. Выполнен нарративный обзор публикаций за 2013–2025 гг., посвященных клинике, гистопатологии и терапии дефицита кислой сфингомиелиназы, включая влияние ферментной заместительной терапии на патологию печени.

Результаты. Печень является ключевым органом-мишенью при болезни Ниманна — Пика типов А, А/В и В. Спектр изменений органа включает гепатомегалию, инфильтрацию паренхимы пенстыми макрофагами, прогрессирующий фиброз, цирроз, стеатоз печени и возможное развитие портальной гипертензии, печеночной недостаточности с необходимостью проведения трансплантации. Тяжесть поражения печени и возраст проявления изменений зависят от фенотипа заболевания. Печеночная недостаточность, помимо респираторной патологии, является основной причиной смертности при хронических формах болезни Ниманна — Пика. Современная ферментная заместительная терапия позволяет уменьшить объем печени, улучшить биохимические показатели и замедлить прогрессирование фиброза.

Заключение. Ранняя диагностика и патогенетическая терапия являются ключевыми для замедления прогрессирования печеночной патологии при дефиците кислой сфингомиелиназы.

Ключевые слова: лизосомные болезни накопления, болезнь Ниманна — Пика, дефицит кислой сфингомиелиназы, поражение печени, ферментная заместительная терапия, олипудаза альфа, дети

Для цитирования: Мовсисян Г. Б., Бокова Т. А. Особенности поражения печени при болезни Ниманна — Пика типов А, А/В и В (дефицит кислой сфингомиелиназы). Лечащий Врач. 2026; 4 (29): 17–24. <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.002>

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

Features of liver damage in Niemann — Pick disease type A, A/B and B (deficiency of acidic sphingomyelinase)

Goar B. Movsisyan¹ ✉

Tatyana A. Bokova²

¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia, Moscow Regional Clinical Research Institute named after M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia, Movsisyan@nczd.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2881-4703>

² Moscow Regional Clinical Research Institute named after M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia, bta2304@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6428-7424>

Abstract

Background. Acid sphingomyelinase deficiency (Niemann – Pick disease) leads to the intracellular accumulation of sphingomyelin within the mononuclear phagocyte system, including liver, spleen, lungs and bone marrow. Liver involvement represents one of the earliest and persistent visceral manifestations of the disease. Foamy macrophages featuring prominent cytoplasmic vacuolation are generated within the liver. Intracellular accumulation of pathological substrates in hepatocytes results in several pathological changes, including inflammation and cytokine release, remodeling of the sinusoidal network, periportal and bridging fibrosis and progressive portal hypertension. Dyslipidemia, associated with Niemann – Pick disease, is characterised by elevated levels of various lipid fractions. Gradual lipid accumulation leads to the liver enlargement (hepatomegaly) and the development of hepatic steatosis. Hepatomegaly, biochemical abnormalities and progressive fibrosis significantly impair the patients' quality of life and adversely affect the prognosis of the disease.

Objective. To analyze current data on the pathogenesis, clinical manifestations, morphological features, and treatment of liver damage in Niemann – Pick disease types A, A/B, and B.

Materials and methods. A systematic review of publications from 2013–2025 on the clinical presentation, histopathology, and treatment of acid sphingomyelinase deficiency was conducted, including the impact of enzyme replacement therapy on liver pathology.

Results. The liver is a key target organ in Niemann – Pick disease types A, A/B, and B. The spectrum of liver changes includes hepatomegaly, parenchymal infiltration with foamy macrophages, progressive fibrosis, cirrhosis, hepatic steatosis, and the possible development of portal hypertension and liver failure requiring transplantation. The severity of liver damage and the age at onset of changes depend on the disease phenotype. Liver failure, in addition to respiratory disease, is the leading cause of death in chronic forms of Niemann – Pick disease. Modern enzyme replacement therapy can reduce liver volume, improve biochemical parameters, and slow the progression of fibrosis.

Conclusion. Early diagnosis and pathogenetic therapy are key to slowing the progression of liver disease in acid sphingomyelinase deficiency.

Keywords: lysosomal storage diseases, Niemann – Pick disease, acid sphingomyelinase deficiency, liver damage, enzyme replacement therapy, olipudase alfa, children lysosomal storage diseases, Niemann

For citation: Movsisyan G. B., Bokova T. A. Features of liver damage in Niemann – Pick disease type A, A/B and B (deficiency of acidic sphingomyelinase). *Lechaschi Vrach.* 2026; 4 (29): 17–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.002>

Conflict of interests. Not declared.

Больная Ниманна – Пика (БНП) типов А, А/В и В (дефицит кислой сфингомиеліназы, ДКСМ) – редкая аутосомно-рецессивно наследуемая лизосомная болезнь накопления, вызванная мутациями гена SMPD1. Недостаток кислой сфингомиеліназы приводит к накоплению сфингомиеліна в клетках ретикулоэндотелиальной системы, включая печень, селезенку, легкие и костный мозг. Распространенность БНП составляет примерно 1:250 000–1:500 000 живорожденных, с повышенной частотой среди некоторых этнических групп (ашкеназские евреи, франкоканадцы) [1–3]. Поражение печени – одно из первых и постоянных висцеральных проявлений заболевания. Гепатомегалия, нарушение биохимических показателей и прогрессирующий фиброз оказывают существенное влияние на качество жизни пациентов и прогноз заболевания. Для оценки спектра поражения печени при БНП был проведен поиск литературы в базах данных NCBI MedLine (PubMed), Google Scholar и Web of Science. В качестве материалов и методов использовались актуальные литературные источники отечественных и зарубежных авторов.

ПАТОГЕНЕЗ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ БНП

ДКСМ приводит к системному накоплению сфингомиеліна в лизосомах макрофагов и гепатоцитов. В печени формируются пенистые клетки с характерной вакуолизированной цитоплазмой [4]. В результате накопления патологического субстрата в клетках печени возникают:

- воспаление и активация цитокинов (фактор некроза опухоли альфа, интерле);
- ремоделирование синусоидальной сети, перипортальный и мостовидный фиброз, прогрессирующая портальная гипертензия [4, 5].

Нарушение липидного обмена при БНП сопровождается повышением уровня различных липидных фракций, включая холестерин, триглицериды (ТГ), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) и сфингомиеліна на фоне снижения уровня

липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Постепенное накопление липидов приводит к увеличению размеров печени (гепатомегалии) и формированию жировой дистрофии органа. Прогрессирование стеатоза при БНП также связано с рядом сопутствующих процессов, среди которых: лизосомальная дисфункция, нарушение механизмов аутофагии, развитие воспалительных изменений и фиброза печени. Таким образом, стеатоз печени при БНП представляет собой вторичный метаболический процесс, обусловленный генетически детерминированным накоплением сфингомиеліна и других липидов в клетках органа [4, 5].

Гипертрансаминаземия не коррелирует со стадией фиброза печени или тяжестью ее заболевания. Развитие структурных изменений печени при БНП-В вариативно. Так, у 88% из 17 пациентов был фиброз, а у 12% развился цирроз. У больных БНП-В и фиброзом печени сфингомиеліна определяется в виде массивной инфильтрации синусоидальных пространств пенстыми клетками Купфера, а также выявляется внутри гепатоцитов. Гепатоспленомегалию (ГСМ) обнаруживают на момент постановки диагноза у большинства пациентов с БНП, при этом клинически значимое поражение печени наблюдается у 40% [6, 7].

Картина гистологического исследования при болезни Ниманна – Пика представлена на рис. 1 [8].

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ЕСТЕСТВЕННОМ ТЕЧЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПОВ БНП

К типам БНП относятся А (острая нейровисцеральная форма), В (хроническая висцеральная форма) и промежуточная форма А/В (хроническая нейровисцеральная форма), которые отличаются клинической тяжестью и спектром поражения органов.

Как известно, БНП-А (острая нейровисцеральная форма) проявляется в младенческом возрасте, такие пациенты умирают в раннем детстве без значительного прогрессирования заболевания печени. Характерно формирование массивной

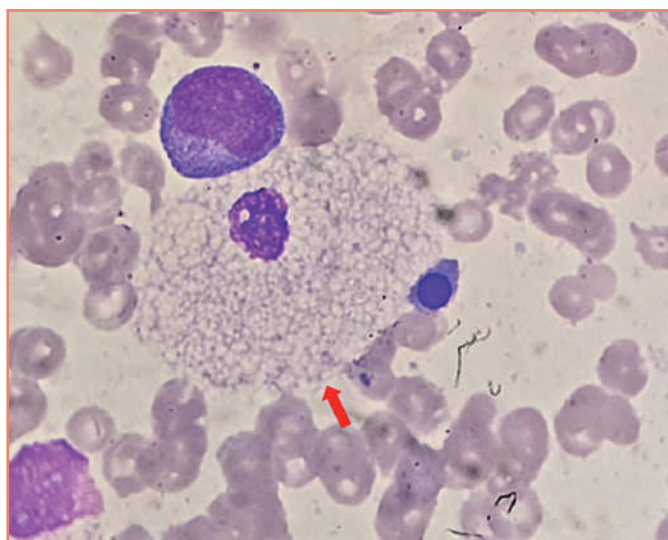


Рис. 1. Гистологическое исследование при БНП-В. Красная стрелка указывает на пенистый вакуолизированный гистиоцит [8] / Fig.1 Histological examination in Niemann-Pick disease type B. The red arrow indicates a foamy vacuolized histiocyte [8]

ГСМ и выраженных неврологических симптомов [1, 7]. Смерть у пациентов с БНП-А происходит преимущественно из-за внепеченочных проявлений. Терминальное заболевание печени встречается при БНП-А очень редко [1, 4].

У пациентов с БНП-А/В (хроническая нейровисцеральная форма) и В (хроническая висцеральная форма) поражение печени прогрессирует медленно. В варианте А/В признаки поражения печени могут наблюдаться наряду с умеренными неврологическими проявлениями, а при типе В, несмотря на отсутствие выраженной нейродегенерации, хроническая висцеральная патология часто включает увеличенную печень, изменения липидного профиля и связанные с этим метаболические осложнения. При данных клинических фенотипах описаны гепатомегалия различной степени, умеренное повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), дислипидемия (повышение показателей ТГ, ЛПНП, холестерина на фоне снижения ЛПВП), формирование фиброза печени с возможным развитием цирроза, портальной гипертензии и печеночной недостаточности [5, 6].

Тяжесть печеночных изменений также может быть генотип-фенотипически обусловлена: разные мутации в *SMPD1* ассоциируются с вариабельной степенью накопления липидов и выраженностью фибротических изменений в печени [3]. Современные модели *in vitro*, такие как органоиды печени от пациентов с БНП, демонстрируют нарушение гомеостаза липидов и изменения экспрессии генов, связанных с функцией лизосом, что отражает клеточные механизмы повреждения гепатоцитов при БНП [3, 5].

Варианты поражения печени при БНП представлены на рис. 2 [8].

БНП-В проявляется в младенческом и взрослом возрасте, при этом у значительной части больных наблюдается прогрессирующая дисфункция печени, и примерно 40% пациентов при естественном течении заболевания нуждаются в ее трансплантации. Те, кто выживает с сохранной собственной печенью, умирают от легочных или (при БНП-А/В) невроло-

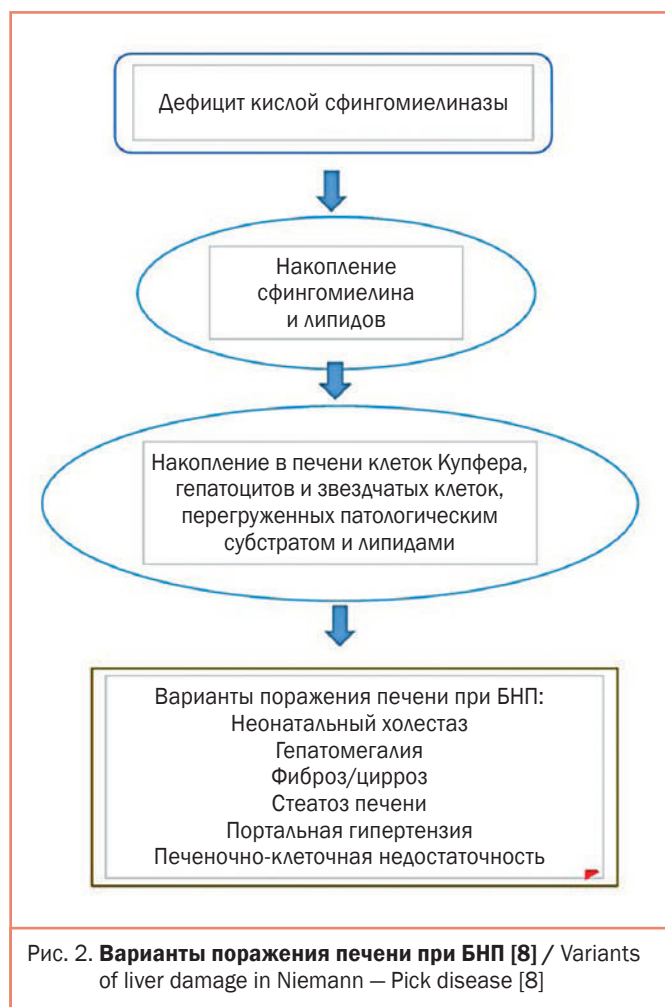


Рис. 2. Варианты поражения печени при БНП [8] / Variants of liver damage in Niemann – Pick disease [8]

гических осложнений [9]. McGovern и соавт. в проспективном исследовании естественного течения БНП у детей и взрослых показали, что исходный средний объем печени был в $2,1 \pm 0,8$ раза больше нормы (диапазон 0,9-4,6). У детей средний объем печени составлял $2,2 \pm 0,7$ международной нормы (МН) на исходном уровне, $2,1 \pm 0,7$ через один год и $1,7 \pm 0,4$ при заключительном визите, что свидетельствует о минимальных существенных изменениях. У взрослых объем печени составлял $1,9 \pm 0,9$ МН на исходном уровне, $1,6 \pm 0,5$ через один год и $1,5 \pm 0,4$ при заключительном визите, демонстрируя некоторое уменьшение с течением времени. Однако умеренная или тяжелая гепатомегалия ($1,25$ - $1,75$ МН) наблюдалась у 96% пациентов на исходном уровне, у 97% через один год и у 88% при заключительном визите [10]. При БНП-В гепатомегалия (средний объем печени составляет 1,9 МН) поражает до 70% пациентов, что меньше по частоте и выраженности по сравнению со спленомегалией (средний объем селезенки составляет 11,1 МН). Объем печени коррелирует с объемом селезенки и тяжестью внепеченочных проявлений БНП-В [2].

Оценка степени поражения и нарушения функции печени была проведена в проспективном многоцентровом продольном исследовании. Wasserstein и соавт. наблюдали за 29 пациентами с БНП-В в течение 10 лет и анализировали функцию печени на исходном уровне и при максимальных контрольных визитах (с интервалом не менее 9 месяцев). При естественном течении заболевания у этих пациентов (возраст 2-64 года на момент начала исследования) дисфункция

печени была распространенным явлением. Приблизительно у 75% пациентов при первом визите наблюдалось повышение АЛТ, а у 65% — повышение АСТ. На исходном уровне не было существенных различий в функции печени в зависимости от пола или возраста. Однако общий билирубин был выше у пациентов старше 18 лет. Также не было статистически значимых изменений в функции печени в течение периода наблюдения. У большинства пациентов на протяжении всего исследования уровень ферментов печени оставался высоким, в то время как уровень билирубина сохранялся в пределах нормы. Уровни АЛТ и АСТ были высокими у 47% и 51% больных соответственно. Средний исходный уровень АЛТ составлял $86,2 \pm 67,8$ Ед/л и $51,5 \pm 44,6$ Ед/л у детей и взрослых соответственно. Средние значения АЛТ при окончательном наблюдении составили 65,5 Ед/л у детей и 52,7 Ед/л у взрослых. Общий билирубин был повышен у 33% пациентов на исходном уровне у взрослых и детей (17,5 и 21,8 мг/дл соответственно) и аналогично при последующем наблюдении. Синтетическая функция печени (протромбиновое время, количество тромбоцитов и уровень альбумина) оставались стабильными или ухудшались в течение исследования [7, 11, 12].

Таким образом, поражение печени при БНП типов А, А/В и В является многогранным процессом, включающим накопление липидов, воспаление, фиброз, клинические проявления гепатомегалии и функциональной недостаточности, что свидетельствует о необходимости ранней диагностики и комплексного подхода к ведению пациентов с БНП.

ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ БНП

Диагностика БНП часто задерживается не только из-за дилеммы, создаваемой гетерогенной клинической картиной, но и из-за редкости заболевания и недостаточной осведомленности о нем врачей. Она основывается на комплексной оценке клинических проявлений, лабораторных данных, ферментных тестов и молекулярно-генетических исследований. Поскольку заболевание является редким и характеризуется широким диапазоном фенотипических проявлений, ранняя диагностика часто затруднена, особенно у пациентов с поздним началом симптомов (обычно при типах В или А/В) [1].

Первым этапом диагностики является подробное клиническое обследование с акцентом на симптомы, характерные для БНП: гепатоспленомегалия, повышение активности печеночных ферментов, цитоллиз, дислипидемия и признаки системного вовлечения (например, тромбоцитопения). У пациентов с типом А возможно тяжелое нейродегенеративное течение в раннем возрасте, тогда как при типе В неврологическая симптоматика обычно выражена слабее или отсутствует [1-3].

Ключевым биохимическим тестом для подтверждения подозрения на БНП является определение активности КСМ в лейкоцитах, кожных фибробластах или сухих пятнах крови. Значительно сниженная активность фермента (часто менее 1% от нормы при типе А) является основным диагностическим признаком заболевания. Дополнительно могут использоваться специфические биомаркеры накопления липидов, такие как повышенные уровни сфингомиелина и его метаболитов в крови; эти показатели помогают в раннем выявлении и верификации патологии, хотя они менее специфичны, чем ферментный анализ. Молекулярно-генетическое исследование гена *SMPD1* является важным компонентом диагностики и позволяет точно определить причину дефицита КСМ. Обнаружение патогенных вариантов *SMPD1* подтверждает диагноз и помогает определить тип заболевания

(А, А/В или В), что важно для прогноза и ведения пациента [1-4, 13]. Однако результаты генетического анализа обычно рассматриваются в сочетании с биохимическими данными об активности фермента и лабораторными маркерами печени.

При БНП отмечаются характерные изменения в биохимических показателях крови и лабораторных маркерах, которые используются при диагностике и мониторинге заболевания. По данным лабораторного обследования наиболее часто выявляют повышение уровней АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), что отражает повреждение гепатоцитов вследствие накопления липидов и воспалительных изменений. Описаны случаи дебюта печеночных проявлений БНП в виде неонатального холестаза [14]. Повышение уровня билирубина, снижение синтетической функции (гипоальбуминемия) и нарушение коагуляции (удлиненное время свертывания) и холестаз могут наблюдаться при прогрессирующем поражении печени. Биохимические показатели часто коррелируют с объемом печени. Расстройства липидного обмена характерны для больных с дефицитом КСМ. Чаще всего наблюдается снижение уровня ЛПВП и повышение общего холестерина и ЛПНП, что особенно типично для типа В и может быть обнаружено при стандартной биохимии сыворотки крови [4, 8].

Изменения в клиническом анализе крови при БНП часто связаны с ГСМ и гиперспленизмом на фоне накопления патологического субстрата и дополнительно на фоне цирроза с развитием портальной гипертензии: тромбоцитопения, анемия или панцитопения могут присутствовать у пациентов с тяжелой формой заболевания. Это отражается в общем анализе крови снижением абсолютного числа тромбоцитов и лейкоцитов. Хотя уровень печеночных трансаминаз часто повышается при БНП, оценка фиброза или цирроза по данным гистологического исследования печени считается более важной, учитывая ее связь с клиническими изменениями и характер накопления сфингомиелина как в клетках Купфера, так и в гепатоцитах [1-3, 8].

Транзистентная эластография, которая широко используется для мониторинга прогрессирования фиброза печени у пациентов с вирусными гепатитами, оказалась надежной неинвазивной альтернативой биопсии печени у пациентов с БНП. Исследование позволяет проводить одномоментную диагностику различных стадий фиброза и стеатоза печени. Инструментальные исследования (ультразвуковое и магнитно-резонансная томография для определения объема и структуры печени) используются для оценки степени органного поражения и мониторинга динамики изменений. Гистологическое исследование тканей (например, костного мозга или печени) выявляет накопившиеся липиды, пенные клетки, но не является специфичным диагностическим методом без ферментного подтверждения [4, 5, 8]. Постепенное накопление сфингомиелина в лизосомах приводит к значительному увеличению его концентрации в тканях печени, нарушая нормальную архитектуру органа и функции клеток. Биопсия печени проводится при необходимости для оценки степени инфильтрации и фиброза.

Морфологические особенности при БНП включают диффузную инфильтрацию пенными макрофагами, вакуолизацию гепатоцитов, перипортальный и мостовидный фиброз и иногда — накопление липидов в клетках эндотелия и синусоидах [4, 8]. Степень фиброза коррелирует с клинической тяжестью и лабораторными показателями. Морфологически в печеночной паренхиме обнаруживаются увеличенные гепатоциты и макрофагальные клетки Купфера, переполненные липидными включениями, что придает им характер-

ный пенистый вид под световым микроскопом. Эти клетки содержат обильные липидные капли, которые интенсивно окрашиваются при специальной гистохимии. Также описаны концентрически слоистые структуры, напоминающие миелоноподобные тела, выявляющиеся при электронно-микроскопическом исследовании, что отражает накопление недеградированных липидов в лизосомах.

Таким образом, морфологическая картина поражения печени при БНП типов А, А/В и В отражает сочетание липидного накопления, активации макрофагальной системы, фиброзных изменений и деструкции паренхимы, что коррелирует с клиническими проявлениями гепатоспленомегалии и нарушением функции печени.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Выявление поражения печени при БНП типов А, А/В и В требует тщательной дифференциальной диагностики, поскольку ГСМ, изменения биохимических маркеров и признаки хронического поражения печени встречаются при множестве других заболеваний. В связи с тем, что клинические проявления БНП могут быть неспецифическими и перекликаться с другими лизосомными болезнями накопления (например, болезнью Гоше или липидными накоплениями другого происхождения, в том числе с дефицитом лизосомной кислой липазы), метаболическими болезнями печени с развитием стеатоза (например, болезнью Вильсона — Коновалова), в диагностическом поиске важно исключить другие возможные причины ГСМ и нарушений липидного обмена.

Комплексный подход предполагает комбинацию данных клинического осмотра, ферментных тестов и генетических анализов для постановки достоверного диагноза. Ключевой диагностический критерий — ДКСМ и мутации *SMPD1* [1–4]. Поскольку БНП относится к лизосомным болезням накопления, при дифференциации необходимо учитывать вероятность других сфинголипидозов и ганглиозидозов, таких как болезнь Гоше, болезни GM1 и GM2, а также метакроматическая лейкодистрофия. В частности, болезнь Гоше может проявляться выраженной ГСМ и цитопенией, но сопровождается накоплением глюкозилцерамидов вследствие дефекта глюкоцереброзидазы, тогда как при БНП основным субстратом является сфингомиелин и его метаболиты с накоплением патологического субстрата не только в макрофагах, но и в гепатоцитах. Генетическое и ферментное тестирование позволяет разграничить эти состояния. Для уточнения диагноза также следует исключить БНП типа С, который отличается генетическими дефектами *NPC1/NPC2* и характерным накоплением холестерина, а не ДКСМ; уровень сфингомиелиназы при этом типе остается нормальным. Клинически это может сопровождаться выраженными неврологическими симптомами [4–8].

При диагностике жировой или липидной патологии печени важно исключить другие наследственные нарушения липидного обмена, включая болезнь Вильсона — Коновалова, характеризующуюся нарушением транспорта меди и хроническим гепатитом, а также другие редкие нарушения обмена липидов и углеводов. Такие состояния требуют специфического анализа (например, на уровень церулоплазмينا при болезни Вильсона — Коновалова) и биохимической оценки, что позволяет отличить их от БНП. Совместное появление ГСМ с неврологическими симптомами, нарушениями липидного профиля и тромбоцитопенией также может быть признаком мультисистемных метаболических заболеваний, поэтому клинический контекст и семейный анамнез играют важную

роль в дифференциальной диагностике. Генетическое тестирование и подробная оценка ферментной активности остаются ключевыми методами подтверждения БНП и исключения других наследственных патологий [1, 4, 8].

МОНИТОРИНГ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ БНП

Пациенты с БНП типа А/В и В нуждаются в надлежащем наблюдении и мониторинге мультисистемных проявлений со стороны междисциплинарной клинической команды на протяжении всего детства и взрослой жизни. Согласно современным рекомендациям, анализ функции печени необходимо проводить каждые 6–12 месяцев с оценкой уровня трансаминаз, ГГТ, билирубина, альбумина и протромбинового времени/МНО (международного нормализованного отношения). Крайне важна оценка липидного профиля для анализа рисков формирования стеатоза печени. Прогрессирование фиброза печени можно контролировать с применением неинвазивных методов диагностики (транзиентная эластография на основе ультразвука) и только в ряде случаев прибегать к биопсии органа. Крайне важно при развитии цирроза печени поддерживать питание и физическую активность для профилактики саркопении. Рекомендованы запрет на употребление потенциально гепатотоксичных препаратов, своевременная вакцинация для профилактики вирусных гепатитов А и В, а при развитии цирроза печени — мониторинг портальной гипертензии и профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Мониторинг уровня аммиака при циррозе печени позволяет проводить профилактику печеночной энцефалопатии. Развитие спонтанного бактериального перитонита требует своевременной диагностики и назначения антибактериальной терапии. Пациентам с циррозом печени необходимо регулярное комплексное обследование раз в 6 месяцев для определения показаний к проведению трансплантации печени [15, 16].

ЛЕЧЕНИЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ БНП

Лечение поражения печени при БНП направлено на замедление прогрессирования липидного накопления, снижение гепатоспленомегалии, коррекцию функциональных нарушений печени и уменьшение риска фиброза и цирроза. Поскольку заболевание является редким наследственным нарушением метаболизма, до недавнего времени специфической этиотропной терапии для коррекции основного дефекта не существовало, а основное внимание уделялось поддерживающей терапии и симптоматическому лечению [3, 17, 18].

Новым и перспективным направлением в лечении БНП является ферментная заместительная терапия (ФЗТ) с использованием рекомбинантной кислой сфингомиелиназы — препарата олипудазы альфа (olipudase alfa). В настоящее время олипудазы альфа является единственным патогенетическим методом лечения БНП типов А/В и В, который в 2022 г. был одобрен FDA (англ. Food and Drug Administration — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Министерства здравоохранения и социальных служб США) и ЕМА (англ. European Medicines Agency — Европейское агентство лекарственных средств).

В настоящее время олипудазы альфа зарегистрирована в ряде стран для лечения не неврологических проявлений БНП, но доступность препарата и рекомендации по его применению все еще находятся в стадии развития и адаптации к клинической практике [17, 18].

Препарат Зенпозайм зарегистрирован в РФ 29 февраля 2024 г. и применяется у детей и взрослых с БНП типа А/В

и В, предназначенная для лечения хронических системных неврологических проявлений заболевания, так как олипудаза альфа не проходит через гематоэнцефалический барьер и не влияет на прогрессирование неврологической симптоматики. Терапия была разработана для компенсации дефицита фермента и уменьшения накопления сфингомиелина в тканях, в том числе в печени. Клинические исследования показали, что регулярное внутривенное введение олипудазы альфа один раз в две недели может приводить к уменьшению объема печени на 20–25% в течение года, улучшению печеночной функции, замедлению прогрессирования фиброза и коррекции нарушений липидного обмена у пациентов с хроническими формами БНП [8, 17, 18].

Если ФЗТ недоступна или противопоказана, лечение направлено на симптоматическое и поддерживающее сопровождение:

1) мониторинг и коррекцию функции печени: регулярное исследование печеночных ферментов, билирубина и других показателей функции органа с ранним выявлением признаков фиброза или прогрессирующей недостаточности;

2) коррекцию дислипидемии: диетотерапия и медикаментозная коррекция нарушенного липидного профиля в соответствии с клиническими показаниями;

3) профилактику метаболических и гематологических нарушений: при выраженном гиперспленизме и тромбоцитопении проводятся меры по снижению риска кровоточивости и коррекции анемии;

4) профилактику и лечение осложнений: лечение инфекций, асцита, портальной гипертензии и других вторичных проявлений тяжелого поражения печени.

Важно отметить, что трансплантация печени рассматривается крайне редко и только в случаях выраженной печеночной недостаточности или осложнений, не поддающихся медикаментозной терапии; такие вмешательства требуют тщательного междисциплинарного подхода и оценки рисков [19].

Ведутся исследования по расширению показаний для ФЗТ и разработке новых модальностей, включая генную терапию и малые молекулы, способные более эффективно влиять на биохимический дефект при БНП и замедлять прогрессирование поражения печени. Кроме того, изучаются подходы к раннему выявлению заболевания и оптимизации долгосрочного сопровождения пациентов с хроническими висцеральными формами [17, 18]. Таким образом, современная терапия поражения печени при БНП предполагает комбинацию ФЗТ, поддерживающей и симптоматической терапии, с акцентом на раннюю диагностику и непрерывное наблюдение состояния печени для улучшения качества жизни пациентов.

У пациентов с хроническими висцеральной и нейровисцеральной формами БНП цели лечения поражения печени должны быть направлены на регресс гепатомегалии, фиброза и улучшения функции органа для снижения серьезной заболеваемости и смертности [17, 18].

Варианты лечения пациентов с терминальной стадией заболевания печени ограничены: это контроль отеков и асцита, предотвращение кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода, печеночной энцефалопатии и спонтанного бактериального перитонита, вакцинация и поддержание питания, в то время как трансплантация печени проводится у ряда пациентов с БНП в зависимости от степени осложнений, вызванных циррозом [19]. Учитывая доступность ФЗТ, повышение осведомленности медицинских работников о заболевании и лучшее понимание естественного течения БНП, в рамках гетерогенного спектра патологии становятся все более

важными для принятия соответствующих клинических решений. По данным исследования II фазы при оценке 5 взрослых пациентов в течение 30 месяцев олипудаза альфа приводила к уменьшению объемов печени и селезенки на 31% и 39% соответственно. Препарат улучшил параметры респираторного резерва на 35%, а также липидный профиль и минеральную плотность костной ткани. Побочными эффектами при назначении препарата были головная боль, тошнота и боль в животе. Антитела к препарату и гематологические или сердечные побочные эффекты отсутствовали. При лечении олипудазой альфа биомаркеры (хитотриозидазы в сыворотке и лизосфингомиелин в высушенных образцах крови) значительно снизились [11]. По данным исследований ASCEND (фаза 2/3, взрослые, n = 36) и ASCEND-Peds (фаза 1/2, дети, n = 20) олипудаза альфа демонстрирует значимую эффективность в отношении поражения печени при БНП. После 1 года терапии у пациентов обеих возрастных групп наблюдалось уменьшение объема печени по данным магнитно-резонансной томографии, снижение активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), нормализация липидного профиля (снижение общего холестерина, холестерина ЛПНП, ТГ при повышении холестерина ЛПВП) и повышение количества тромбоцитов. Во втором году исследования ASCEND у пациентов сохранялись стойкие улучшения показателей функции печени, что подтверждает долгосрочную эффективность ферментной заместительной терапии [17, 23].

Y. Liu и соавт. провели трансплантацию печени семи пациентам с БНП-В, у которых симптомы проявились через 12 (6–14) месяцев, причем трансплантацию провели через 6,5 (2,2–8,6) лет. Четыре пациента получили трансплантат от живого донора, а три — ортотопическую трансплантацию целой печени. При медианном периоде наблюдения в 10 (5–53) месяцев все пациенты были живы и имели адекватный компенсаторный рост. Функция печени нормализовалась в течение трех недель после трансплантации, наблюдалось улучшение показателей количества тромбоцитов, лейкоцитов и уровня ТГ. Состояние легких улучшилось после трансплантации, произошло разрешение их интерстициального заболевания и улучшение функции. Однако у пациентов с нарушением психомоторных функций и задержкой развития симптомы сохранялись. Авторы пришли к выводу, что трансплантация печени является эффективной терапией для пациентов с БНП-В с тяжелой печеночной и легочной дисфункцией [19].

ПРОГНОЗ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ БНП

Наиболее распространенными причинами заболеваемости и смертности, связанными с БНП, являются дыхательная и печеночная недостаточность, в то время как более выраженное висцеральное поражение и нейродегенеративный фенотип считаются факторами, способствующими более ранней смерти у этих пациентов. Соответственно, нынешняя экспертная группа рассматривает поражение легких (инфильтративные изменения, респираторные инфекции и дыхательная недостаточность), печени (цирроз, портальная гипертензия, печеночно-клеточная недостаточность) и гематологические нарушения (тяжелая тромбоцитопения и коагулопатия, геморрагический синдром, разрыв селезенки и селезеночной вены, желудочно-кишечное и варикозное кровотечение) как основные причины преждевременной смерти при БНП [20, 21].

В одноцентровом исследовании 2017 г., проводившемся при участии 103 пациентов с БНП в течение 10 лет, у шести из них развилась молниеносная печеночная недостаточность, а у трех были обнаружены признаки цирроза при биопсии печени. Двое больных с печеночной недостаточностью успешно пере-

несли ортотопическую трансплантацию печени в возрасте 12 и 25 лет, в то время как остальные умерли от печеночной недостаточности [2].

В другой публикации при оценке естественного течения БНП-В [22] у одного пациента уже в первое десятилетие развилась печеночная дисфункция, и впоследствии он умер от печеночной недостаточности. Гомозиготы по патогенным вариантам *p.R608*, *p.P323A* и *p.P330R* имели более легкое течение заболевания, чем другие генотипы. В работе О. Lidove и соавт. был описан случай смерти взрослого пациента в возрасте 31 года от рефрактерной энцефалопатии, связанной с циррозом и печеночной недостаточностью [7]. В одной из зарубежных публикаций у 13 чилийских детей наличие патогенного варианта *p.A359D*, связанного с умеренной или тяжелой формой БНП-В, привело к развитию прогрессирующего цирроза у пяти пациентов. У всех пяти наблюдалось примерно четырехкратное повышение уровня ферментов печени. Трое из этих больных умерли от печеночной недостаточности, а двум другим проведена трансплантация печени [12].

Cassiman и соавт. собрали данные о 85 пациентах, умерших от БНП-В. У них наблюдались спленомегалия (96,6%), гепатомегалия (91,4%), дисфункция печени (82,6%) и поражение легких (75,0%). Медианный возраст начала первых симптомов, возраст постановки диагноза и смерти или трансплантации печени составили 0,8 (0–60), 2,0 (0,2–78) и 18 (0,58–78) лет соответственно. Ведущими причинами смерти были дыхательная и печеночная недостаточность (по 27,7% каждая) независимо от возраста. Авторы разделили свою когорту на две группы: с хронической висцеральной и нейровисцеральной формами БНП. В анализе у пациентов с хронической висцеральной формой БНП был более низкий возраст появления первых симптомов (0,5 против 1,25 года), постановки диагноза (1,7 года против 5 лет) и смерти или трансплантации печени (8 лет против 23,5 года). По сравнению с хронической нейровисцеральной формой БНП, у 31,8% наблюдалось прогрессирование нейродегенеративного поражения наряду с респираторными изменениями (по 23,1% и патологией печени (19,2%), приведшими к смерти. В подгруппе из 23 пациентов с терминальной стадией заболевания печени возраст появления симптомов составлял 0,8 (0,17–5) года, а возраст постановки диагноза — 3 (0,2–67) года. 12 (52,2%; возрастной диапазон 2,5–18 лет) и 11 пациентов (47,8%; возрастной диапазон 21–67 лет) умерли — средний возраст смерти составил 18 (2,5–67) лет — или перенесли трансплантацию печени в детстве. Другие причины смерти, связанные с печенью, включали варикозное кровотечение ($n = 4$) и гепатоцеллюлярную карциному ($n = 2$) [20].

ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С БНП

При БНП качество жизни в основном зависит от усталости, одышки и боли, вызванных поражением органов. Развитие органомегалии, в том числе за счет гепатомегалии с увеличением в размере живота, может сопровождаться тяжестью и болями в животе, чувством раннего насыщения, нарушением стула и усугублением одышки за счет давления на диафрагму. Развитие цирроза печени с портальной гипертензией ограничивает физическую активность пациента, приводит к хронической усталости, задержке физического развития, саркопении, нарушению сна, развитию геморрагического синдрома и отеков. Таким образом, не только заболевание, но и развитие цирроза печени может негативно влиять на внешний облик пациента, самооценку и отношения со сверстниками. Опросники качества жизни, используемые

в педиатрической практике (PedsQL, HUI), считаются полезным инструментом для периодической оценки качества жизни с целью мониторинга заболевания и анализа эффективности лечения [4, 8, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поражение печени при БНП типов А, А/В и В является одним из ключевых проявлений заболевания и оказывает значительное влияние на клинический прогноз пациентов. Морфологические изменения в виде накопления сфингомиелина в гепатоцитах и клетках Купфера, фиброз и нарушение архитектуры паренхимы тесно коррелируют с клиническими проявлениями, такими как гепатоспленомегалия, нарушения функции печени и дислипидемия. Лабораторные и биохимические маркеры (сниженная активность кислой сфингомиелиназы, повышение трансаминаз, нарушения липидного профиля и тромбоцитопения) играют важную роль в раннем выявлении заболевания и мониторинге его прогрессирования. Дифференциальная диагностика с другими лизосомными болезнями накопления, наследственными метаболическими нарушениями печени и дислипидемиями необходима для точного определения типа БНП и выбора адекватной стратегии ведения пациента.

Современные подходы к лечению поражения печени включают ФЗТ олипудазой альфа, которая демонстрирует значимое сокращение объема печени и улучшение лабораторных маркеров, а также комплексную поддерживающую терапию, направленную на коррекцию метаболических и функциональных нарушений.

Ранняя диагностика, комплексное наблюдение и индивидуализированный терапевтический подход позволяют замедлить прогрессирование печеночного поражения, улучшить качество жизни пациентов и прогноз заболевания. Перспективы дальнейших исследований предполагают оптимизацию ФЗТ, развитие новых методов раннего выявления и изучение долгосрочного влияния лечения на морфологические и функциональные показатели печени.

Современный обзор морфологических, биохимических, лабораторных и терапевтических аспектов поражения печени при БНП свидетельствует о необходимости мультидисциплинарного подхода и своевременного вмешательства для минимизации тяжести поражения печени и сопутствующих осложнений. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи — Мовсисян Г. Б.

Концепция и дизайн исследования — Мовсисян Г. Б.

Написание текста — Мовсисян Г. Б.

Редактирование — Бокова Т. А.

Утверждение окончательного варианта статьи — Бокова Т. А.

Contribution of authors:

Concept of the article — Movsisyan G. B.

Study concept and design — Movsisyan G. B.

Text development — Movsisyan G. B.

Editing — Bokova T. A.

Approval of the final version of the article — Bokova T. A.

Литература/References

- Schuchman E. H., Wasserstein M. P. Types A and B Niemann-Pick disease. *Mol Genet Metab*. 2017; 120 (1-2): 27-33. DOI: 10.1016/j.jymgme.2016.12.008.
- McGovern M. M., Avetisyan R., Sanson B. J., Lidove O. Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Orphanet J Rare Dis*. 2017; 12 (1): 41. DOI: 10.1186/s13023-017-0572-z.

3. Wasserstein M. P., Schuchman E. H. Acid sphingomyelinase deficiency. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2024.
4. Бокова Т. А. Поражение печени при тесзаурисмозах: дефицит кислой сфингомиелиназы (болезнь Ниманна — Пика, типы А, В и А/В). РМЖ. Медицинское обозрение. 2025; 9 (5): 281-284. DOI: 10.32364/2587-6821-2025-9-5-4. Bokova T. A. Liver damage in thesaurismosis: deficiency of acidic sphingomyelinase (Niemann — Pick disease, types A, B and A/B). RMZh. Meditsinskoe obozrenie. 2025; 9 (5): 281-284. DOI: 10.32364/2587-6821-2025-9-5-4. (In Russ.)
5. Thurberg B. L., Wasserstein M. P., Schiano T., O'Brien F., Richards S., Cox G. F., McGovern M. M. Liver and skin histopathology in adults with acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B). Am J Surg Pathol. 2012; 36 (8): 1234-1246. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31825793ff.
6. Lidove O., Belmatoug N., Froissart R., et al. Acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B) in adulthood: a retrospective multicentric study of 28 adult cases. Rev Med Interne. 2017; 38 (5): 291-299. DOI: 10.1016/j.revmed.2016.10.387.
7. Lidove O., Sedel F., Charlotte F., Froissart R., Vanier M. T. Cirrhosis and liver failure: expanding phenotype of Acid sphingomyelinase-deficient niemann-pick disease in adulthood. JIMD Rep. 2015; 15: 117-121. DOI: 10.1007/8904_2014_306.
8. Sen Sarma M., Tripathi P. R. Natural history and management of liver dysfunction in lysosomal storage disorders. World J Hepatol. 2022; 14 (10): 1844-1861. DOI: 10.4254/wjh.v14.i10.1844.
9. Nascimbeni F., Dionisi Vici C., Vespasiani Gentilucci U., Angelico F., Nobili V., Petta S., Valenti L.; AISF Rare Diseases Committee. AISF update on the diagnosis and management of adult-onset lysosomal storage diseases with hepatic involvement. Dig Liver Dis. 2020; 52 (4): 359-367. DOI: 10.1016/j.dld.2019.12.005.
10. McGovern M. M., Wasserstein M. P., Bembi B., Giugliani R., Mengel K. E., Vanier M. T., Zhang Q., Peterschmitt M. J. Prospective study of the natural history of chronic acid sphingomyelinase deficiency in children and adults: eleven years of observation. Orphanet J Rare Dis. 2021 May 10; 16 (1): 212. DOI: 10.1186/s13023-021-01842-0.
11. Wasserstein M. P., Diaz G. A., Lachmann R. H., Jouvin M. H., Nandy I., Ji A. J., Puga A. C. Olipudase alfa for treatment of acid sphingomyelinase deficiency (ASMD): safety and efficacy in adults treated for 30 months. J Inherit Metab Dis. 2018; 41: 829-838. DOI: 10.1007/s10545-017-0123-6.
12. Acuña M., Martínez P., Moraga C., He X., Moraga M., Hunter B., Nuernberg P., Gutiérrez R. A., González M., Schuchman E. H., Santos J. L., Miquel J. F., Mabe P., Zanlungo S. Epidemiological, clinical and biochemical characterization of the p.(Ala359Asp) SMPD1 variant causing Niemann-Pick disease type B. Eur J Hum Genet. 2016; 24 (2): 208-213. DOI: 10.1038/ejhg.2015.89.
13. Eskes E. C. B., Sjouke B., Vaz F. M., Goorden S. M. I., van Kuilenburg A. B. P., Aerts J. M. F. G., Hollak C. E. M. Biochemical and imaging parameters in acid sphingomyelinase deficiency: Potential utility as biomarkers. Mol Genet Metab. 2020; 130 (1): 16-26. DOI: 10.1016/j.ymgme.2020.02.002.
14. Wang N. L., Lin J., Chen L., Lu Y., Xie X. B., Abuduxikuer K., Wang J. S. Neonatal cholestasis is an early liver manifestation of children with acid sphingomyelinase deficiency. BMC Gastroenterol. 2022; 22 (1): 227. DOI: 10.1186/s12876-022-02310-0.
15. Geberhiwot T., Wasserstein M., Wanninayake S., Bolton S. C., et al. Consensus clinical management guidelines for acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease types A, B and A/B). Orphanet J Rare Dis. 2023; 18 (1): 85. DOI: 10.1186/s13023-023-02686-6.
16. Wasserstein M., Dionisi-Vici C., Giugliani R., Hwu W. L., Lidove O., Lukacs Z., Mengel E., Mistry P. K., Schuchman E. H., McGovern M. Recommendations for clinical monitoring of patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). Mol Genet Metab. 2019; 126 (2): 98-105. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.11.014.
17. Diaz G. A., Jones S. A., Scarpa M., Mengel K. E., Giugliani R., Guffon N., Batsu I., Fraser P. A., Li J., Zhang Q., Ortemann-Renon C. One-year results of a clinical trial of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency. Genet Med. 2021; 23 (8): 1543-1550. DOI: 10.1038/s41436-021-01156-3.
18. Jones S. A., McGovern M., Lidove O., Giugliani R., Mistry P. K., Dionisi-Vici C., Munoz-Rojas M. V., Nahysnyk L., Schechter A. D., Wasserstein M. Clinical relevance of endpoints in clinical trials for acid sphingomyelinase deficiency enzyme replacement therapy. Mol Genet Metab. 2020; 131: 116-123. DOI: 10.1016/j.ymgme.2020.06.008.
19. Liu Y., Luo Y., Xia L., Qiu B., Zhou T., Feng M., Xue F., Chen X., Han L., Zhang J., Xia Q. The Effects of Liver Transplantation in Children With Niemann-Pick Disease Type B. Liver Transpl. 2019; 25: 1233-1240. DOI: 10.1002/lt.25457.
20. Cassiman D., Packman S., Bembi B., Turkia H. B., Al-Sayed M., Schiff M., Imrie J., Mabe P., Takahashi T., Mengel K. E., Giugliani R., Cox G. F. Cause of death in patients with chronic visceral and chronic neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B and B variant): Literature review and report of new cases. Mol Genet Metab. 2016; 118 (3): 206-213. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.05.001.
21. McGovern M. M., Lippa N., Baggio E., Schuchman E. H., Desnick R. J., Wasserstein M. P. Morbidity and mortality in type B Niemann-Pick disease. Genet Med. 2013; 15 (8): 618-623. DOI: 10.1038/gim.2013.4.
22. Wasserstein M. P., Desnick R. J., Schuchman E. H., Hossain S., Wallenstein S., Lamm C., McGovern M. M. The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from a 10-year longitudinal study. Pediatrics. 2004; 114: e672-e677. DOI: 10.1542/peds.2004-0887.
23. Diaz G. A., Giugliani R., Guffon N., et al. Long-term safety and clinical outcomes of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency: two-year results [published correction appears in Orphanet J Rare Dis. 2023 Mar 14; 18 (1): 55. doi: 10.1186/s13023-023-02647-z]. Orphanet J Rare Dis. 2022; 17 (1): 437. Published 2022 Dec 14. doi: 10.1186/s13023-022-02587-0

Сведения об авторах:

Мовсисян Гоар Борисовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории редких наследственных болезней у детей Медико-генетического центра, педиатр, гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения, Федеральное государственное автономное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1; доцент кафедры детских болезней факультета усовершенствования врачей, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского; Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; Movsisyan@nczd.ru

Бокова Татьяна Алексеевна, д.м.н., доцент, руководитель отделения педиатрии, заведующая кафедрой детских болезней факультета усовершенствования врачей, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского; Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; bta2304@mail.ru

Information about the authors:

Goar B. Movsisyan, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher at the Laboratory of Rare Hereditary Diseases in Children of the Medical and Genetic Center, pediatrician, gastroenterologist at the gastroenterological Department, Federal State Autonomous Institution National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 b. 1 Lomonosovsky Prospekt, Moscow, 119296, Russia; Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky; 61/2 Schepkina str., Moscow, 129110, Russia; Movsisyan@nczd.ru

Tatyana A. Bokova, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics, Head of the Department of Pediatric Diseases, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky; 61/2 Schepkina str., Moscow, 129110, Russia; bta2304@mail.ru

Поступила/Received 10.02.2026

Поступила после рецензирования/Revised 16.03.2026

Принята в печать/Accepted 18.03.2026

Дефицит лизосомной кислой липазы у детей: динамика клинико-лабораторных показателей на фоне фермент-заместительной терапии

Т. А. Бокова¹ ✉

А. С. Бевз²

О. А. Бокова³

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского, Москва, Россия, bta2304@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6428-7424>

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского, Москва, Россия, a.s.bevz@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4954-4872>

³ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского, Москва, Россия, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, bokova_o_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8131-5853>

Резюме

Введение. Дефицит лизосомной кислой липазы — хроническое, прогрессирующее заболевание, в основе которого лежит дефект гена *LIPA*, кодирующего лизосомную кислую липазу, приводящее к нарушению метаболизма липидов. Одним из органов-мишеней является печень. Для лечения больных с дефицитом лизосомной кислой липазы разработана фермент-заместительная терапия.

Цель работы. Оценить динамику клинических и лабораторных симптомов дефицита лизосомной кислой липазы у детей на фоне фермент-заместительной терапии препаратом себелипаза альфа.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации пяти детей с дефицитом лизосомной кислой липазы (два мальчика и три девочки), которые получали терапию себелипазой альфа согласно инструкции. В динамике проводились оценка антропометрических показателей (рост, вес, индекс массы тела и его SDS), биохимическое исследование крови с оценкой уровня трансаминаз (аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза), липидограмма (общий холестерин, липопротеины высокой и низкой плотности, триглицериды), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эластометрия печени.

Результаты. У трех (60%) детей до начала терапии имелись признаки недостаточности питания и снижение SDS индекса массы тела менее -1. У двух (40%) детей уже через год фермент-заместительной терапии данный показатель нормализовался, у одного ребенка это произошло через 2 года. До начала фермент-заместительной терапии у всех детей регистрировалось повышение уровня аланинаминотрансферазы: у трех детей (60%) — до двух норм и по одному ребенку — от двух до трех норм и более четырех норм. Аспартатаминотрансфераза была повышена у четверых детей (80%) до менее чем двух норм, у одного ребенка более трех норм. Через год от начала фермент-заместительной терапии у всех детей (100%) отмечалось снижение уровня трансаминаз, через 3 года нормализация данных показателей зарегистрирована у четверых детей (80%), у одного ребенка трансаминазы сохранялись повышенными в течение четырех лет наблюдения, хотя и имели более низкие значения, чем до начала фермент-заместительной терапии. Через год от начала терапии у всех детей отмечено сокращение размеров печени. У одного ребенка размеры органа нормализовались через 4 года терапии, у четверых детей (80%) гепатомегалия сохранялась все время наблюдения, хотя стала значительно меньше, чем до начала фермент-заместительной терапии.

Показатель степени фиброза по шкале METAVIR до начала фермент-заместительной терапии у двух детей (40%) составил F1, у одного ребенка — F2, еще у одного ребенка — F3. Через 2 года у всех детей он снизился до F0. Индекс стеатоза у трех детей (60%) — S3, у двух — S2. Признаки стеатоза у одного ребенка сохранялись в течение 8 лет терапии на уровне S3, еще у одного ребенка — в течение четырех лет на уровне S2, у двух детей (40%) через 2 года индекс стеатоза снизился с S2 до S1, у одного — с S3 до S0. Признаков прогрессирования поражения печени на фоне фермент-заместительной терапии ни у одного ребенка не отмечено. У трех детей (60%) через 3 года от начала терапии нормализовались размеры селезенки. Возрастания уровня липидов выше исходных значений на фоне фермент-заместительной терапии не выявлено, хотя уровни общего холестерина и липопротеинов низкой плотности чаще превышали нормативные показатели, а уровень триглицеридов через 3 года фермент-заместительной терапии у всех детей нормализовался. Уровни липопротеинов высокой плотности у одного ребенка сохранялись ниже нормы и через 4 года терапии.

Заключение. Сравнительный анализ клинических, лабораторных и инструментальных показателей пяти детей с дефицитом лизосомной кислой липазы, получающих фермент-заместительную терапию себелипазой альфа в течение трех лет

(два ребенка), четырех лет (два ребенка) и восьми лет (один ребенок), позволяет сделать вывод о положительной динамике на фоне терапии у всех пациентов, что проявляется нормализацией массо-ростовых показателей, сокращением размеров печени и селезенки, снижением маркеров цитолиза, улучшением или стабилизацией структурных изменений паренхимы печени. Отмечается отсутствие прогрессирования дислипидемии, хотя уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности при большинстве измерений остается повышенным, но ниже первоначальных значений, что объясняется сложным механизмом регуляции липидного обмена.

Ключевые слова: дефицит лизосомной кислой липазы, болезнь накопления эфиров холестерина, лизосомные болезни накопления, дети, лизосомная кислая липаза, ферментозаместительная терапия, себелипаза альфа

Для цитирования: Бокова Т. А., Бевз А. С., Бокова О. А. Дефицит лизосомной кислой липазы у детей: динамика клинико-лабораторных показателей на фоне фермент-заместительной терапии. Лечащий Врач. 2026; 4 (29): 26-33. <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.003>

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

Lysosomal acid lipase deficiency in children: dynamics of clinical and laboratory parameters on the background of enzyme replacement therapy

Tatyana A. Bokova¹✉

Anna S. Bevz²

Olga A. Bokova³

¹ Moscow Regional Clinical Research Institute named after M. F. Vladimirsky, Moscow, Russia, bta2304@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6428-7424>

² Moscow Regional Clinical Research Institute named after M. F. Vladimirsky, Moscow, Russia, a.s.bevz@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4954-4872>

³ Moscow Regional Clinical Research Institute named after M. F. Vladimirsky, Moscow, Russia, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, bokova_o_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8131-5853>

Abstract

Background. Lysosomal acid lipase deficiency (LALD) is a chronic, progressive disease based on a defect in the *LIPA* gene encoding lysosomal acid lipase, leading to impaired lipid metabolism. Currently, enzyme replacement therapy (ERT) has been developed.

Objective. To evaluate the dynamics of clinical and laboratory symptoms of LALD in children on the background of ERT with sebelipase alpha.

Materials and methods. A retrospective analysis of the medical records of 5 children with LALD (boys – 2, girls – 3) who received sebelipase alpha therapy according to the instructions was carried out. The dynamics of anthropometric parameters were assessed (height, weight, body mass index (BMI), SDS BMI, biochemical blood test with assessment of transaminase levels (ALT, AST), lipidogram, ultrasound examination of abdominal organs, liver elastometry).

Results. 3 (60%) children had signs of malnutrition and a decrease in SDS BMI of less than -1 before starting therapy. In 2 (40%) children, after 1 year of ERT, this indicator returned to normal, in 1 child after 2 years. Before the start of ERT, all children had an increase in ALT levels: in 3 (60%) children – up to 2 norms, and in 1 child – from 2 to 3 norms and more than 4 norms, AST: in 4 (80%) children – less than 2 norms, in 1 child – more than 3 norms. After 1 year from the start of ERT, all children (100%) showed a decrease in the level of transaminases, after 3 years normalization of these indicators was registered in 4 (80%) children, in 1 child transaminases remained elevated during 4 years of follow-up, although they had lower values than before the start of ERT. After 1 year from the start of therapy, all children showed a reduction in liver size. In 1 child, organ size returned to normal after 4 years of therapy, and in 4 (80%) children, hepatomegaly persisted throughout the follow-up, although it became significantly less than before the start of ERT. The METAVIR fibrosis score before the start of FGT in 2 (40%) children was F1, in 1 child – F2, and in 1 child – F3. After 2 years, it decreased to F0 in all children. The steatosis index in 3 (60%) children is S3, and in 2 children it is S2. Signs of steatosis in 1 child persisted for 8 years of therapy at S3 level, in 1 child for 4 years at S2 level, in 2 (40%) children after 2 years the index of steatosis decreased from S2 to S1, in 1 child – from S3 to S0. There were no signs of liver damage progression on the background of ERT in any child. The size of the spleen was normal in 3 (60%) children 3 years after the start of therapy. No increase in lipid levels above baseline values was detected in any child on the background of ERT: total cholesterol and LDL exceeded the standard values more often, while the level of TG normalized after 3 years of PHT in all children. HDL in 1 child remained below normal even after 4 years of therapy.

Conclusion. A comparative analysis of the clinical, laboratory and instrumental parameters of 5 children with LALD who received sebelipase alpha for 3 years (2 children), 4 years (2 children) and 8 years (1 child) allows us to conclude that there are positive dynamics against the background of therapy in all patients. This is manifested by normalization of body weight-growth indicators, reduction in the size of the liver and spleen, decrease in cytolysis markers, improvement or stabilization of structural changes in the liver parenchyma. There is no progression of dyslipidemia, although the levels of cholesterol and LDL remain elevated in most measurements, but below the initial values, which is explained by a complex mechanism of regulation of lipid metabolism.

Keywords: lysosomal acid lipase deficiency, cholesterol ester accumulation disease, lysosomal accumulation diseases, children, lysosomal acid lipase, enzyme replacement therapy, sebelipase alpha

For citation: Bokova T. A., Bevz A. S., Bokova O. A. Lysosomal acid lipase deficiency in children: dynamics of clinical and laboratory parameters on the background of enzyme replacement therapy. Lechaschi Vrach. 2026; 4 (29): 26-33. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.003>

Conflict of interests. Not declared.

Дефицит лизосомной кислой липазы, ДЛКЛ (код МКБ-10 — E75.5. Другие нарушения накопления липидов), — это хроническое, прогрессирующее заболевание из группы лизосомных болезней накопления, в основе которого лежит дефект гена *LIPA*, кодирующего лизосомную кислую липазу (ЛКЛ), в результате которого нарушается метаболизм липидов и происходит накопление сложных эфиров холестерина и триглицеридов (ТГ) в различных органах и тканях. Одним из основных органов-мишеней при данном заболевании является печень. Тип наследования заболевания — аутосомно-рецессивный, а распространенность согласно мировым данным составляет от 1:40 000 до 1:300 000, при этом ожидаемая частота встречаемости в России — около одного случая на 100 тысяч населения [1].

Заболевание представлено двумя клиническими фенотипами: болезнь Вольмана и болезнь накопления эфиров холестерина (БНЭХ). Симптомы болезни Вольмана (инфантильная форма ДЛКЛ) проявляются уже в первые 2-3 месяца жизни. Ведущими клиническими признаками являются ранняя задержка физического развития, синдром мальабсорбции, диарея, персистирующая рвота, тяжелое поражение печени вплоть до развития терминальной стадии печеночной недостаточности, кальцификация и увеличение надпочечников. Характерно тяжелое, быстро прогрессирующее течение заболевания, приводящее к летальному исходу обычно уже на первом году жизни [2].

БНЭХ имеет более благоприятное течение, характеризуется более медленным прогрессированием и манифестирует в более старшем возрасте [3, 4]. Наиболее частыми симптомами при данной форме заболевания являются: гепатоспленомегалия (ГСМ), диффузные изменения паренхимы печени и селезенки, синдром цитолиза с повышением в крови концентрации аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ),

изменение липидограммы — повышение в сыворотке крови уровня общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), реже ТГ, снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). В раннем детском возрасте частыми симптомами заболевания помимо ГСМ также являются нарушения функции желудочно-кишечного тракта — ЖКТ (диарея, метеоризм, боли в животе), задержка темпов физического развития [5, 6]. Уже в молодом возрасте атерогенная дислипидемия может приводить к развитию атеросклероза и ранним сосудистым осложнениям (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт и пр.), также возможно развитие фиброза и цирроза печени, прогрессирующей печеночной недостаточности, что может являться причиной преждевременной смерти.

На сегодняшний день существует современный и высокоинформативный тест, позволяющий подтвердить или исключить ДЛКЛ, — определение активности ЛКЛ в сухих пятнах крови, или энзимодиагностика. При снижении активности фермента проводится дополнительное молекулярно-генетическое исследование (выявление мутаций в гене *LIPA*).

Лечение ДЛКЛ включает назначение патогенетической терапии: проводится пожизненная фермент-заместительная терапия (ФЗТ) препаратом себелипазой альфа (Канума®) — рекомбинантной ЛКЛ. При поступлении в кровоток себелипаза альфа поглощается клетками организма и транспортируется в лизосомы через маннозо-6-фосфатные рецепторы, в результате чего увеличивается энзиматическая активность — значительно повышается гидролиз накопленных сложных липидов и снижается их дальнейшее накопление. При БНЭХ препарат вводится внутривенно капельно в дозировке 1 мг/кг (по показаниям доза может увеличиваться до 3 мг/кг) один раз в две недели. При болезни Вольмана начальная доза составляет 1 или 3 мг/кг 1 раз в неделю в зависимости от клинического состояния младенца.

Увеличение дозы до 5 мг/кг может рассматриваться в случае недостаточного клинического ответа [7-10].

В литературе представлены немногочисленные данные обзорах клинических случаев [11-13], из них единичные с оценкой эффективности ФЗТ [14-18]. В связи с этим представляет интерес анализ клинического течения ДЛКЛ у детей, находящихся под наблюдением в Московской области и получающих ФЗТ.

Целью данного исследования было оценить динамику клинических и лабораторных симптомов ДЛКЛ у детей, находящихся под наблюдением в Московской области, на фоне фермент-заместительной терапии препаратом себелипаза альфа (Канума®).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации пяти детей с ДЛКЛ, зарегистрированных в МО: двух мальчиков и трех девочек. Среди пациентов было два брата-близнеца и две родные сестры. У всех пациентов установлен и генетически подтвержден диагноз «E75.5. Другие нарушения накопления липидов: ДЛКЛ. Болезнь накопления эфиров холестерина». Дети получали терапию себелипазой альфа (Канума®) согласно инструкции внутривенно капельно каждые две недели в дозировке 1 мг/кг массы тела.

В течение трех лет на ФЗТ находилось два ребенка (40%), четырех лет — два ребенка (40%), восьми лет — один ребенок (20%). В динамике проводилась оценка антропометрических показателей — рост, вес, индекс массы тела (ИМТ, кг/м²) и стандартное отклонение (Standart deviation score — SDS) в программах Всемирной организации здравоохранения Anthro и AnthroPlus.

Проводилось биохимическое исследование крови с оценкой уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ), липидограмма (ОХ, ЛПВП, ЛПНП, ТГ), за нормативные показатели принимались референсные значения лаборатории.

Таблица 1. Характеристика наблюдаемых детей на начало ФЗТ [таблица составлена авторами] / Characteristics of the observed children at the beginning of enzyme replacement therapy [table compiled by the authors]

Параметр	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4	Пациент 5
Пол	Жен.	Муж.	Муж.	Жен.	Жен.
Возраст (лет)	9	11	11	1 год 8 мес	4
Рост (см)	132,5	131	130	80	117
Вес (кг)	28	25	26	10	19
ИМТ (кг/м ²)	15,9	14,6	15,4	15,6	13,9

Инструментальное обследование включало ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП), фиброэластомерию (стеатометрию) печени (фиброскан), оценивались стадия фиброза (F) по шкале METAVIR и степень стеатоза (S) по шкале Brunt/Kleiner.

Статистический анализ проводился с помощью программ Microsoft Office Excel 2021 и SPSS 23.0 (SPSS Inc., USA). Количественные данные имели распределение, отличное от нормального, и представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me [Q25; Q75]). Качественные показатели описаны в виде абсолютных и относительных (%) величин. Для сравнения связанных выборок использовался метод Вилкоксона. Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ анамнестических данных показал, что у всех детей заболевание манифестировало в младшем дошкольном возрасте (до 5 лет), при этом медиана возраста постановки диагноза составила 9 лет [4,0; 10,0] (табл. 1).

Одним из ранних симптомов ДЛКЛ было повышение уровня трансаминаз (АЛТ и АСТ) в сыворотке крови. У трех из пяти детей (60%) синдром цитолиза сочетался с диспепсическими проявлениями в виде периодической боли в животе, метеоризма, неустойчивого стула, в связи с чем они длительное время наблюдались педиатром с диагнозом функциональных нарушений ЖКТ. У двух детей (40%) повышение уровня АЛТ и АСТ выявлено при обследовании по поводу острого респираторного заболевания.

У всех детей на момент постановки диагноза выявлялась гепатоспленомегалия, диффузные изменения паренхимы печени, синдром цитолиза, гиперхолестеринемия, повышение уровня ЛПНП. Средняя продолжительность диагностической одиссеи составила 4 года [1,7; 9,5]. Минимальный возраст начала ФЗТ – 1 год 8 мес, максимальный – 11 лет.

У трех из пяти (60%) наблюдавшихся детей до начала терапии имелись признаки недостаточности питания, о чем свидетельствовало снижение SDS ИМТ менее -1. У двух (40%) детей уже через год от начала ФЗТ данный показатель стал соответствовать нормативным значениям (SDS ИМТ от -1,0 до +1,0), у одного ребенка (с наиболее выраженным нарушением трофологического статуса) нормализация массо-ростовых показателей достигнута через 2 года

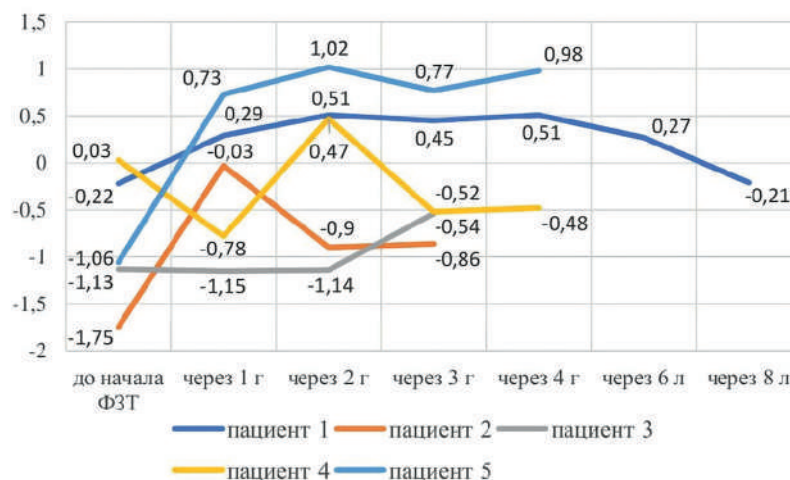


Рис. 1. Динамика изменения показателя SDS ИМТ [предоставлено авторами] / Dynamics of changes in the SDS BMI index [provided by the authors]

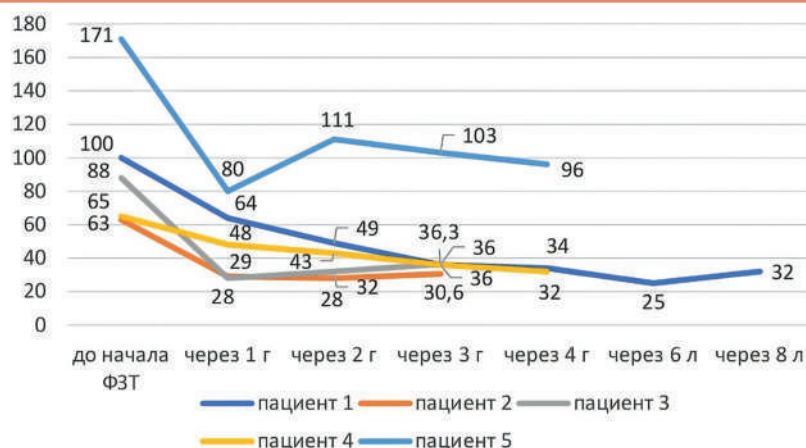


Рис. 2. Динамика изменения концентрации АЛТ (Ед/л) [предоставлено авторами] / Dynamics of changes in the concentration of alanine aminotransferase (U/l) [provided by the authors]

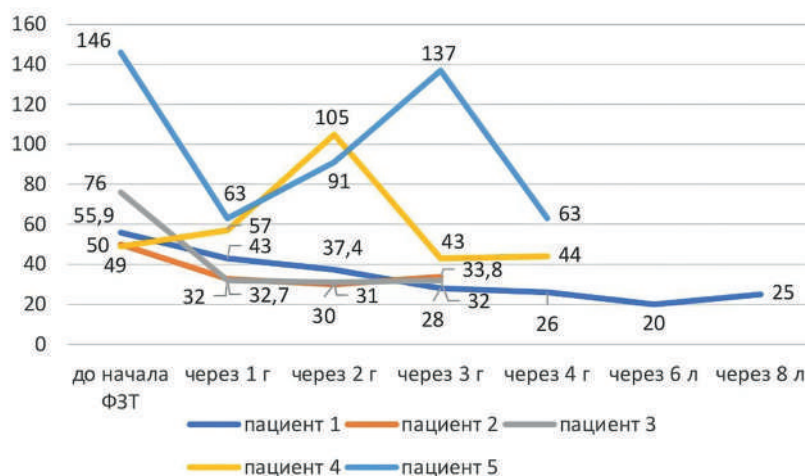


Рис. 3. Динамика изменения концентрации АСТ (Ед/л) [предоставлено авторами] / Dynamics of changes in the concentration of aspartate aminotransferase (U/l) [provided by the authors]

Таблица 2. **Динамика показателей инструментальных исследований на фоне ФЭТ** [таблица составлена авторами] / Dynamics of instrumental research indicators on the background of enzyme replacement therapy [table compiled by the authors]

Параметр	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4	Пациент 5
Размеры печени (по УЗИ): правая /левая доля (мм)					
До ФЭТ	144/80	156/74	138/72	82/50	103/82
Через 1 год	136/116	145/73	133/72	93/57	113/82
Через 2 года	128/87	135/65	130/65	96/55	120/69
Через 3 года	126/90	132/62	128/81	94/55	123/70
Через 4 года	123/83	130/78	128/60	90/54	122/77
Через 6 лет	122/80				
Через 8 лет	126/69				
Стадия фиброза (F) и степень стеатоза (S) (фиброзластометрия печени)					
До ФЭТ	F2 S3	F1 S2	F1 S2	F0 S3	F3 S3
Через 1 год	F2 S3	F1 S2	F1 S2	F0 S1	F0 S2
Через 2 года	F1 S3	F0 S1	F0 S1	F0 S0	F0 S2
Через 3 года	F0 S3	F0 S1	F0 S1	F0 S0	F0 S2
Через 4 года	F0 S3			F0 S0	F0 S2
Через 6 лет	F0 S3				
Через 8 лет	F0 S3				
Размеры селезенки по результатам УЗИ, мм					
До ФЭТ	102/50	142/50	142/53	66/30	95/45
Через 1 год	101/48	140/62	136/60	79/35	94/58
Через 2 года	103/44	138/73	129/66	76/44	93/50
Через 3 года	Не увеличена	Увеличена	Увеличена	Не увеличена	Не увеличена
Через 4 года	Не увеличена			Не увеличена	Не увеличена
Через 6 лет	Не увеличена				
Через 8 лет	Не увеличена				

от начала терапии. У остальных детей данный показатель находился в пределах нормативных значений в течение всего периода наблюдения (рис. 1).

До ФЭТ у всех детей регистрировалось повышение уровня АЛТ: у трех (60%) (пациенты 2, 3 и 4) до двух норм, у одного (пациент 1) от двух до трех норм и еще у одного (пациент 5) – более 4-х норм. Так же была повышена АСТ: у четырех (80%) детей – менее двух норм, у одного ребенка (пациент 5) – более трех норм. Уже через год от начала ФЭТ у всех детей (100%) отмечалось снижение уровня трансаминаз. При этом через 3 года нормализация данных показателей установлена у четырех (80%) детей, тогда как у одного ребенка (пациент 5) уровни АЛТ и АСТ сохранялись повышенными в течение 4-х лет наблюдения, хотя и имели более низкие значения, чем до начала ФЭТ (рис. 2 и 3).

До начала терапии все дети по данным УЗИ имели признаки ГСМ и диффузные изменения паренхимы печени по типу стеатоза. Сравнительный анализ данных показателей в динамике на фоне

ФЭТ у всех детей показал отчетливую положительную динамику. Уже через год от начала терапии у них зарегистрировано сокращение размеров печени. У одного ребенка (пациент 1) размеры

органа нормализовались через 4 года терапии, у остальных гепатомегалия сохранялась в течение всего периода наблюдения, хотя стала значительно меньше, чем до начала ФЭТ. У всех детей

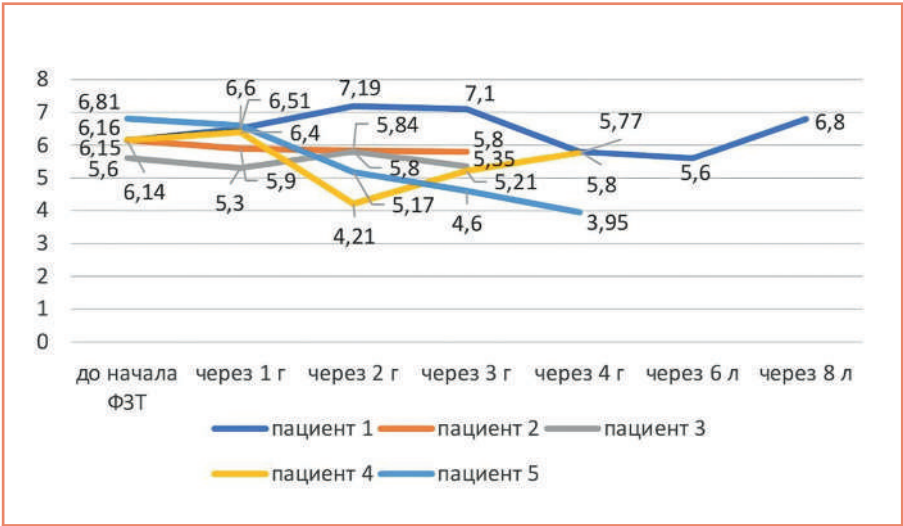


Рис. 4. **Динамика изменения концентрации ОХ (ммоль/л)** [предоставлено авторами] / Dynamics of changes in total cholesterol concentration (mmol/L) [provided by the authors]

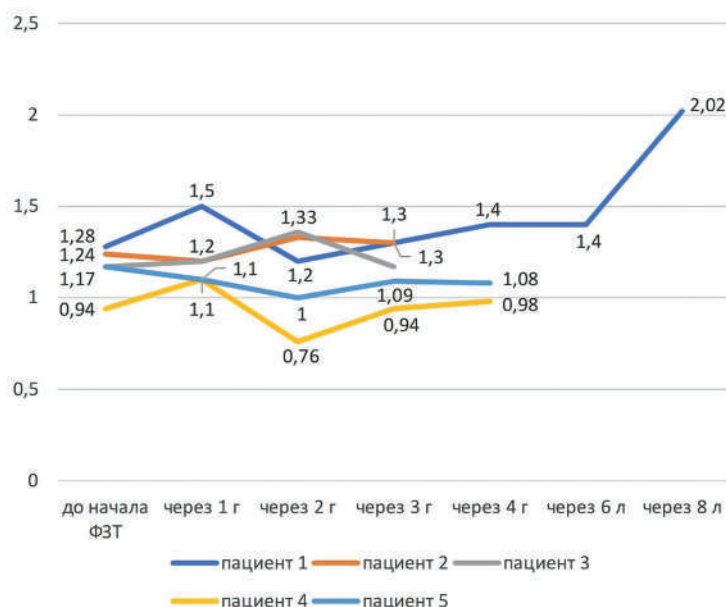


Рис. 5. Динамика изменения концентрации ЛПВП (ммоль/л) [предоставлено авторами] / Dynamics of changes in the concentration of high-density lipoproteins (mmol/L) [provided by the authors]

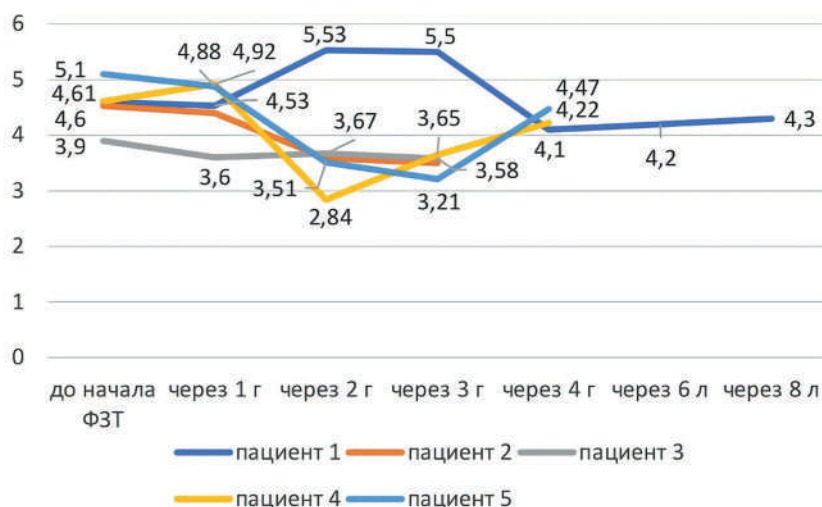


Рис. 6. Динамика изменения концентрации ЛПНП (ммоль/л) [предоставлено авторами] / Dynamics of changes in the concentration of low-density lipoproteins (mmol/L) [provided by the authors]

Признаков прогрессирования структурных изменений печени на фоне ФЗТ ни у одного ребенка не отмечено. Селезенка сократилась до нормальных размеров через 3 года от начала терапии у трех (60%) детей (пациенты 1, 4 и 5).

Проанализированы показатели липидограммы на фоне терапии себелипазой альфа. До начала лечения у всех детей концентрация ОХ и ЛПНП превышала нормативные значения. Уровень ТГ был повышен у двух (40%) детей (пациенты 2 и 3), а ЛПВП был снижен только у одного ребенка (пациент 4).

Сравнительный анализ уровня липидов сыворотки крови показал тенденцию к снижению исходных показателей ОХ, ЛПНП, ТГ и повышению ЛПВП на фоне ФЗТ. Ни у одного ребенка увеличения уровня липидов выше исходных значений не зарегистрировано: показатели ОХ и ЛПНП за весь период наблюдения были изменчивы и чаще превышали нормативные значения, тогда как уровень ТГ через 3 года ФЗТ у всех детей нормализовался. Концентрация ЛПВП у пациента 4 сохраняется на низких значениях и через 4 года терапии (рис. 4-7).

В целом на фоне проводимой ФЗТ уже через 3 года отмечалось статистически значимое снижение концентрации АЛТ, АСТ и ТГ ($p < 0,05$) в крови, а также тенденция к снижению показателей ОХ и ЛПНП, однако статистически значимых различий между данными показателями установлено не было (табл. 3).

Все дети переносят ФЗТ удовлетворительно, за весь период наблюдения нежелательных явлений, обусловленных введением препарата, установлено не было.

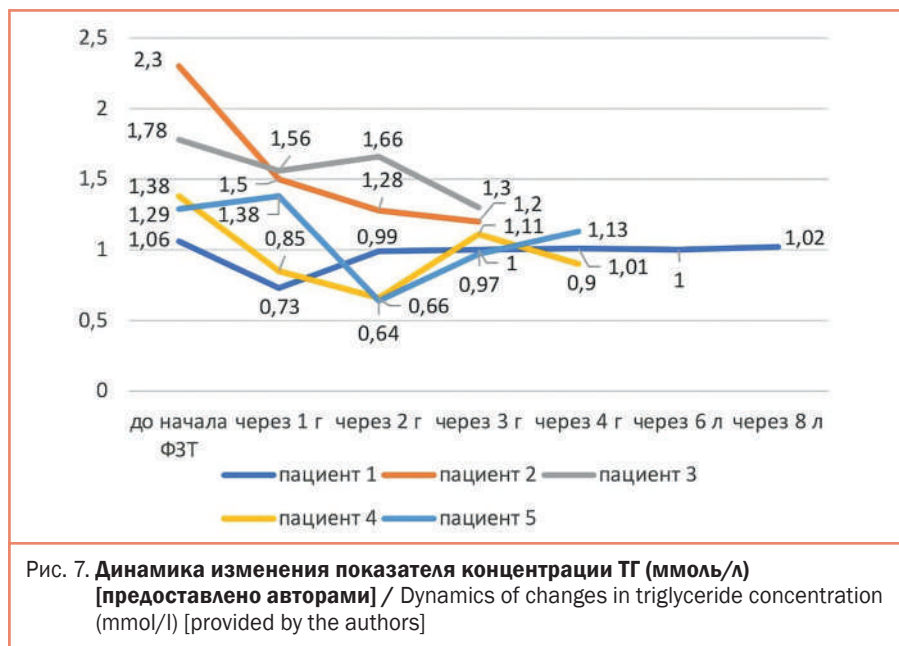
Следует отметить, что полученные нами данные согласуются с результатами наблюдательного исследования зарубежных авторов, которые также указывают на то, что ФЗТ наиболее значимо влияет на снижение показателей синдрома цитолиза и при этом не всегда удается достичь значимого снижения ОХ и ЛПНП. Стойкая дислипидемия на фоне ФЗТ является клинически значимой проблемой, что, вероятно, связано со сложными метаболическими путями синтеза и транспорта липидов в организме [15].

По данным 130-недельного наблюдения за пациентами с ДЛКЛ, получающими ФЗТ, чей средний возраст был 13 (4,7-59) лет, показатели АЛТ и АСТ нормализовались у 47% и 66% соответственно, ЛПНП снизился в среднем на 25% (39%, 6,5%), а ЛПВП повысился на 27% (19%, 44%) [16].

регистрировалась мелкоочаговая диффузная неоднородность паренхимы, ослабление УЗ-сигнала на 1/3 или 1/4.

По данным фиброэластометрии у двух (40%) детей (пациенты 2 и 3) стадия фиброза по шкале METAVIR составила F1, у одного ребенка (пациент 1) – F2, еще у одного (пациент 5) – F3. Индекс стеатоза у трех (60%) детей (пациенты 1, 4 и 5) – S3, у двух (40%) (пациенты 2 и 3) – S2. У всех детей уже

через 2 года терапии индекс фиброза снизился до уровня F0. При этом степень стеатоза у одного ребенка (пациент 1) сохранялась в течение 8 лет терапии на уровне S3 и еще у одного (пациент 5) – в течение четырех лет терапии на уровне S2. У двух (40%) детей (пациенты 2 и 3) индекс стеатоза через 2 года терапии снизился с S2 до S1, а у одного ребенка (пациент 4) – с S3 до S0 (табл. 2).



5-летнее наблюдение за 7 взрослыми пациентами, получающими ФЗТ себелипазой альфа, также показало эффективность и хорошую переносимость терапии: медианные уровни АЛТ и АСТ снизились к концу исследования с 81,5 до 54,0 ед/л и с 50,0 до 34,0 Ед/л соответственно, ЛПНП — со 113 до 78 мг/дл, а ОХ — со 171 до 132 мг/дл. Большинство нежелательных явлений, возникших в ходе лечения, были несерьезными (99%), легкими/умеренными (98%) и не были связаны с себелипазой альфа (87%) [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сравнительный анализ клинических, лабораторных и инструментальных показателей 5 детей с ДЛКЛ (БНЭХ), получающих ФЗТ себелипазой альфа в течение трех лет (2 ребенка), четырех лет (2 ребенка) и восьми лет (1 ребенок), в целом позволяет сделать вывод о положительной динамике на фоне ФЗТ, что проявляется нормализацией массо-ростовых показателей, сокращением размеров печени и селе-

зенки, снижением маркеров цитолиза, улучшением или стабилизацией структурных изменений паренхимы печени. Со стороны липидного обмена отмечается отсутствие прогрессирования дислипидемии, при этом уровень ОХ и ЛПНП при большинстве измерений хотя и оставался повышенным, однако был ниже первоначальных значений (до начала терапии). Возможно, это объясняется сложным механизмом регуляции липидного обмена, процессов синтеза и транспортировки. Кроме того, помимо ФЗТ, пациенты требуют обязательного контроля за жесточением диеты и ограничением жиров в рационе. Длительная ФЗТ показала хорошую переносимость и безопасность себелипазы альфа (Канума®). ЛВ

Вклад авторов:

Концепция статьи — Бокова Т. А.
Концепция и дизайн исследования — Бокова Т. А.
Написание текста — Бокова Т. А., Бокова О. А.
Сбор и обработка материала — Бевз А. С., Бокова О. А.
Анализ материала — Бевз А. С.

Редактирование — Бокова Т. А.
Утверждение окончательного варианта статьи — Бокова Т. А.
Contribution of authors:
Concept of the article — Bokova T. A.
Study concept and design — Bokova T. A.
Text development — Bokova T. A., Bokova O. A.
Collection and processing of material — Bevs A. S., Bokova O. A.
Material analysis — Bevs A. S.
Editing — Бокова Т. А.
Approval of the final version of the article — Бокова Т. А.

Литература/References

- Другие нарушения накопления липидов (дефицит лизосомной кислой липазы): Клинические рекомендации. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/354_2.
- Other lipid accumulation disorders (lysosomal acid lipase deficiency): Clinical recommendations. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/354_2. (In Russ.)
- Pericleous M., Kelly C., Wang T., et al. Wolman's disease and cholesteryl ester storage disorder: the phenotypic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 2 (9): 670-679.
- Багаева М. Э., Строкова Т. В., Михайлова С. В., Лаврова А. Е. и соавт. Дефицит лизосомной кислой липазы (болезнь накопления эфиров холестерина): анализ клинических случаев в российской популяции. *Вопросы детской диетологии.* 2021; 19 (5): 35-44. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-5-35-44.
- Багаева М. Э., Строкова Т. В., Михайлова С. В., Лаврова А. Е., et al. Lysosomal acid lipase deficiency (cholesteryl ester storage disease): analysis of clinical cases in the russian population. *Voprosy detskoy dietologii.* 2021; 19 (5): 35-44. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-5-35-44. (In Russ.)
- Метаболические болезни печени у детей и подростков: монография. Титульные авторы: Волынец Г. В., Морозов Д. А. М.: 2025. 336 с. *Metabolic liver diseases in children and adolescents: monograph.* Titular authors: Volynets G. V., Morozov D. A. M.: 2025. 336 p. (In Russ.)
- Бевз А. С., Бокова Т. А. Дефицит лизосомной кислой липазы: особенности манифестации у пациентов Московской области. *Экспериментальная и клиническая гастроэн-*

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей на фоне терапии (Ме [Q25; Q75]) [таблица составлена авторами] / Dynamics of laboratory parameters during therapy (Me [Q25; Q75]) [table compiled by the authors]

Показатель	АЛТ, ед/л	АСТ, ед/л	ОХ, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
До начала ФЗТ	88 [64,0;135,75]	55,9 [49,5;111,0]	6,15 [5,87;6,48]	1,17 [1,05;1,26]	4,6 [4,21;4,85]	1,38 [1,17;2,04]
Через 1 год	48 [28,5;72,0]	43 [32,35;60,0]	6,4 [5,6;6,55]	1,2 [1,1;1,35]	4,53 [4,0;4,9]	1,38 [0,79;1,53]
Через 2 года	45 [26,25;80,0]	37,4 [29,2;98,0]	5,8 [4,69;6,51]	1,2 [0,88;1,34]	3,59 [3,17;4,6]	0,99 [0,65;1,42]
Через 3 года	36* [33,3;69,65]	33,8* [30,25;90,15]	5,35 [4,90;6,45]	1,17 [1,15;1,3]	3,58 [3,35;4,57]	1,11* [0,99;1,25]

Примечание. * $p < 0,05$.

- терология. 2024; 221 (1): 120-125. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-221-1-120-125.
- Bevz A. S., Bokova T. A. Lysosomal acid lipase deficiency: particular manifestations in patients of the Moscow region. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2024; 221 (1): 120-125. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-221-1-120-125. (In Russ.)
6. Zhurkova N. V., Vashakmadze N. D., Bokova T. A., Rykunova A. I., et al. Lysosomal acid lipase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2024; 2 (141): 108092. ISSN 1096-7192. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.108092>.
7. Анисимова И. В., Албегова М. Б., Багаева М. Э., Байдакова Г. В. с соавт. Клинические рекомендации по ведению детей с дефицитом лизосомной кислой липазы. *Педиатрическая фармакология*. 2023; 20 (4): 337-354. <https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2602>.
- Anisimova I. V., Albegova M. B., Bagaeva M. E., Baidakova G. V., et al. Clinical guidelines for the management of children with lysosomal acid lipase deficiency. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2023; 20 (4): 337-354. <https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2602>. (In Russ.)
8. Бокова Т. А., Коталевская Ю. Ю. Дефицит лизосомной кислой липазы: современные возможности диагностики и лечения. *Поликлиника*. 2024; 2: 30-33. Bokova T. A., Kotalevskaya Yu. Y. Lysosomal acid lipase deficiency: modern diagnostic and treatment options. *Polyklinika*. 2024; 2: 30-33. (In Russ.)
9. Su K., Donaldson E., Sharma R. Novel treatment options for lysosomal acid lipase deficiency: critical appraisal of sebelipase alfa. *Appl Clin Genet*. 2016; 9: 157-67. DOI: 10.2147/TACG.S86760.
10. Vijay S., Brassier A., Ghosh A., et al. Long-term survival with sebelipase alfa enzyme replacement therapy in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: final results from 2 open-label studies. *Orphanet J Rare Dis*. 2021; 16 (1): 13. DOI: 10.1186/s13023-020-01577-4.
11. Мирончев А. О., Серова Н. Н., Подгороднева Е. А., Мирончев О. В. Дефицит лизосомальной кислой липазы. Клинический случай. *Оренбургский медицинский вестник*. 2022; 3 (39): 56-59. Mironchev A. O., Serova N. N., Podgorodneva E. A., Mironchev O. V. Deficiency of lysosomal acid lipase. A clinical case. *Orenburgskii meditsinskii vestnik*. 2022; 3 (39): 56-59. (In Russ.)
12. Полянская Н. А., Горбунова А. А., Павлинова Е. Б., Савченко О. А. и соавт. Дефицит лизосомной кислой липазы: анализ применения ферментной заместительной терапии. *РМЖ. Мат I дитя*. 2022; 5 (3): 270-276. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-270-276. Polyanskaya N. A., Gorbunova A. A., Pavlina E. B., Savchenko O. A., et al. Lysosomal acid lipase deficiency: an analysis of the use of enzyme replacement therapy. *RMZh. Mat I ditya*. 2022; 5 (3): 270-276. (In Russ.)
13. Лаврова А. Е., Коновалова Е. Ю., Давыдова Д. А., Шеляхин В. Е., Лобанова Е. В. Дефицит лизосомной кислой липазы у ребенка 5 лет. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2017; 6: 183-186. Lavrova A. E., Konovalova E. Yu., Davydova D. A., Shelyakhin V. E., Lobanova E. V. Lysosomal acid lipase deficiency in a 5-year-old child. *Pediatriya. Zhurnal im. G. N. Speranskogo*. 2017; 6: 183-186. (In Russ.)
14. Vijay S., Brassier A., Ghosh A., Fecarotta S., Abel F., Marulka S., Jones S. A. Long-term survival with sebelipase alfa enzyme replacement therapy in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: final results from 2 open-label studies. *Orphanet J Rare Dis*. 2021; 16 (1): 13. DOI: 10.1186/s13023-020-01577-4.
15. Pritchard A. B., Strong A., Ficioglu C. Persistent dyslipidemia in treatment of lysosomal acid lipase deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2020; 15 (1): 58. DOI: 10.1186/s13023-020-1328-6. (In Russ.)
16. Burton B. K., Feillet F., Furuya K. N., Marulka S., Balwani M. Sebelipase alfa in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency: Final results of the ARISE study. *J Hepatol*. 2022; 76 (3): 577-587. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.10.026.
17. Сурков А. Н., Анушенко А. О., Мовсисян Г. Б., Потапов А. С. с соавт. Первый опыт применения в России ферментозаместительной терапии себелипазой альфа у ребенка с инфантильной формой дефицита лизосомной кислой липазы. *Педиатрия им. Г. Н. Сперанского*. 2020; 99 (1): 226-232. Surkov A. N., Anushenko A. O., Movsisyan G. B., Potapov A. S., et al. The first Russia experience with the use of enzyme replacement therapy with sebelipase alfa in a child with an infantile form of lysosomal acid lipase deficiency. *Pediatriya. Zhurnal im. G. N. Speranskogo*. 2020; 99 (1): 226-232. (In Russ.)
18. Jones S. A., Rojas-Caro S., Quinn A. G., Friedman M., Marulka S., Ezgu F., Zaki O., Gargus J. J., Hughes J., Plantaz D., Vara R., Eckert S., Arnoux J. B., Brassier A., Le Quan Sang K. H., Valayannopoulos V. Survival in infants treated with sebelipase Alfa for lysosomal acid lipase deficiency: an open-label, multicenter, dose-escalation study. *Orphanet J Rare Dis*. 2017; 12 (1): 25. DOI: 10.1186/s13023-017-0587-3.
19. Malinová V., Balwani M., Sharma R., Arnoux J. B., Kane J., Whitley C. B., Marulka S., Abel F. Sebelipase alfa for lysosomal acid lipase deficiency: 5-year treatment experience from a phase 2 open-label extension study. *Liver Int*. 2020; 40 (9): 2203-2214. DOI: 10.1111/liv.14603.

Сведения об авторах:

Бокова Татьяна Алексеевна, д.м.н., доцент, руководитель отделения педиатрии, заведующая кафедрой детских болезней факультета усовершенствования врачей, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени

М. Ф. Владимирского; Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; bta2304@mail.ru
Бевз Анна Сергеевна, ассистент кафедры детских болезней факультета усовершенствования врачей, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского; Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; a.s.bevz@yandex.ru

Бокова Ольга Александровна, ассистент кафедры детских болезней факультета усовершенствования врачей, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского; Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; ассистент кафедры восстановительной медицины, реабилитации и курортологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; bokova_o_a@staff.sechenov.ru

Information about the authors:

Tatyana A. Bokova, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics, Head of the Department of Pediatric Diseases, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky; 61/2 Schepkina str., Moscow, 129110, Russia; bta2304@mail.ru

Anna S. Bevz, assistant of the Department of Pediatric Diseases, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky; 61/2 Schepkina str., Moscow, 129110, Russia; a.s.bevz@yandex.ru

Olga A. Bokova, assistant of the Department of Pediatric Diseases, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky; 61/2 Schepkina str., Moscow, 129110, Russia; assistant of the Department of Restorative Medicine, Rehabilitation and Resortology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; bokova_o_a@staff.sechenov.ru

Поступила/Received 08.02.2026

Поступила после рецензирования/Revised 13.03.2026

Принята в печать/Accepted 17.03.2026

Неонатальная гипераммониемия: эволюция взглядов на патогенез, диагностику и лечение

М. Н. Шакая¹ ✉

И. И. Бочарова²

Т. А. Бокова³

¹ Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В. И. Краснопольского, Москва, Россия, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского, Москва, Россия, dr.shakaya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3838-3321>

² Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В. И. Краснопольского, Москва, Россия, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского, Москва, Россия, 567891@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5486-9794>

³ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского, Москва, Россия, bia2304@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6428-7424>

Резюме

Введение. Неонатальная гипераммониемия — это состояние, обусловленное повышенным содержанием аммиака в крови новорожденного как вследствие некоторых наследственных болезней обмена, так и возникающее на фоне тяжелой патологии перинатального периода. Под термином «неонатальная гипераммониемия» понимают повышение концентрации аммиака в сыворотке крови свыше 100 мкмоль/л для доношенных младенцев и более 150 мкмоль/л для недоношенных. Критическим считается уровень, превышающий 360 мкмоль/л (600 мкг/дл), поскольку он ассоциирован с высоким риском необратимых изменений со стороны головного мозга, печени, почек, других органов и систем и требует безотлагательного применения методов экстракорпоральной детоксикации. Проникнув в центральную нервную систему, аммиак запускает каскад патологических реакций, ключевой из которых является избыточное образование глутамина в клетках астроглии. Актуальность проблемы неонатальной гипераммониемии обусловлена не только ее жизнеугрожающим характером, сложностью своевременной диагностики вследствие неспецифичности клинических проявлений, но и высоким риском развития полиорганной недостаточности и летального исхода при несвоевременной коррекции гипераммониемии. Независимо от причины неонатальная гипераммониемия может стать жизнеугрожающей и привести к необратимому поражению клеток центральной нервной системы, печени и других органов.

Результаты. В настоящем обзоре проведен анализ современных представлений об этиопатогенезе неонатальной гипераммониемии, включая механизмы нейро- и цитотоксичности, классификацию этиологических факторов и клиническую семиотику. Особое внимание уделено дифференциально-диагностическому алгоритму, позволяющему разграничить первичные дефекты цикла мочевины, органические ацидемии и транзиторные состояния. Детально рассмотрены протоколы интенсивной терапии, включая фармакологические методы связывания аммиака, показания к экстракорпоральной детоксикации и долгосрочную стратегию ведения пациентов. Подчеркивается, что исход заболевания напрямую определяется своевременностью диагностики и незамедлительным началом патогенетической терапии.

Ключевые слова: гипераммониемия, новорожденные, дефекты цикла мочевины, органические ацидемии, натрия бензоат, натрия фенилацетат, карглумовая кислота, гемодиализ, неонатальный скрининг

Для цитирования: Шакая М. Н., Бочарова И. И., Бокова Т. А. Неонатальная гипераммониемия: эволюция взглядов на патогенез, диагностику и лечение. Лечащий Врач. 2026; 4 (29): 34–41. <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.004>

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

Neonatal hyperammonemia: the evolution of views on pathogenesis, diagnosis and treatment

Marika N. Shakaya¹✉

Irina I. Bocharova²

Tatyana A. Bokova³

¹ Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology named after Academician V. I. Krasnopol'sky, Moscow, Russia, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia, dr.shakaya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3838-3321>

² Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology named after Academician V. I. Krasnopol'sky, Moscow, Russia, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia, 567891@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5486-9794>

³ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia, bta2304@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6428-7424>

Abstract

Background. Neonatal hyperammonemia is a condition caused by an increased content of ammonia in the blood of a newborn, both as a result of certain hereditary metabolic diseases and occurring against the background of severe pathology of the perinatal period. Neonatal hyperammonemia is defined as serum ammonia concentration exceeding 100 $\mu\text{mol/L}$ for full-term infants and exceeding 150 $\mu\text{mol/L}$ for preterm infants. A level exceeding 360 $\mu\text{mol/L}$ (600 micrograms per deciliter (mcg/dL)) is considered a critical threshold, which is associated with a high risk of irreversible changes in the brain, liver, kidneys and other organ systems, and requires immediate initiation of extracorporeal detoxification methods. Upon entering the central nervous system, ammonia triggers a cascade of pathological reactions. The pivotal event in this case will be the overproduction of glutamine in astroglia. The relevance of neonatal hyperammonemia is underscored not only by its life-threatening nature and by the complexity of timely diagnosis due to the non-specific clinical presentation, but also by a significant risk of multiple organ failure and fatal outcome in the case of the delayed correction of hyperammonemia. Regardless of the cause, neonatal hyperammonemia can become life-threatening and lead to irreversible damage to cells of the central nervous system, liver and other organs.

Results. This review analyzes the current understanding of the etiopathogenesis of neonatal hyperammonemia, including the mechanisms of neuro- and cytotoxicity, the classification of etiological factors, and clinical semiotics. Special attention is paid to the differential diagnostic algorithm, which makes it possible to distinguish between primary defects of the urea cycle, organic acidemia and transient conditions. Intensive care protocols, including pharmacological methods of ammonia binding, indications for extracorporeal detoxification, and a long-term patient management strategy are considered in detail. It is emphasized that the outcome of the disease is directly determined by the timeliness of diagnosis and the immediate initiation of pathogenetic therapy.

Keywords: hyperammonemia, newborns, urea cycle defects, organic acidemia, sodium benzoate, sodium phenyl acetate, carbolic acid, hemodialysis, neonatal screening

For citation: Shakaya M. N., Bocharova I. I., Bokova T. A. Neonatal hyperammonemia: the evolution of views on pathogenesis, diagnosis and treatment. *Lechaschi Vrach.* 2026; 4 (29): 34-41. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.004>

Conflict of interests. Not declared.

Аммиак представляет собой высокотоксичный азотсодержащий метаболит, образующийся преимущественно в процессе катаболизма белков и аминокислот. В физиологических условиях его детоксикация осуществляется в гепатоцитах посредством орнитинового цикла (цикла мочевинообразования), однако у детей первых дней жизни, особенно рожденных преждевременно, функциональная активность ферментных систем этой метаболической цепи нередко оказывается сниженной [1, 2]. Под термином «неонатальная гипераммониемия» (НГА) понимают повышение концентрации аммиака в сыворотке крови более 100 $\mu\text{моль/л}$ для доношенных и более 150 $\mu\text{моль/л}$ для недоношенных. Критическим считается уровень, превышающий 360 $\mu\text{моль/л}$ (600 $\mu\text{кг/дл}$), поскольку он ассоциирован с высоким риском необратимых изменений со стороны головного мозга, печени, почек, других органов и систем и требует безотлагательного применения методов экстракорпоральной детоксикации [3, 4]. Актуальность проблемы НГА обусловлена не только ее жиз-

неугрожающим характером, сложностью своевременной диагностики вследствие неспецифичности клинических проявлений, но и высоким риском развития полиорганной недостаточности и летального исхода при несвоевременной коррекции гипераммониемии.

Целью настоящего обзора было обобщение современных представлений об этиопатогенетических механизмах НГА, систематизации клинико-лабораторных критериев диагностики и анализе эффективности различных терапевтических подходов с акцентом на профилактику неврологических осложнений.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ АММИАКА

В кровеносном русле аммиак присутствует в двух формах: ионизированной (NH_4^+) и неионизированной (NH_3). При физиологических значениях pH основная масса аммиака (более 98%) находится в виде иона аммония, однако именно неионизированная фракция, обладающая липофильными

свойствами, способна беспрепятственно проникать через гематоэнцефалический барьер [1, 5]. Проникнув в центральную нервную систему (ЦНС), аммиак запускает каскад патологических реакций, ключевой из которых является избыточное образование глутамина в клетках астроглии.

Фермент глутаминсинтетаза, локализованный преимущественно в астроцитах, катализирует реакцию связывания глутамата с аммиаком, продуктом которой является глутамин. Накопление данного соединения, обладающего выраженной осмотической активностью, приводит к набуханию астроцитов, формированию цитотоксического отека мозговой ткани и росту внутричерепного давления [1, 6]. В качестве дополнительных факторов, усугубляющих повреждение нейронов, выступают угнетение ключевых ферментов цикла трикарбоновых кислот (в частности, α -кетоглутаратдегидрогеназы), дисбаланс в системе нейромедиаторов (нарушение соотношения глутамата и гамма-аминомасляной кислоты) и активация процессов оксидативного стресса [7, 8]. Как следует из результатов современных исследований, нейротоксичность аммиака носит мультифакторный характер и именно комплексность повреждающих воздействий объясняет тяжесть неврологических исходов при манифестных формах НГА [9].

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ НГА

В современной научной литературе принято выделять три основные группы причин, приводящих к развитию НГА: проходящие (транзиторные) нарушения, наследственно обусловленные дефекты (первичные и вторичные) и приобретенные состояния [2, 10].

Транзиторная гипераммониемия новорожденных (ТГН) представляет собой временное нарушение процессов обезвреживания аммиака при отсутствии генетически детерминированного дефекта ферментных систем. По имеющимся данным, более половины недоношенных в первые недели жизни демонстрируют бессимптомное повышение концентрации аммиака в крови, что указывает на значительную распространенность ТГН [2, 11]. В основе патогенеза ТГН лежат функциональная незрелость карбамоилфосфатсинтетазы-1 (CPS1) — одного из ключевых ферментов орнитинового цикла, замедленное созревание ферментных систем цикла мочевинообразования у недоношенных, а также гипоксически-ишемические повреждения печеночной ткани, возникающие в перинатальном периоде. Клинически значимая ТГН чаще наблюдается у недоношенных с гестационным возрастом 36 недель и менее, манифестируя в первые 24 часа жизни респираторными нарушениями и неврологической симптоматикой. Уровень аммиака при этой патологии может варьировать в широких пределах, достигая 500 мкмоль/л и более [11].

Наследственно обусловленные формы гипераммониемии подразделяются на первичные, связанные с непосредственным дефектом ферментов или транспортеров цикла мочевины, и вторичные, возникающие при других метаболических заболеваниях. Согласно фундаментальным руководствам, любые наследственные нарушения метаболизма должны рассматриваться как вероятная причина ухудшения состояния новорожденного после периода кажущегося благополучия [10, 12].

Первичные нарушения цикла мочевины (НЦМ) представляют собой группу заболеваний, вызванных мутациями в генах, кодирующих ферменты и транспортные белки, обеспечивающие детоксикацию аммиака. Суммарная частота данной патологии оценивается как 1:35 000, причем примерно у половины пациентов первые проявления возникают именно в неонатальном периоде [1, 3]. В состав орнитинового цикла входят шесть ферментов и два транспортера, дефекты которых приводят к развитию специфических форм патологии. Наиболее распространенными формами являются дефицит орнитинтранскарбамилазы (ОТС), составляющий около 32% случаев, и недостаточность аргининосукцинатсинтетазы (ASS), встречающаяся в 27% наблюдений [13]. Проксимально расположенные генетические дефекты (*NAGS*, *CPS1*, *OTC*) составляют 58%, тогда как на долю дистальных нарушений (*ASS*, *ASL*, *ARG1*) приходится 42% [14]. Для клинической картины неонатальных форм НЦМ характерно наличие так называемого светлого промежутка продолжительностью от 24 до 48 часов после рождения. Данный феномен объясняется отсутствием белковой нагрузки во внутриутробном периоде и защитным действием плацентарного кровообращения.

Вторичные формы повышения уровня аммиака возникают при наследственных заболеваниях, не связанных с непосредственным повреждением ферментов цикла мочевины. Наиболее часто вторичная гипераммониемия осложняет течение органических ацидемий — пропионовой, метилмалоновой и изовалериановой. Патогенетический механизм включает ингибирование N-ацетилглутаматсинтетазы избыточно накапливающимися производными ацетилкоэнзима А (ацетил-КоА), а также дефицит ацетил-КоА, необходимого для синтеза N-ацетилглутамата — физиологического активатора CPS1 [15, 16]. При нарушениях митохондриального β -окисления жирных кислот и дефиците карнитина снижение продукции ацетил-КоА при расщеплении жирных кислот ведет к уменьшению синтеза N-ацетилглутамата и как следствие — к вторичной дисфункции CPS1 [17].

К приобретенным причинам повышения уровня аммиака относят инфекционные процессы, вызванные микроорганизмами, продуцирующими уреазу, тяжелые вирусные инфекции с развитием гепатита, острую печеночную недостаточность различного генеза, а также ятрогенные факторы, включая длительное парентеральное питание с высоким содержанием белкового компонента и применение препаратов вальпроевой кислоты [2, 16].

КЛИНИЧЕСКАЯ СЕМИОТИКА И ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ

Проявления НГА отличаются неспецифичностью и нередко имитируют клиническую картину сепсиса, что становится причиной поздней постановки диагноза [4, 18]. Ранние признаки, появляющиеся в первые 24–48 часов жизни, включают ослабление сосательного рефлекса, отказ от приема пищи, срыгивания, эпизоды рвоты (зачастую интерпретируемые как проявление пилоростеноза), повышенную сонливость, вялость, нестабильность температуры тела и гепатомегалию. По мере прогрессирования энцефалопатии развиваются мышечная дистония (гипотония, сменяющаяся

гипертонусом и опистотонусом), судорожный синдром, резистентный к стандартной противосудорожной терапии, дыхательные расстройства (тахипноэ, которое сменяется апноэ), угнетение сознания вплоть до развития коматозного состояния [3, 19]. Важным дифференциально-диагностическим признаком служит развитие первичного респираторного алкалоза вследствие стимуляции дыхательного центра аммиаком, что отличает НГА от метаболического ацидоза, характерного для септических состояний или органических ацидезий [2, 10].

Диагностический поиск при подозрении на НГА требует экстренного лабораторного подтверждения и параллельного проведения дифференциальной диагностики без задержки начала лечебных мероприятий [20, 21]. Определение концентрации аммиака должно производиться с соблюдением строгих правил: использование свободно вытекающей венозной крови без наложения жгута, немедленное помещение пробирки в лед, транспортировка в лабораторию в течение 15-30 минут, недопустимость гемолиза образца [4].

В соответствии с международными протоколами, при подозрении на НГА необходимы экстренные исследования плазмы (кислотно-основное состояние с определением уровня лактата, а также содержание глюкозы, спектр аминокислот, профиль ацилкарнитинов методом tandemной масс-спектрометрии) и мочи (кетоновые тела, анализ органических кислот методом газовой хромато-масс-спектрометрии, определение уровня оротовой кислоты). Дополнительно оценивают коагулограмму, показатели функционального состояния печени (трансаминазы, общий билирубин и др.), а также креатинина и мочевины [21, 22]. В российских клинических рекомендациях (КР) по ведению пациентов с НЦМ детально прописан данный алгоритм с акцентом на значение определения оротовой кислоты в моче для разграничения дефицита OTC и CPS1 [23].

Дифференциальная диагностика различных форм НГА основывается на результатах анализа аминокислотного спектра и исследования уровня органических кислот. При дефиците CPS1 отмечается резкое повышение содержания аммиака со снижением уровня цитруллина и аргинина в плазме при отсутствии изменений органических кислот мочи и сниженном или нормальном уровне оротовой кислоты. Для дефицита OTC характерно резкое повышение содержания аммиака и оротовой кислоты, повышение глутамината и снижение цитруллина в моче. При цитруллинемии I-го типа наблюдается значительный рост уровня цитруллина, тогда как при органических ацидемиях содержание аммиака повышено умеренно, выявляются характерные изменения органических кислот (пропионат, метилмалонат) при нормальном уровне оротовой кислоты [1, 16].

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Лечебные мероприятия при подозрении на НГА должны начинаться незамедлительно, еще до получения результатов подтверждающих тестов. Основная цель терапии – возвращение концентрации аммиака к уровню ниже 200 мкмоль/л на протяжении первых 24-48 часов для предотвращения необратимых неврологических изменений [3, 19].

Первым этапом является прекращение поступления экзогенного белка: немедленно отменяется любое энтеральное

питание, а при сохранении парентерального питания из его состава исключаются растворы аминокислот. Для создания анаболической направленности метаболизма назначается инфузия высоких концентраций глюкозы (начальная скорость введения – 6-8 мг/кг/мин с использованием 10%-го раствора). При достижении уровня гликемии свыше 7-8 ммоль/л возможно добавление инсулина в дозе 0,05-0,1 Ед/кг/час для поддержания анаболического состояния. После катетеризации центральной вены концентрация глюкозы может быть увеличена до 12,5-20%. Парентеральное введение жировых эмульсий (20%-й раствор, 1-3 г/кг/сут) обеспечивает организм энергией и дополнительно подавляет катаболизм [20, 21].

Фармакологическая коррекция включает препараты, связывающие аммиак. Натрия бензоат вступает в реакцию конъюгации с глицином, образуя гиппуровую кислоту, которая выводится почками. Натрия фенилацетат конъюгируется с глутамином, формируя фенилацетилглутамин. В клинической практике применяется комбинированный препарат, содержащий обе соли. Режим дозирования предусматривает нагрузочную дозу 2,5 мл/кг (эквивалентно 250 мг/кг каждого компонента) внутривенно в течение 90-120 минут с последующей поддерживающей инфузией в той же дозе на протяжении 24 часов [21, 24]. Эффективность данной комбинации подтверждена классическими исследованиями и многолетним клиническим опытом. L-аргинин восполняет дефицит аргинина, являющегося субстратом орнитинового цикла, и при подозрении на НЦМ вводится в нагрузочной дозе 200-600 мг/кг внутривенно с последующим переходом на поддерживающую инфузию [1, 21]. L-карнитин в дозе 100-200 мг/кг/сут рекомендован при подозрении на органические ацидемии [15, 16].

РОЛЬ КАРГЛУМОВОЙ КИСЛОТЫ В ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НГА

Отдельного внимания в рамках фармакологической коррекции заслуживает карглумовая кислота (торговое наименование – Аммолиджен), представляющая собой синтетический структурный аналог N-ацетилглутамата – физиологического активатора фермента CPS1 [5, 20]. Патологическое обоснование ее применения базируется на способности замещать дефицитный N-ацетилглутамат, восстанавливая активность CPS1 и, следовательно, функционирование цикла мочевины в целом [3, 31]. Этот механизм обуславливает ее эффективность не только при первичном дефиците N-ацетилглутаматсинтетазы (NAGS), но и при вторичных гипераммониемиях, вызванных ингибированием NAGS накапливающимися ацил-КоА при таких состояниях, как пропионовая (ПА) и метилмалоновая ацидемии (ММА) [20, 32].

Ключевым вопросом клинической практики является возможность применения карглумовой кислоты до верификации диагноза молекулярно-генетическими методами. В контексте правила золотого часа, когда задержка патогенетической терапии напрямую коррелирует с необратимыми неврологическими повреждениями и летальностью, ожидание результатов ДНК-диагностики (получение которых может занимать дни или недели) недопустимо [3, 4, 28]. Современные международные и российские протоколы

рассматривают карглумовую кислоту как препарат эмпирической терапии при подозрении на НЦМ или органические ацидемии у новорожденного с тяжелой гипераммониемией [20, 21]. Такой подход оправдан, поскольку препарат обладает высоким профилем безопасности и потенциально жизнеспасующим действием при тех формах патологии, для которых он является этиопатогенетическим (дефицит NAGS) или патогенетическим (ПА, ММА, изовалериановая ацидемия) средством выбора [20, 32]. Более того, в отличие от натрия фенилацетата, который может усугублять деpleцию глутамина, карглумовая кислота способствует его утилизации, что делает ее предпочтительным компонентом стартовой терапии при подозрении на органические ацидемии [6, 31].

Доказательная база раннего назначения карглумовой кислоты неуклонно растет. В ретроспективном наблюдательном исследовании Valayannopoulos и соавт. (2016) с описанием 48 эпизодов декомпенсации у пациентов с органическими ацидемиями было продемонстрировано, что добавление карглумовой кислоты к стандартной терапии приводит к быстрому и значимому снижению уровня аммиака. Медиана времени до нормализации содержания аммиака у новорожденных составила 38,4 часа [31]. В недавно представленном клиническом случае Q. Ma и соавт. (2025) у новорожденной с ММА и уровнем аммиака 1533 мкмоль/л, резистентным к снижению на фоне гемодиализа, назначение карглумовой кислоты в дозе 200 мг/кг/сут привело к резкому падению концентрации аммиака уже на следующий день и позволило сохранить нормальное психомоторное развитие через год наблюдения [6]. Промежуточный анализ проспективного многоцентрового исследования PROTECT (S. Yар и соавт., 2024) подтверждает долгосрочную эффективность препарата: на фоне терапии карглумовой кислотой у пациентов с ММА и ПА наблюдалось снижение пиковых уровней аммиака (с 250 до 103 мкмоль/л), уменьшение частоты метаболических кризов на 41% и сокращение длительности госпитализаций [8].

Анализ исходов убедительно свидетельствует в пользу раннего назначения карглумовой кислоты. Отсрочка специфической терапии даже на несколько часов при критическом уровне аммиака (> 360 мкмоль/л) ассоциирована с худшими неврологическими исходами [3, 28]. Назначение карглумовой кислоты на эмпирическом этапе позволяет выиграть время, необходимое для развертывания полного диагностического поиска, и минимизировать повреждение ЦНС. Международный опыт, обобщенный в рекомендациях ведущих метаболических центров, и российские КР по ведению пациентов с НЦМ и органическими ацидемиями настаивают на целесообразности раннего включения карглумовой кислоты в протокол интенсивной терапии тяжелой НГА неясного генеза [20, 21, 23].

Профиль безопасности карглумовой кислоты оценивается как благоприятный. Наиболее частые нежелательные явления (НЯ) включают рвоту, гипергидроз, тахикардию, которые чаще связаны с течением основного заболевания, чем с приемом препарата. Серьезных НЯ, непосредственно обусловленных карглумовой кислотой, в клинических исследованиях зарегистрировано не было [5, 31]. Препарат выпускается в форме диспергируемых таблеток, что позволяет вводить его через назогастральный зонд даже пациентам в критическом состоянии [5, 6].

Критериями положительного ответа на терапию служат:

1) биохимический ответ — снижение уровня аммиака в плазме на 30–50% от исходного в течение первых 24 часов и достижение целевых значений (< 100 – 150 мкмоль/л) в последующие 24–48 часов [6, 31];

2) клинический ответ — регресс неврологической симптоматики (восстановление сознания, уменьшение судорожной активности, появление спонтанной двигательной активности и сосательного рефлекса) [6].

Таким образом, карглумовая кислота является жизнеспасующим препаратом, эмпирическое назначение которого при НГА неясной этиологии патогенетически обосновано, одобрено клиническими рекомендациями и ассоциировано с улучшением краткосрочных и долгосрочных исходов.

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДЕТОКСИКАЦИИ

При уровне аммиака, превышающем 360 мкмоль/л (600 мкг/дл), или при отсутствии положительной динамики от фармакотерапии в течение 4–6 часов показано безотлагательное применение методов экстракорпоральной детоксикации [3, 20]. Гемодиализ является методом выбора при тяжелых формах НГА, обеспечивающим снижение концентрации аммиака на 50–70% в течение 2–4 часов. Систематический обзор и метаанализ, выполненный Raina и соавт., подтверждает высокую эффективность диализных методов у новорожденных с врожденными нарушениями метаболизма [25]. Гемофильтрация (CVVH) может использоваться в качестве альтернативы, особенно у пациентов с нестабильной гемодинамикой. Имеются сообщения об успешном применении продленных методов даже у детей с экстремально низкой массой тела при рождении [26].

Перитонеальный диализ (ПД) отличается более низким клиренсом аммиака по сравнению с гемодиализом, однако его значимым преимуществом являются техническая доступность и возможность проведения в условиях учреждений, не имеющих специализированных диализных отделений. По мнению Макуловой и соавт. (2023), обобщивших опыт Центра неонатальной нефрологии и диализа, ПД может быть успешно инициирован даже у глубоко недоношенных (с массой тела от 470 г) в условиях родильных домов и перинатальных центров. В представленной серии из ста пациентов, у четырех из которых причиной критического состояния являлись наследственные болезни обмена (нарушения цикла мочевины, галактоземия), проведение ПД позволило добиться стабилизации состояния и транспортировки детей в специализированный стационар. Частота осложнений ПД составила 35%, при этом летальных исходов, непосредственно связанных с процедурой, не зафиксировано [27]. Выбор метода экстракорпоральной детоксикации должен осуществляться индивидуально, с учетом гестационного возраста, массы тела, гемодинамического статуса пациента и доступных ресурсов. Важно подчеркнуть, что даже при своевременном проведении гемодиализа неврологический прогноз у пациентов с неонатальной манифестацией НЦМ и исходным уровнем аммиака свыше 360 мкмоль/л остается серьезным [3, 28].

После купирования острого состояния пациентам с подтвержденным диагнозом НЦМ назначается длительная терапия, включающая диету с ограничением белка (от 0,5 до 1,5 г/кг/сут в зависимости от индивидуальной перено-

симости), ежедневный прием препаратов, связывающих аммиак, заместительную терапию аргинином или цитруллином, а также введение эссенциальных аминокислот для профилактики их дефицита [21, 23]. Трансплантация печени представляет собой радикальный метод коррекции НЦМ, позволяющий нормализовать метаболизм аммиака. Она показана при тяжелых формах заболевания с повторными метаболическими кризами и неэффективности консервативной терапии [29].

ПРОГНОЗ И ОТДАЛЕННЫЕ ИСХОДЫ

Прогноз при НГА определяется тремя ключевыми факторами: продолжительностью и выраженностью гипераммониемического эпизода, этиологией патологического процесса и скоростью начала адекватной терапии [3, 28]. Длительность свыше 3–4 суток коматозного состояния, обусловленного гипераммониемией, а также уровень аммиака более 800 мкмоль/л ассоциированы с крайне неблагоприятными неврологическими исходами. Даже при успешном разрешении острого эпизода у пациентов с НЦМ нередко наблюдаются задержка психомоторного развития, когнитивные нарушения и эпилептический синдром [28, 29]. При аргининсукцинатной ацидурии дополнительными факторами, ухудшающими прогноз, являются хроническое поражение печени (фиброз, цирроз) и артериальная гипертензия [1, 16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НГА представляет собой одну из наиболее сложных и жизнеугрожающих ситуаций в практике неонатолога и детского реаниматолога. Успех лечебных мероприятий напрямую зависит от скорости диагностики и немедленного начала патогенетической терапии. Ключевыми принципами ведения пациентов с НГА следует считать высокую степень осторожности в отношении метаболических заболеваний у новорожденных с неспецифической неврологической симптоматикой, экстренное определение уровня аммиака при любых признаках энцефалопатии, безотлагательное начало терапии до получения результатов этиологического обследования и раннее применение экстракорпоральных методов детоксикации при достижении уровня аммиака свыше 360 мкмоль/л. Важным компонентом современной фармакотерапии является карглумовая кислота, эмпирическое назначение которой в первые часы заболевания позволяет патогенетически воздействовать на ключевое звено метаболических нарушений и улучшает прогноз. При невозможности проведения гемодиализа эффективной альтернативой может служить перитонеальный диализ, опыт проведения которого в условиях неонатальных реанимаций постоянно накапливается [27, 30]. Перспективными направлениями улучшения исходов являются расширение программ неонатального скрининга, разработка новых фармакологических агентов и совершенствование методов генной терапии дефектов цикла мочевины. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи — Шакая М. Н., Бочарова И. И., Бокова Т. А.
Концепция и дизайн исследования — Шакая М. Н.
Написание текста — Шакая М. Н.
Обзор литературы — Шакая М. Н.

Редактирование — Бочарова И. И., Бокова Т. А.

Утверждение окончательного варианта статьи — Бокова Т. А.

Contribution of authors:

Concept of the article — Shakaya M. N., Bocharova I. I., Bokova T. A.

Study concept and design — Shakaya M. N.

Text development — Shakaya M. N.

Literature review — Shakaya M. N.

Editing — Bocharova I. I., Bokova T. A.

Approval of the final version of the article — Bokova T. A.

Литература/References

1. Kido J., Matsumoto S., Häberle J., et al. Hyperammonemia in urea cycle disorders: A toxic metabolite for the brain. *Pediatr Int.* 2025; 67 (1): e70121. DOI: 10.1111/ped.70121.
2. Дегтярева А. В., Соколова Е. В., Печатникова Н. Л. Наследственные болезни обмена веществ с клинической манифестацией в периоде новорожденности. В кн.: Неонатология: национальное руководство. Под ред. Н. Н. Володина, Д. Н. Дегтярева. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. Т. 2. С. 512-545.
Degtyareva A. V., Sokolova E. V., Pechatnikova N. L. In hereditary diseases, metabolism with clinical manifestation during the newborn period In: *Neonatology: national guidelines*. Edited by N. N. Volodin, D. N. Degtyarev. 2nd ed. M. N. M.: GEOTAR-Media, 2023. Vol. 2. P. 512-545. (In Russ.)
3. Hediger N., Landolt M. A., Diez-Fernandez C., Huemer M., Häberle J. The impact of ammonia levels and dialysis on outcome in 202 patients with neonatal onset urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2018; 41 (4): 689-698. DOI: 10.1007/s10545-018-0157-4.
4. Ni B., Qin M., Zhao J., Guo Q. A glance at transient hyperammonemia of the newborn: Pathophysiology, diagnosis, and treatment: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101 (48): e31796. DOI: 10.1097/MD.00000000000031796.
5. Häberle J. Primary hyperammonemia: Current diagnostic and therapeutic strategies. *J Mother Child.* 2020; 24 (2): 32-38. DOI: 10.34763/jmotherandchild.20202402si.2015.000006.
6. Ma Q., Luo Y., Zhang X., et al. Case Report: Carglumic acid accelerates ammonia clearance in a neonate with methylmalonic acidemia. *Front Pediatr.* 2025; 13: 1651216. DOI: 10.3389/fped.2025.1651216.
7. Matsumoto S., Häberle J., Kido J., et al. Urea cycle disorders — update. *J Hum Genet.* 2019; 64 (9): 833-847. DOI: 10.1038/s10038-019-0614-3.
8. Yap S., Lamireau D., Feillet F., et al. Real-World Experience of Carglumic Acid for Methylmalonic and Propionic Acidurias: An Interim Analysis of the Multicentre Observational PROTECT Study. *Drugs R D.* 2024; 24 (1): 45-53. DOI: 10.1007/s40268-023-00449-z.
9. Hertz L., Song D., Peng L., Chen Y. Multifactorial Effects on Different Types of Brain Cells Contribute to Ammonia Toxicity. *Neurochem Res.* 2017; 42 (3): 721-736. DOI: 10.1007/s11064-016-1966-1.
10. Saudubray J. M., van den Berghe G., Walter J. H., eds. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. 6th ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016. DOI: 10.1007/978-3-662-49771-5.
11. Ceschia G., Parolin M., Longo G., Ronco C., Vidal E. Expanding the Spectrum of Extracorporeal Strategies in Small Infants with Hyperammonemia. *Blood Purif.* 2023; 52 (9-10): 729-736. DOI: 10.1159/000533486.
12. Dionisi-Vici C., Ogier de Baulny H. Emergency Treatments. In: Saudubray JM, et al., eds. *Inborn Metabolic Diseases*. Springer; 2016. P. 101-112.
13. Posset R., Garbade S. F., Boy N., et al. Transatlantic combined and comparative data analysis of 1095 patients with urea cycle disorders — a successful strategy for clinical research of rare diseases. *J Inherit Metab Dis.* 2019; 42 (1): 93-106. DOI: 10.1002/jimd.12031.

14. Summar M. L., Koelker S., Freedenberg D., et al. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*. 2013; 110 (1-2): 179-180. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.07.008.
15. Häberle J., Chakrapani A., Ah Mew N., Longo N. Hyperammonaemia in classic organic acidurias: a review of the literature and two case reports. *Orphanet J Rare Dis*. 2018; 13 (1): 219. DOI: 10.1186/s13023-018-0963-4.
16. Ah Mew N., Krivitzy L., McCarter R., Batshaw M., Tuchman M. Clinical outcomes of neonatal onset proximal versus distal urea cycle disorders do not differ. *J Pediatr*. 2013; 162 (2): 324-329.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.06.065.
17. Клинические рекомендации. Нарушения митохондриального β -окисления жирных кислот. 2021; 126 с. Clinical guidelines. Disorders of mitochondrial β -oxidation of fatty acids. 2021; 126 p. (In Russ.)
18. Berry G. T., Demirbas D., Volpe J. J. Neonatal hyperammonemia. In: Volpe J. J., Inder T. E., Darras B. T., et al., eds. *Volpe's Neurology of the Newborn*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2025. 1240 p.
19. Захарова Е. Ю., Михайлова С. В., Николаева Е. А., Шеремет Н. Л. Митохондриальные заболевания: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024. 232 с. Zakharova E. Yu., Mikhailova S. V., Nikolaeva E. A., Sheremet N. L. Mitochondrial diseases: a guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2024. 232 p. (In Russ.)
20. Häberle J., Burlina A., Chakrapani A., et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inherit Metab Dis*. 2019; 42 (6): 1192-1230. DOI: 10.1002/jimd.12100.
21. Raina R., Bedoyan J. K., Lichter-Konecki U., et al. Consensus guidelines for management of hyperammonaemia in paediatric patients receiving continuous kidney replacement therapy. *Nat Rev Nephrol*. 2020; 16 (8): 471-482. DOI: 10.1038/s41581-020-0267-8.
22. Куцев С. И., ред. Неонатальный скрининг: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 360 с. Kutsev S. I., ed. Neonatal screening: a national guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 360 p. (In Russ.)
23. Клинические рекомендации (методические рекомендации). Нарушения цикла образования мочевины. 2022. 67 с. Clinical recommendations (methodological recommendations). Violations of the urea formation cycle. 2022. 67 p. (In Russ.)
24. Enns G. M., Berry S. A., Berry G. T., et al. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. *N Engl J Med*. 2007; 356 (22): 2282-2292. DOI: 10.1056/NEJMoa066059.
25. Raina R., Nada A., Alhasan K., et al. Inborn errors of metabolism in neonates and pediatrics on varying dialysis modalities: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol*. 2025; 40 (7): 2177-2188. DOI: 10.1007/s00467-024-06547-7.
26. Xu J., Wang L., Zhang Y., Chen Z. Continuous renal replacement therapy for severe transient hyperammonemia in a preterm infant weighing 1120 g: A case report. *J Int Med Res*. 2025; 53 (5): 03000605251340556. DOI: 10.1177/03000605251340556.
27. Макулова А. И., Тукабаев Г. П., Золотарева Л. С., Топоркова А. О. с соавт. Опыт проведения перитонеального диализа у новорожденных и детей первых месяцев жизни в условиях родовспомогательных учреждений и стационаров, не имеющих в своем составе диализных отделений. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2023; 11 (1): 19-27. DOI: 10.33029/2308-2402-2023-11-1-19-27. Makulova A. I., Tukabaev G. P., Zolotareva L. S., Toporkova A. O., et al. The experience of peritoneal dialysis in newborns and children of the first months of life in maternity hospitals and hospitals that do not have dialysis units. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2023; 11 (1): 19-27. DOI: 10.33029/2308-2402-2023-11-1-19-27. (In Russ.)
28. Posset R., Gropman A. L., Nagamani S. C. S., et al. Impact of diagnosis and therapy on cognitive outcome in urea cycle disorders – Data from the UCDC and E-IMD registries. *J Inherit Metab Dis*. 2020; 43 (5): 1010-1022. DOI: 10.1002/jimd.12246.
29. Lichter-Konecki U., Caldovic L., Morizono H., Simpson K. Ornithine transcarbamylase deficiency. In: Adam M. P., Feldman J., Mirzaa G. M., et al., eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle: University of Washington; 1993-2026. 2013 Aug 29 [updated 2022 Dec 01].
30. Чугунова О. Л., Иванов Д. О., Козлова Е. М., Сафина А. И., и соавт. Острое повреждение почек у новорожденных (проект клинических рекомендаций от 29.04.2019). *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2019; 7 (2): 68-81. Chugunova O. L., Ivanov D. O., Kozlova E. M., Safina A. I., et al. Acute kidney injury in newborns (draft clinical recommendations dated 04/29/2019). *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2019; 7 (2): 68-81. (In Russ.)
31. Valayannopoulos V., Baruteau J., Delgado M. B., et al. Carglumic acid enhances rapid ammonia detoxification in classical organic acidurias with a favourable risk-benefit profile: a retrospective observational study. *Orphanet J Rare Dis*. 2016; 11: 32. DOI: 10.1186/s13023-016-0406-z.
32. Инструкция по медицинскому применению препарата Карглумовая кислота (Аммолиджен). РУ ЛП-№(003379)-(ПГ-РУ) от 10.10.2023 [Электронный ресурс]. Регистр лекарственных средств России. URL: <https://rls-ru.com/drugs/karglumovaya-kislota-89804> (дата обращения: 03.03.2026). Instructions for medical use of the drug Carglumic acid (Ammoligene). RU LP-No.(003379)-(RG-RU) dated 10.10.2023 [Electronic resource]. Register of Medicines of Russia. URL: <https://rls-ru.com/drugs/karglumovaya-kislota-89804> (Accessed: 03.03.2026). (In Russ.)

Сведения об авторах:

Шакая Марика Нугзаровна, к.м.н., руководитель отдела новорожденных, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В. И. Краснопольского»; Россия, 101000, Москва, ул. Покровка, 22а; доцент кафедры детских болезней факультета усовершенствования врачей, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области

«Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского»; Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; dr.shakaya@mail.ru

Бочарова Ирина Ивановна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела новорожденных, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В. И. Краснопольского»; Россия, 101000, Москва, ул. Покровка, 22а; профессор кафедры детских болезней факультета усовершенствования врачей, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского»; Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; 567891@mail.ru

Бокова Татьяна Алексеевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой детских болезней факультета усовершенствования врачей и руководитель отделения педиатрии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского»; Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; bta2304@mail.ru

Information about the authors:

Marika N. Shakaya, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Newborns, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow

Region Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology named after Academician V. I. Krasnopolsky; 22a Pokrovka str., Moscow, 101000, Russia; Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky; 61/2 Schepkina str., Moscow, 129110, Russia; dr.shakaya@mail.ru

Irina I. Bocharova, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher at the Department of Newborns at the Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology named after Academician V. I. Krasnopolsky, and Professor at the Department of Pediatric Diseases, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky; 61/2 Schepkina str., Moscow, 129110, Russia; 567891@mail.ru

Tatyana A. Bokova, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatrics, Head of the Department of Pediatric Diseases, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky; 61/2 Schepkina str., Moscow, 129110, Russia; bta2304@mail.ru

Поступила/Received 28.02.2026

Поступила после рецензирования/Revised 28.02.2026

Принята в печать/Accepted 28.03.2026

Этиологическая гетерогенность острого повреждения почек при вирусных диареях у детей раннего возраста: значение неинвазивных биомаркеров (NGAL, KIM-1, L-FABP, ИЛ-1)

П. Ю. Савинкова¹✉

Н. Ю. Пшеничная²

С. Н. Тучкова³

Л. Н. Мазанкова⁴

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия, polinkaluzan@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3240-8655>

² Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского, Москва, Россия, pshenichnaya@cmd.su, <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия, svetlana.tuch1998@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-2744-2752>

⁴ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия, Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, Москва, Россия

Резюме

Цель работы. Провести сравнительный анализ частоты встречаемости острого повреждения почек у детей раннего возраста при ротавирусной, норовирусной инфекциях и COVID-19 с гастроинтестинальным синдромом и определить его связь с клиническими предикторами и показателями неинвазивных биомаркеров.

Материалы и методы. Обследовано 148 детей от одного месяца до одного года жизни, госпитализированных в Детскую городскую клиническую больницу имени З. А. Башляевой с диагнозом «острый инфекционный гастроэнтерит различной этиологии». Пациенты были разделены на три группы: 1-я – больные ротавирусной инфекцией (n = 40), 2-я – норовирусной (n = 25) и 3-я – гастроинтестинальной формой COVID-19 (n = 83). Всем пациентам проводилось стандартное лабораторное обследование, а также определение методом иммуноферментного анализа в моче NGAL, KIM-1, L-FABP, интерлейкина-1. Оценивались клинические симптомы, сроки госпитализации, степень эксикоза, клинические предикторы острого повреждения почек.

Результаты. Частота риска развития острого повреждения почек при ротавирусной и норовирусной инфекциях составила 60% и 52% соответственно, при COVID-19 – 32,5% (p < 0,05). Для COVID-19 ведущим симптомом являлась рвота. Ротавирусная инфекция ассоциировалась с наиболее тяжелым диарейным синдромом и выраженными изменениями кислотно-щелочного состояния, критическим фактором оказался более поздний срок госпитализации (p < 0,01). Медиана NGAL составила 40,1 нг/мл у пациентов с острым повреждением почек против 5,8 нг/мл у пациентов без такового (p < 0,001), для KIM-1 – 0,404 нг/мл против 0,049 нг/мл и L-FABP – 3,928 нг/мл против 0,098 нг/мл. Интерлейкин-1 не продемонстрировал значимых различий (p = 0,250). Повышение уровней NGAL и KIM-1 ассоциировалось с более тяжелым течением заболевания, степенью эксикоза и ацидозом. L-FABP, интерлейкин-18 также повышались при остром повреждении почек, но уступали NGAL в чувствительности. KIM-1 выступал верификатором тубулярного повреждения при ацидозе (pH < 7,30). Эти результаты подчеркивают значимость NGAL и KIM-1 в оценке риска развития и тяжести почечного повреждения.

Заключение. Этиологическая принадлежность вирусной диареи определяет патогенетический вариант острого повреждения почек и требует дифференцированного подхода к ее диагностике. NGAL является универсальным ранним маркером риска острого повреждения почек, KIM-1 – верификатором тубулярного повреждения при ацидозе на более поздних сроках заболевания. Полученные данные могут быть использованы для персонализированного ведения пациентов в зависимости от этиологии диареи.

Ключевые слова: острое повреждение почек, вирусные диареи, дети, NGAL, KIM-1, L-FABP, интерлейкин-1, ротавирус, норовирус, COVID-19, ранняя диагностика, биомаркеры

Для цитирования: Савинкова П. Ю., Пшеничная Н. Ю., Тучкова С. Н., Мазанкова Л. Н. Этиологическая гетерогенность острого повреждения почек при вирусных диареях у детей раннего возраста: значение неинвазивных биомаркеров (NGAL, KIM-1, L-FABP, ИЛ-1). *Лечащий Врач*. 2026; 4 (29): 42-49. <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.005>

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

Etiologic heterogeneity of acute kidney injury in viral diarrhea in infants: the role of noninvasive biomarkers (NGAL, KIM-1, L-FABP, IL-1)

Polina Yu. Savinkova¹ ✉

Natalia Yu. Pshenichnaya²

Svetlana N. Tuchkova³

Lyudmila N. Mazankova⁴

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia, polinkaluzan@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3240-8655>

² Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirsky, Moscow, Russia, pshenichnaya@cmd.su, <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia, svetlana.tuch1998@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-2744-2752>

⁴ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia, Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To conduct a comparative analysis of the incidence of acute kidney injury in infants with rotavirus, norovirus, and COVID-19 associated with gastrointestinal syndrome and to determine its association with clinical predictors and noninvasive biomarkers.

Materials and methods. A total of 148 children aged 1 month to 1 year, hospitalized at the Z. A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital with a diagnosis of acute infectious gastroenteritis of various etiologies, were examined. Patients were divided into three groups: Group 1: patients with rotavirus infection (RVs, n = 40), Group 2: patients with norovirus infection (NoVs, n = 25), and Group 3: patients with the gastrointestinal form of COVID-19 (n = 83). All patients underwent standard laboratory testing, including urine ELISA testing for NGAL, KIM-1, L-FABP, and IL-1. Clinical symptoms, hospitalization duration, degree of exsiccosis, and clinical predictors of acute kidney injury were assessed.

Results. The risk of developing acute kidney injury in patients with RVs and NoVs was 60% and 52%, respectively, compared to 32.5% for COVID-19 ($p < 0.05$). Vomiting was the leading symptom of COVID-19. RVs is associated with the most severe diarrhea and significant acid-base balance changes, with a later hospitalization time proving to be a critical factor ($p < 0.01$). The median NGAL was 40.1 ng/ml in patients with AKI versus 5.8 ng/ml in patients without AKI ($p < 0.001$), for KIM-1 it was 0.404 ng/ml versus 0.049 ng/ml, and for L-FABP it was 3.928 ng/ml versus 0.098 ng/ml. IL-1 showed no significant differences ($p = 0.250$). Elevated NGAL and KIM-1 levels were associated with more severe disease, the degree of exsiccosis, and acidosis. L-FABP and IL-18 also increased in AKI but were less sensitive than NGAL. KIM-1 was a marker of tubular damage in acidosis ($\text{pH} < 7.30$). These results highlight the importance of NGAL and KIM-1 in assessing the risk of developing and the severity of renal injury.

Conclusion. The etiology of viral diarrhea determines the pathogenetic variant of AKI and requires a differentiated approach to its diagnosis. NGAL is a universal early marker of AKI risk, while KIM-1 verifies tubular damage during acidosis later in the disease. The data obtained can be used for personalized patient management depending on the etiology of diarrhea.

Keywords: acute kidney injury, viral diarrhea, children, NGAL, KIM-1, L-FABP, IL-1, rotavirus, norovirus, COVID-19, early diagnosis, biomarkers

For citation: Savinkova P. Yu., Pshenichnaya N. Yu., Tuchkova S. N., Mazankova L. N. Etiologic heterogeneity of acute kidney injury in viral diarrhea in infants: the role of noninvasive biomarkers (NGAL, KIM-1, L-FABP, IL-1). *Lechaschi Vrach*. 2026; 4 (29): 42-49. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.005>

Conflict of interests. Not declared.

Острые кишечные инфекции вирусной этиологии занимают ведущее место в структуре инфекционной патологии детского возраста. Ротавирусы и норовирусы являются наиболее частыми возбудителями гастроэнтеритов у детей раннего возраста [1]. С начала 2022 года в пятый эпидемиологический подъем заболеваемости COVID-19, вызванной штаммом Омикрон, к ним присоединился вирус SARS-CoV-2, вызывающий у 17,3% госпитализированных детей преобладание гастроинтестинальной формы течения заболевания [2]. Типичная клиническая картина включает лихорадку, рвоту, диарею с развитием токсикоза и эксикоза различной степени тяжести. Однако в 30-35% случаев вирусные диареи осложняются риском развития острого повреждения почек (ОПП), что существенно утяжеляет течение заболевания и влияет на исход [3, 4].

На сегодняшний день согласно классификации Инициативной группы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO), утвержденной в 2012 году, традиционными маркерами диагностики ОПП являются уровень креатинина сыворотки, темп диуреза, скорость клубочковой фильтрации (табл. 1).

Однако данные показатели обладают низкой чувствительностью на ранних стадиях, поскольку повышение креатинина в сыворотке крови происходит лишь при утрате как минимум 50% функционирующих нефронов и проявляется лишь через 48-72 часа от момента повреждения [6, 7]. В связи с этим особую актуальность приобретает поиск неинвазивных биомаркеров, позволяющих диагностировать повреждение почек на ранних стадиях [8].

По данным мировой литературы, наибольший интерес представляют биомаркеры NGAL (нейтрофильный желатиноазо-ассоциированный липокалин), KIM-1 (молекула почечного повреждения-1), L-FABP (печеночный протеин, связывающий жирные кислоты), интерлейкин-18 (ИЛ-18) [9, 10]. Установлено, что NGAL продуцируется эпителием дистальных канальцев в ответ на ишемическое или токсическое повреждение почек и повышается в моче уже через 2-6 часов после воздействия повреждающего фактора. KIM-1 экспрессируется в проксимальных канальцах и коррелирует с выраженностью тубулоинтерстициального повреждения [11, 12]. L-FABP показал себя как маркер раннего канальцевого повреждения, который повышается в моче спустя 8 часов после ишемического повреждения почек и тесно коррелирует со степенью тубулоинтерстициального повреждения

[13, 14]. ИЛ-18 является провоспалительным цитокином, экскреция которого с мочой увеличивается в первые сутки на фоне ишемического повреждения почек [15]. Вместе L-FABP и ИЛ-18 отражают оксидативный стресс и воспалительную активацию [16].

До настоящего времени по-прежнему остаются спорными следующие вопросы:

1. Существуют ли патогенетические различия в повреждении почек при вирусных диареях различной этиологии?
2. Какова сравнительная диагностическая ценность отдельных биомаркеров раннего развития ОПП?
3. Требуется ли дифференцированный подход к прогнозированию ОПП при ротавирусной, норовирусной инфекциях (РВИ, НВИ) и COVID-19 у детей?

Целью данного исследования было провести сравнительный анализ частоты встречаемости острого повреждения почек у детей раннего возраста при РВИ, НВИ и COVID-19 с гастроинтестинальным синдромом и определить его связь с клиническими предикторами и показателями неинвазивных биомаркеров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика пациентов и методы исследования

Обследованы дети раннего возраста (от одного месяца до одного года) в период с октября 2023 г. по сентябрь 2024 г., поступившие в инфекционное отделение Детской городской клинической больницы имени З. А. Башляевой Департамента здравоохранения Москвы с диагнозом «острый инфекционный гастроэнтерит неуточненный». Для выявления этиологии заболевания в соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации при поступлении проводилось тестирование на выделение РНК SARS-CoV-2. В результате лабораторного обследования был верифицирован диагноз острой вирусной диареи (ротавирусной, норовирусной или COVID-19 с гастроинтестинальным синдромом).

Всего в исследование включено 148 детей, распределенных на три группы в соответствии с этиологией диареи (табл. 2).

Критериями включения для пациентов являлись: возраст от 1 месяца до 1 года; верифицированный диагноз острой вирусной диареи (РВИ, НВИ или COVID-19 с гастроинтестинальным синдромом); среднетяжелая или тяжелая форма заболевания; наличие информированного согласия родителей; срок появления первых симптомов заболевания не более 5 суток.

Критерии исключения: хроническая болезнь почек в анамнезе; врожденные аномалии мочевыводящей системы; сопутствующая бактериальная инфекция; прием нефротоксичных препаратов.

Таблица 1. Стадии острого повреждения почек (KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, 2012) [5] / Stages of acute kidney injury (KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, 2012) [5]

Стадия	Сывороточный креатинин	Темп диуреза
1	В 1,5-1,9 раза выше исходного или повышение на $> 0,3$ мг/дл ($> 26,5$ мкмоль/л)	$< 0,5$ мл/кг/час за 6-12 часов
2	В 2,0-2,9 раза выше исходного	$< 0,5$ мл/кг/час за > 12 часов
3	В 3 раза выше исходного, или повышение до > 4 мг/дл ($> 353,6$ мкмоль/л), или начало заместительной почечной терапии, или у больных < 18 лет, снижение рСКФ до < 35 мл/мин/1,73 м ²	$< 0,3$ мл/кг/час за > 24 часов или анурия в течение 12 часов

Таблица 2. Общие характеристики обследованных детей с острыми кишечными инфекциями (n = 148) [таблица составлена авторами] / General characteristics of the examined children with acute intestinal infections (n = 148) [table compiled by the authors]

	РВИ (n = 40)	НВИ (n = 25)	COVID-19 (n = 83)
Мальчики	22	13	45
Девочки	8	12	38
Средний возраст	8,2 $\pm$ 2,4 мес	9,1 $\pm$ 3,0 мес	7,8 $\pm$ 2,9 мес

Группы были сопоставимы по полу, возрасту и преморбидному фону ($p > 0,05$).

Работа выполнена в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и законодательством РФ (Федеральные законы № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья» и № 152-ФЗ «О персональных данных»). От законных представителей всех участников (родителей/опекунов) получено информированное согласие на забор биоматериала и обработку данных.

Диагноз ОПП устанавливали на основании критериев KDIGO (2012): повышение креатинина сыворотки на $\geq 26,5$ мкмоль/л в течение 48 часов, или увеличение в $\geq 1,5$ раза от исходного уровня в течение 7 дней, или олигурия ≥ 6 часов. Для детей раннего возраста использовали референсные значения креатинина с учетом возраста [17].

Забор биологического материала проводили при поступлении (до начала инфузионной терапии) и в динамике на третьи сутки.

В образцах мочи определяли:

- NGAL (иммуноферментный анализ, набор BioVendor Laboratory Medicine, Чехия);
- KIM-1: Human KIM-1 (Kidney Injury Molecule 1) ELISA Kit (FineTest, Китай);
- L-FABP: БСЖК-ИФА-БЕСТ (АО «Вектор-Бест», Россия);
- ИЛ-1: интерлейкин-1 бета-ИФА-БЕСТ (АО «Вектор-Бест», Россия).

Все показатели мочевых биомаркеров нормировали на уровень креатинина мочи для коррекции вариабельности диуреза [18].

Проводилась оценка следующих клинических параметров: частоты и продолжительности рвоты и диареи, выраженности лихорадки, степени дегидратации (по проценту потери массы тела), а также лабораторных параметров: общих анализов крови и мочи, биохимического анализа крови (уровень креатинина, мочевины, С-реактивный белок), показателей кислотно-щелочного состояния (КЩС) — дефицита буферных оснований, а также сроков госпитализации от начала заболевания.

Статистический анализ

Статистическую обработку выполняли с использованием языка программирования Python и библиотек pandas, scipy, statsmodels, scikit-learn, matplotlib. Количественные показатели представлены медианой и межквартильным интервалом

[Q1; Q3], категориальные — абсолютными числами и долями (%). Сравнение трех этиологических групп выполняли с помощью критериев Краскела — Уоллиса (количественные) и χ^2 (категориальные), попарные сравнения — с поправкой Холма. Сравнение групп с ОПП и без ОПП проводили с использованием критериев Манна — Уитни и точного критерия Фишера. Логистическую регрессию применяли для оценки связи клинических факторов с ОПП, в том числе с поправкой на этиологию. Диагностическую эффективность биомаркеров оценивали ROC-анализом с расчетом AUC и оптимального порога по индексу Юдена. Корреляционный анализ выполняли методом Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-лабораторная характеристика групп

При анализе клинических проявлений установлены значимые межгрупповые различия. РВИ характеризовалась наиболее выраженным диарейным синдромом: медиана максимальной кратности жидкого стула составила 10,0 [6,8; 10,2] эпизодов в сутки, что достоверно превышало показатели при COVID-19 (7,0 [5,0; 10,0]) и НВИ (5,0 [5,0; 7,0]), $p < 0,001$. Длительность диареи также была максимальной в группе ротавируса — 3,0 [3,0; 4,0] суток против 2,0 [1,0; 3,0] при COVID-19 и 2,0 [2,0; 3,0] при норовирусе, $p < 0,001$.

Рвотный синдром был наиболее выражен при НВИ и РВИ. Медиана максимальной кратности рвоты составила 7,0 [6,0; 20,0] при НВИ и 8,0 [3,0; 15,0] при РВИ, тогда как при COVID-19 этот показатель составил 0,0 [0,0; 1,0] (оба p Holm $< 0,001$). Длительность рвоты также была выше в обеих группах по сравнению с COVID-19 (табл. 3).

Максимальная температура тела оказалась выше в группе COVID-19 — 38,6 [38,4; 39,0] °C, чем при РВИ (38,2 [37,5; 38,8] °C) и НВИ (37,7 [37,5; 38,0] °C), $p < 0,001$. Показатели КЩС также различались: наиболее выраженный метаболический ацидоз зарегистрирован при РВИ (медиана BE -5,0 [-8,4; -1,6] ммоль/л, HCO_3^- — 20,5 [17,5; 23,1] ммоль/л), тогда как при COVID-19 и НВИ нарушения КЩС были менее выраженными (табл. 3).

Клинические предикторы острого повреждения почек

Частота риска развития ОПП различалась между этиологиями и составила 32,5% при COVID-19, 60,0% при РВИ и 52,0% при НВИ, $p = 0,010$.

Таблица 3. Показатели клинической тяжести течения по этиологии [таблица составлена авторами] / Indicators of clinical severity of the disease by etiology [table compiled by the authors]

Показатель	COVID-19	РВИ	НВИ	Р глобальное
День болезни при поступлении, сутки	1,0 [1,0-2,0]	2,0 [1,0-3,0]	1,0 [1,0-2,0]	0,570
Макс. эпизодов рвоты в сутки	0,0 [0,0-1,0]	8,0 [3,0-15,0]	7,0 [6,0-20,0]	$< 0,001$
Длительность рвоты, сутки	0,0 [0,0-1,0]	2,0 [2,0-3,0]	2,0 [2,0-3,0]	$< 0,001$
Макс. температура, °C	38,6 [38,4-39,0]	38,2 [37,5-38,8]	37,7 [37,5-38,0]	$< 0,001$
Макс. эпизодов жидкого стула в сутки	7,0 [5,0-10,0]	10,0 [6,8-10,2]	5,0 [5,0-7,0]	$< 0,001$
Длительность диареи, сутки	2,0 [1,0-3,0]	3,0 [3,0-4,0]	2,0 [2,0-3,0]	$< 0,001$
pH крови	7,36 [7,33-7,40]	7,34 [7,30-7,38]	7,37 [7,32-7,40]	0,045
BE, ммоль/л	0,2 [-4,3-2,8]	-5,0 [-8,4-1,6]	-0,7 [-5,0-3,3]	$< 0,001$
HCO_3^- , ммоль/л	24,3 [20,5-26,4]	20,5 [17,5-23,1]	23,2 [20,1-26,4]	0,001
Лактат, ммоль/л	1,7 [1,2-2,1]	1,4 [1,2-2,1]	1,7 [1,5-2,3]	0,598
Креатинин, мкмоль/л	30,0 [23,9-37,7]	39,5 [32,4-52,0]	35,6 [22,0-42,0]	0,001

Относительный риск развития ОПП при РВИ и НВИ по сравнению с COVID-19 составил ~2,0 ($p < 0,05$). Статистически значимых различий по частоте ОПП между группами РВИ и НВИ не обнаружено ($p = 0,81$).

Наиболее значимым клиническим предиктором риска развития ОПП оказался более поздний день болезни при поступлении. В однофакторном анализе каждый дополнительный день амбулаторного лечения повышал риск развития ОПП в 1,63 раза ($p = 0,004$). Длительность диареи также демонстрировала статистически значимую связь с ОПП в скорректированной модели: ОР 1,31 [1,00; 1,70], $p = 0,049$. При сравнении пациентов с повышенным и нормальным креатинином установлено, что дети с риском развития ОПП поступали в стационар на более поздних сроках заболевания (медиана 2,0 [1,0; 3,0] суток против 1,0 [1,0; 2,0] суток, $p < 0,001$), имели более выраженные рвоту и диарею, а также более тяжелые нарушения КЩС: рН = 7,32 [7,29; 7,36] против 7,37 [7,35; 7,40], ВЕ -5,2 [-8,0; -1,4] против 0,5 [-1,8; 2,7] ммоль/л, HCO_3^- - 20,1 [17,0; 22,7] против 24,6 [22,3; 27,1] ммоль/л (все $p < 0,001$). Уровень лактата также был выше в группе ОПП - 1,9 [1,6; 2,5] против 1,5 [1,2; 2,0] ммоль/л, $p < 0,001$ (табл. 4).

Позднее поступление было связано с большей вероятностью нарушений КЩС в сторону метаболического ацидоза: каждый дополнительный день болезни увеличивал шансы снижения рН в 1,61 раза, низкого ВЕ - в 1,81 раза, низкого HCO_3^- - в 1,62 раза (все $p < 0,01$). Более длительная рвота также ассоциировалась с ухудшением КЩС: ОР для низкого рН составил 1,69 [1,20; 2,38], для низкого ВЕ - 1,59 [1,13; 2,24]. Нарушения КЩС были тесно связаны с риском развития ОПП: снижение рН на 0,01 повышало шансы ОПП в 1,19 раза, снижение ВЕ на 1 ммоль/л - в 1,23 раза, а наличие любого отклонения КЩС ассоциировалось с увеличением риска ОПП в 5,6 раза.

Диагностическая ценность мочевых биомаркеров

Анализ мочевых биомаркеров выявил наиболее убедительные различия между группами с повышенным и нормальным креатинином для NGAL, KIM-1 и L-FABP (табл. 5). В общей когорте медиана NGAL у пациентов с ОПП составила 40,1 [29,5; 54,9] нг/мл против 5,8 [3,2; 16,4] нг/мл у пациентов без ОПП ($p < 0,001$). Для KIM-1 соответствующие значения составили 0,404 [0,094; 0,568] нг/мл против 0,049 [0,022; 0,155] нг/мл ($p < 0,001$). L-FABP также значимо повышался при ОПП: 3,928 [0,472; 5,119] нг/мл против 0,098 [0,028; 0,614] нг/мл ($p < 0,001$).

Таблица 5. Связь мочевых биомаркеров с уровнем креатинина [таблица составлена авторами] / Association of urinary biomarkers with creatinine levels [table compiled by the authors]

Биомаркер	Нормальный уровень креатинина	Повышенный уровень креатинина (> 35)	P
KIM-1, нг/мл	0,049 [0,022-0,155]	0,404 [0,094-0,568]	< 0,001
NGAL, нг/мл	5,8 [3,2-16,4]	40,1 [29,5-54,9]	< 0,001
ИЛ-1, пг/мл	1,430 [0,762-2,341]	1,559 [0,951-2,620]	0,250
L-FABP, нг/мл	0,098 [0,028-0,614]	3,928 [0,472-5,119]	< 0,001
KIM-1 выше ВГН	6 (7,1%)	40 (62,5%)	< 0,001
NGAL выше ВГН	8 (9,5%)	46 (71,9%)	< 0,001
L-FABP выше порога	6 (7,1%)	39 (60,9%)	< 0,001
ИЛ-1 выше порога	3 (3,9%)	2 (3,2%)	1,000

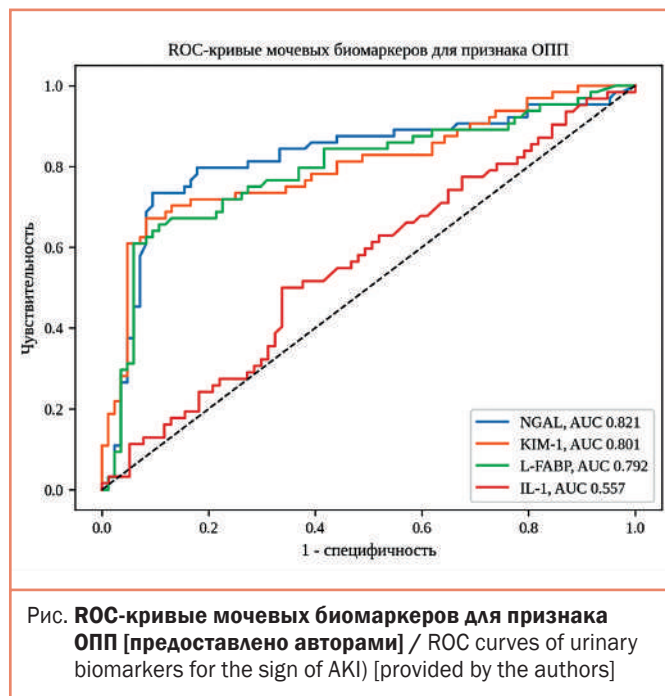


Таблица 4. Связь клинических симптомов и лабораторных показателей с уровнем креатинина [таблица составлена авторами] / Relationship between clinical symptoms and laboratory parameters and creatinine levels [table compiled by the authors]

Показатель	Нормальный уровень креатинина	Креатинин > 35	Cliff delta	P
День болезни при поступлении, сутки	1,0 [1,0-2,0]	2,0 [1,0-3,0]	0,337	< 0,001
Макс. эпизодов рвоты в сутки	0,0 [0,0-5,0]	5,5 [1,0-10,0]	0,349	< 0,001
Длительность рвоты, сутки	0,0 [0,0-2,0]	2,0 [1,0-3,0]	0,379	< 0,001
Макс. температура, °C	38,5 [38,0-39,0]	38,5 [38,0-38,8]	-0,133	0,166
Макс. эпизодов жидкого стула в сутки	6,0 [5,0-9,0]	8,0 [5,8-10,0]	0,199	0,036
Длительность диареи, сутки	2,0 [1,0-3,0]	3,0 [2,0-3,2]	0,264	0,005
рН крови	7,37 [7,35-7,40]	7,32 [7,29-7,36]	-0,448	< 0,001
ВЕ, ммоль/л	0,5 [-1,8-2,7]	-5,2 [-8,0-1,4]	-0,522	< 0,001
HCO_3^- , ммоль/л	24,6 [22,3-27,1]	20,1 [17,0-22,7]	-0,549	< 0,001
Лактат, ммоль/л	1,5 [1,2-2,0]	1,9 [1,6-2,5]	0,388	< 0,001

ИЛ-1 статистически значимых различий не продемонстрировал ($p = 0,250$).

ROC-анализ подтвердил высокую диагностическую эффективность NGAL: площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,821 [0,746; 0,893]. Оптимальный пороговый уровень, рассчитанный по критерию Юдена, составил 32,00 нг/мл, что практически совпадает с лабораторной верхней границей нормы (32,14 нг/мл). Чувствительность NGAL при этом пороге составила 73,4%, специфичность — 90,5%, положительное прогностическое значение — 85,5%, отрицательное — 81,7%. KIM-1 показал AUC 0,801 [0,722; 0,875] с оптимальным порогом 0,311 нг/мл, чувствительностью 67,2% и специфичностью 91,7%. L-FABP продемонстрировал AUC 0,792 [0,710; 0,870] с порогом 3,529 нг/мл, чувствительностью 60,9% и специфичностью 94,0%. ИЛ-1 оказался близок к случайной классификации: AUC 0,557 [0,459; 0,655] (рис.).

Связь биомаркеров с тяжестью течения заболевания

При сравнении пациентов по уровню NGAL установлено, что повышение маркера ассоциировалось с более тяжелой степенью эксикоза и ацидозом по данным КЩС. У пациентов с NGAL выше порога медиана pH составила 7,33 [7,29; 7,36] против 7,37 [7,34; 7,40] ($p < 0,001$), BE — 5,2 [-7,9; 0,9] против 0,6 [-3,0; 2,6] ммоль/л ($p < 0,001$). Аналогичные различия зарегистрированы для KIM-1: pH = 7,31 [7,29; 7,34] против 7,37 [7,35; 7,40], BE -7,3 [-8,2; -2,5] против 0,1 [-2,4; 2,8] ммоль/л (все $p < 0,001$). При стратификации по уровню креатинина выявлены важные различия. В группе пациентов с нормальным креатинином повышение NGAL не сопровождалось значимыми изменениями КЩС (все $p > 0,05$). В группе с ОПП различия по NGAL также нивелировались. Напротив, KIM-1 у пациентов с риском ОПП сохранял значимые различия по pH ($p = 0,001$), BE ($p < 0,001$) и HCO_3^- ($p = 0,002$) между пациентами с повышенным и нормальным уровнем маркера. Это указывает на то, что KIM-1 является более поздним индикатором тяжести тубулярного повреждения при уже сформировавшемся ОПП.

Корреляционный анализ

Корреляционный анализ выявил наиболее сильные связи с уровнем креатинина для NGAL ($\rho = 0,569$, $p < 0,001$), KIM-1 ($\rho = 0,489$, $p < 0,001$) и L-FABP ($\rho = 0,475$, $p < 0,001$). KIM-1 также продемонстрировал выраженную обратную корреляцию с показателями КЩС: BE ($\rho = -0,432$) и HCO_3^- ($\rho = -0,414$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало, что частота возникновения ОПП при вирусных диареях у детей раннего возраста, его патогенетические механизмы и биомаркерный профиль существенно различаются в зависимости от этиологии заболевания. Полученные нами данные о частоте ОПП при РВИ (60%) и НВИ (52%) сходятся с результатами мировых исследователей, отмечающих высокую частоту ренальных осложнений при острых кишечных инфекциях [3]. При COVID-19 отмечена более низкая частота ОПП (32,5%), что, вероятно, было связано с дополнительной, помимо общепринятой патогенетической и симптоматической, этиотропной противовирусной терапией рекомбинантным интерфероном- α -2b (Виферон®) в форме свечей всем детям данной группы согласно «Клиническому протоколу лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы»

(2021). Благодаря иммуномодулирующему и антипролиферативному действию, введение экзогенного интерферона (Виферон®) позволяет восполнить дефицит эндогенных интерферонов I типа, вызванный вирусом SARS-CoV-2, ограничить репликацию вируса, снизить выраженность системного воспаления и модулировать активность ренин-ангиотензиновой системы через регуляцию экспрессии ACE2 и в результате уменьшить длительность заболевания и степень дегидратации [19].

Ключевым результатом работы является выявление этиологически обусловленных различий в клинических предикторах и особенностей ответа биомаркеров. При РВИ наблюдался наиболее выраженный диарейный синдром, что было достоверно выше, чем при COVID-19 и НВИ. Эти данные согласуются с результатами отечественных и зарубежных исследований, подтверждающих, что ротавирус является ведущей причиной тяжелых гастроэнтеритов у детей раннего возраста, сопровождающихся значительной потерей жидкости и электролитов [1, 3]. Также важным фактором являлся более длительный догоспитальный период без адекватной терапии. Каждый дополнительный день амбулаторного лечения повышал риск ОПП в 1,65 раза, а при поступлении на третьи сутки и позже этот риск возрастал более чем в 3 раза. Эти данные демонстрируют важную роль своевременной регидратационной терапии в профилактике почечных осложнений при вирусных диареях у детей. НВИ, напротив, сопровождалась более выраженной рвотой — медиана максимальной кратности рвоты составила 7,0 [6,0; 20,0] эпизода в сутки. При COVID-19 рвота регистрировалась значительно реже, а в клинических проявлениях преобладала фебрильная лихорадка, что может отражать более выраженную системную воспалительную реакцию при этой инфекции, несмотря на менее выраженную дегидратацию, что, вероятно, связано с особенностями патогенеза COVID-19 с развитием цитокинового шторма [20].

Метаболический ацидоз оказался не только маркером тяжести дегидратации, но и мощным предиктором ОПП. Наличие любого отклонения КЩС ассоциировалось с увеличением риска повреждения почек в 5,6 раза. При этом наиболее выраженные нарушения КЩС зарегистрированы при РВИ, что объясняется значительными потерями электролитов с жидким стулом.

Наши данные подтверждают, что NGAL является наиболее ранним и чувствительным маркером риска ОПП (AUC 0,821) [21]. Оптимальный пороговый уровень, определенный в нашем исследовании (32,0 нг/мл), практически совпадает с лабораторной верхней границей нормы, что позволяет использовать его в рутинной клинической практике. Высокая специфичность NGAL (90,5%) делает его важным маркером для подтверждения диагноза ОПП, а чувствительность (73,4%) — для раннего скрининга пациентов группы риска. Эти данные согласуются с результатами метаанализов, подтверждающих высокую прогностическую ценность NGAL при ОПП у детей [21].

KIM-1 показал несколько более низкую диагностическую эффективность (AUC 0,801) и оптимальный порог 0,311 нг/мл, однако при стратифицированном анализе KIM-1 сохранял значимую связь с показателями КЩС внутри группы пациентов с уже повышенным креатинином. Это позволяет рассматривать KIM-1 как маркер верификации тяжести тубулярного повреждения, а не раннего риска. Учитывая механизм экспрессии KIM-1 на апикальной мембране проксимальных канальцев только после ишемического или токсического повреждения и повышение до максимальной концентраций

через 12-24 часа [22], он отражает уже состоявшееся тубулярное повреждение, что подтверждает его роль верификационного, а не предиктивного маркера.

L-FABP также продемонстрировал диагностическую ценность (AUC 0,792), однако его чувствительность (60,9%) уступает NGAL. L-FABP отражает оксидативный стресс и избыток свободных жирных кислот в проксимальных канальцах [13], что объясняет его повышение при различных формах ОПП, но не позволяет рассматривать его как наиболее чувствительный маркер. Отсутствие значимого повышения ИЛ-1 в нашем исследовании (AUC 0,557) может быть связано как с методологическими особенностями, так и с его ролью преимущественно в инициации воспаления, а не в ишемическом повреждении. Важно подчеркнуть, что ни один из исследованных биомаркеров не обладает абсолютной специфичностью и их наибольшая ценность достигается при комплексном применении [3].

Особый интерес представляют данные о различиях в биомаркерном профиле при разных этиологиях. При НВИ уровень КИМ-1 и L-FABP был ниже, чем при РВИ и COVID-19, что, вероятно, связано с меньшей выраженностью тубулярного компонента повреждения и преобладанием преренального механизма ОПП при НВИ вследствие быстрой гиповолемии.

Выявленную нами связь между изменениями КЩС и уровнем КИМ-1 ($\rho = -0,432$ для BE), предположительно, можно использовать как метод оценки риска развития ОПП. В экспериментальной работе Bugariski и соавт. (2021) показано, что метаболический ацидоз индуцирует изменения в метаболизме NAD и липидов, что приводит к острому тубулярному повреждению [23]. Полученные нами данные подтверждают этот механизм патогенеза — у пациентов с наиболее выраженным ацидозом (BE ниже порога) уровень КИМ-1 был максимальным, а риск ОПП возрастал в 8,75 раза. Полученные результаты могут быть использованы для персонализированного ведения пациентов в зависимости от этиологии диареи.

Ограничения исследования. Ограничениями работы являются относительно небольшой размер выборки в группе НВИ, а также отсутствие долгосрочного наблюдения за пациентами для оценки исходов и возможной хронизации процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует этиологическую гетерогенность ОПП при вирусных диареях у детей раннего возраста. NGAL является наиболее информативным ранним маркером риска ОПП, тогда как КИМ-1 позволяет верифицировать тяжесть почечного повреждения. L-FABP также значимо повышается при ОПП, однако его диагностическая ценность уступает NGAL. Определение ИЛ-1 в моче у детей раннего возраста малоинформативно для диагностики ОПП при вирусных диареях. Ключевым клиническим предиктором более тяжелого течения с развитием ОПП выступает срок госпитализации, что демонстрирует важность своевременного начала регидратационной терапии. Полученные результаты могут быть использованы для персонализированного ведения пациентов в зависимости от этиологии диареи. **ЛВ**

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Автономной некоммерческой организации «Объединение выпускников и друзей МАНПО» (Договор № 02/24-Г-НИР от 5 августа 2024 г.). Спонсор не участвовал в разработке дизайна исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также в написании статьи и принятии решения о ее публикации.

Financial support: This study was supported by the Autonomous Non-Commercial Organization "Association of Graduates and Friends of the International Academy of Postgraduate Education" (Agreement No. 02/24-G-NIR dated August 5, 2024). The sponsor did not participate in the study design, data collection, analysis, or interpretation, or in the writing of the article or the decision to publish it.

Литература/References

- World Health Organization. Diarrhoeal disease. Rotavirus infection 2018. Available at: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/vpd_surveillance/vpd-surveillance-standards-publication/19-who-surveillancevaccinepreventable-19-rotavirus-russianr1.pdf.
- Самитова Э. Р. Клинико-эпидемиологические особенности течения COVID-19 у детей в периоды подъема заболеваемости в Москве в 2020–2022 годы. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2022; 21 (5): 38–48. Samitova E. R. Clinical and Epidemiological Features of COVID-19 in Children in Moscow in 2020–2022. Epidemiologiya i vaksino profilaktika. 2022; 21 (5): 38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/20733046-2022-21-5-38-48>.
- Мазанкова Л. Н., Лузан П. Ю. Ранняя диагностика и прогнозирование острого повреждения почек на фоне вирусных диарей различной этиологии у детей (литературный обзор). Детские инфекции. 2023; 22 (3): 55–61. DOI: 10.22627/2072-8107-2023-22-3-55-61. Mazankova L. N., Luzan P. Y. Early diagnosis and predicting of acute kidney injury in children with viral gastroenteritis of various agents (Literature review). Detskie infektsii. 2023; 22 (3): 55–61. (In Russ.) DOI: 10.22627/2072-8107-2023-22-3-55-61.
- Bradshaw C., Han J., Chertow G. M., et al. Acute Kidney Injury in Children Hospitalized With Diarrheal Illness in the United States. Hosp Pediatr. 2019; 9 (12): 933–941. DOI: 10.1542/hpeds.2019-0220.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int Suppl. 2012; 2.1:138.
- Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Nephron Clin Pract. 2012; 120: c179–c184. DOI: 10.1159/000339789.
- Sutherland S. M., Byrnes J. J., Kothari M., et al. AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions. Clin J Am Soc Nephrol. 2015; 10 (4): 554–561. DOI: 10.2215/CJN.01900214.
- Bazargani B., Ataei N., Hosseini M., et al. New Biomarkers in Early Diagnosis of Acute Kidney Injury in Children. Avicenna J Med Biotechnol. 2022; 14 (4): 264–269.
- Nguyen M. T., Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. Pediatr Nephrol. 2008; 23 (12): 2151–2157. DOI: 10.1007/s00467-007-0470-x.
- Singhal N., Kumar S., Saha A., et al. Bedside biomarkers in pediatric cardio renal injuries in emergency. Int J Crit Illn Inj Sci. 2014; 4 (3): 238–246. DOI: 10.4103/2229-5151.141457.
- Ganda I. J., Lihawa N., Utiarahman S., et al. Kidney injury molecule type-1, interleukin-18, and insulin-like growth factor binding protein 7 levels in urine to predict acute kidney injury in pediatric sepsis. Front Pediatr. 2022; 10: 1024713. DOI: 10.3389/fped.2022.1024713.
- Bennett M. R., Nehus E., Haffner C., et al. Pediatric reference ranges for acute kidney injury biomarkers. Pediatr Nephrol. 2015; 30 (4): 677–685. DOI: 10.1007/s00467-014-2989-y.
- Yamamoto T., Noiri E., Ono Y., et al. Renal L-type fatty acidbinding protein in acute ischemic injury. J Am Soc Nephrol. 2007; 18 (11): 2894–2902. DOI: 10.1681/ASN.2007010097.
- Yokoyama T., Kamijo-Ikemori A., Sugaya T., et al. Urinary excretion of liver type fatty acid-binding protein accurately reflects the degree

- of tubulointerstitial damage. *Am J Pathol.* 2009; 174 (6): 2096–2106. DOI: 10.2353/ajpath.2009.080780.
15. Liang X. L., Liu S. X., Chen Y. H., Yan L. J., Li H., Xuan H. J., Liang Y. Z., Shi W. Combination of urinary kidney injury molecule-1 and interleukin-18 as early biomarker for the diagnosis and progressive assessment of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass surgery: a prospective nested case-control study. *Biomarkers.* 2010; 15 (4): 332–9. DOI: 10.3109/13547501003706558. PMID: 20233133.
 16. Rivetti G., Gizzone P., Petrone D., et al. Acute Kidney Injury in Children: A Focus for the General Pediatrician. *Children (Basel).* 2024; 11 (8): 1004. DOI: 10.3390/children11081004.
 17. Kellum J. A., Lameire N., KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, Evaluation, and Management of Acute Kidney Injury: A KDIGO Summary (Part 1). *Crit Care.* 2013; 17 (1): 204. DOI: 10.1186/cc11454.
 18. Парфенчик И. В. Поражение почек у детей с тяжелыми формами острых кишечных инфекций. *Журнал ГрГМУ.* 2018; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/porazhenie-pochek-u-detey-s-tyazhelyimi-formami-ostryh-kishechnykh-infektsiy>.
 19. Parfenchik I. V. Kidney damage in children with severe forms of acute intestinal infections. *Journal of GrGMU.* 2018; 3. (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/porazhenie-pochek-u-detey-s-tyazhelyimi-formami-ostryh-kishechnykh-infektsiy>.
 20. Deep A., Bansal M., Ricci Z. Acute kidney injury and special considerations during renal replacement therapy in children with coronavirus disease-19: perspective from the critical care nephrology section of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care. *Blood Purification.* 2021; 50 (2): 150–160. DOI: 10.1159/000509677.
 21. Armaly Z., Kinaneh S., Skorecki K. Renal manifestations of Covid-19: physiology and pathophysiology. *Journal of Clinical Medicine.* 2021; 10 (6): 1216. DOI: 10.3390/jcm10061216.
 22. Goldstein S. L., Krallman K. A., Roy J. P., et al. Derivation and validation of an optimal neutrophil gelatinase-associated lipocalin cutoff to predict stage 2/3 acute kidney injury (AKI) in critically ill children. *Kidney International Reports.* 2024; 9 (8): 2443–2452. DOI: 10.1016/j.ekir.2024.05.010.
 23. Vaidya V. S., Ozer J. S., Dieterle F., et al. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies. *Nature Biotechnology.* 2010; 28 (5): 478–485. DOI: 10.1038/nbt.1623.
 24. Bugarski M., Ghazi S., Polesel M., et al. Changes in NAD and lipid metabolism drive acidosis-induced acute kidney injury. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2021; 32 (2): 342–356. DOI: 10.1681/ASN.2020071003.

Сведения об авторах:

Савинкова Полина Юрьевна, педиатр, аспирант кафедры инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; polinkaluzan@yandex.ru

Пшеничная Наталья Юрьевна, д.м.н., профессор, заместитель директора по клинико-аналитической работе, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; заведующая кафедрой инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; профессор кафедры инфекционных болезней, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический

институт имени М. Ф. Владимирского»; Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; psheichnaya@cmd.su

Тучкова Светлана Николаевна, младший научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркеров НИИ молекулярной и персонализированной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; младший научный сотрудник отдела фармакогенетики и персонализированной терапии Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии», Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского»; Россия, 119991, Москва, Абрикосовский пер., 2; svetlana.tuch1998@gmail.com

Мазанкова Людмила Николаевна, заслуженный врач Российской Федерации, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Information about the authors:

Polina Yu. Savinkova, Pediatrician, PhD student of the Department of Children's Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia; polinkaluzan@yandex.ru

Natalia Yu. Pshenichnaya, Deputy Director for Clinical and Analytical Work, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; Head of the Department of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia; Professor, Department of Infectious Diseases, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky; 61/2 Schepkina str., Moscow, 129110, Russia; psheichnaya@cmd.su

Svetlana N. Tuchkova, Junior Researcher, Department of Predictive and Prognostic Biomarkers, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia; Junior Researcher, Department of Pharmacogenetics and Personalized Therapy, Center for World-Class Genomic Research "Center for Predictive Genetics, Pharmacogenetics and Personalized Therapy", Federal State Budgetary Scientific Institution Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B. V. Petrovsky; 2 Abrikosovsky Lane, Moscow, 119991, Russia; svetlana.tuch1998@gmail.com

Lyudmila N. Mazankova, Honored Doctor of the Russian Federation, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia

Поступила/Received 03.02.2026

Поступила после рецензирования/Revised 30.03.2026

Принята в печать/Accepted 01.04.2026

Роль трансферриновых рецепторов в преодолении гематоэнцефалического барьера лекарственными препаратами при лечении мукополисахаридоза

Л. И. Минайчева¹ ✉

Г. Н. Сеитова²

Е. А. Шатохина³

¹ Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Томск, Россия, larisa.minaycheva@medgenetics.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1752-2521>

² Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Томск, Россия, gulnara.seitova@medgenetics.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1218-6071>

³ Областная клиническая психиатрическая больница имени Н. Н. Баженова, Рязань, Россия, kateshato@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-8076-9306>

Резюме

Введение. В настоящее время в России для лечения мукополисахаридоза II типа применяется внутривенная ферментозаместительная терапия. В последние несколько месяцев стала доступна ферментозаместительная терапия, вводимая в желудочек головного мозга (интрацеребровентрикулярное введение). Главным недостатком этой терапии является невозможность проникать через гематоэнцефалический барьер. Доступными препаратами врачи могут воздействовать или на соматические проявления заболевания, или на неврологические. Для эффективной терапии, направленной на купирование всех симптомов болезни, необходимо введение двух препаратов ферментозаместительной терапии — внутривенно, для воздействия на соматические симптомы, и интрацеребровентрикулярно, для купирования неврологических проявлений болезни.

Цель работы. Данная статья посвящена новым подходам к лечению мукополисахаридоза II типа препаратом нового поколения, способным преодолевать гематоэнцефалический барьер. Для прохождения рекомбинантной идурсульфазы через гематоэнцефалический барьер используется два типа рецепторов: трансферриновые и инсулиновые. В мире зарегистрировано два препарата, каждый из которых влияет на определенный тип рецепторов.

Материалы и методы. В данной статье проводятся анализ литературных источников, описывающих механизм преодоления гематоэнцефалического барьера молекулами лекарств посредством трансферриновых рецепторов, оценка влияния препарата пабинафусп альфа на неврологический и соматический статусы пациентов при мукополисахаридозе II типа.

Заключение. Пабинафусп альфа представляет собой инновационный подход к лечению синдрома Хантера, обеспечивая возможность преодоления гематоэнцефалического барьера. Это открывает новые горизонты терапии, позволяя комплексно воздействовать одним препаратом на соматические и неврологические проявления заболевания. Исследования показывают, что пабинафусп альфа может улучшать неврологические симптомы и качество жизни пациентов и их семей. Таким образом, этот препарат демонстрирует многообещающие результаты и может стать препаратом выбора для пациентов с мукополисахаридозом II типа.

Ключевые слова: мукополисахаридоз II типа, лизосомные болезни накопления, рецепторы трансферрина, гематоэнцефалический барьер

Для цитирования: Минайчева Л. И., Сеитова Г. Н., Шатохина Е. А. Роль трансферриновых рецепторов в преодолении гематоэнцефалического барьера лекарственными препаратами при лечении мукополисахаридоза. Лечащий Врач. 2026; 4 (29): 50–54. <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.006>

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

The role of transferrin receptors in crossing the blood-brain barrier in the treatment of mucopolysaccharidosis

Larisa I. Minaycheva¹ ✉

Gulnara N. Seitova²

Ekaterina A. Shatokhina³

¹ Scientific Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia, larisa.minaycheva@medgenetics.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1752-2521>

² Scientific Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia, gulnara.seitova@medgenetics.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1218-6071>

³ N. N. Bazhenov Regional Clinical Psychiatric Hospital, Ryazan, Russia, kateshato@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-8076-9306>

Abstract

Background. Currently, in Russia, intravenous enzyme replacement therapy is used for the treatment of mucopolysaccharidosis type II. In recent months, enzyme replacement therapy administered via the cerebral ventricles (intracerebroventricular administration) has become available. The main drawback of this therapy is its inability to cross the blood-brain barrier. This means that available medications can target either the somatic manifestations of the disease or the neurological ones. For effective therapy aimed at alleviating all symptoms of the disease, it is necessary to administer two enzyme replacement therapies: intravenously, to address somatic symptoms, and intracerebroventricularly, to alleviate neurological manifestations of the disease.

Objective. This article is dedicated to new approaches in the treatment of mucopolysaccharidosis type II with a next-generation drug capable of crossing the blood-brain barrier. Two types of receptors are utilized for the passage of recombinant idursulfase through the blood-brain barrier: transferrin receptors and insulin receptors. Two drugs have been registered worldwide, each targeting a specific type of receptor.

Materials and Methods. This article analyzes literary sources describing the mechanism by which drug molecules overcome the blood-brain barrier via transferrin receptors, as well as evaluates the impact of pabinafusp alpha on the neurological and somatic status of patients with mucopolysaccharidosis type II.

Conclusions. Pabinafusp alpha represents an innovative approach to the treatment of Hunter syndrome, providing the ability to cross the blood-brain barrier. This opens new horizons for therapy, allowing a single drug to comprehensively address both somatic and neurological manifestations of the disease. Studies show that pabinafusp alpha can improve neurological symptoms and the quality of life for patients and their families. Thus, this drug demonstrates promising results and may become the treatment of choice for patients with mucopolysaccharidosis type II.

Keywords: mucopolysaccharidosis type II, lysosomal storage diseases, transferrin receptors, blood-brain barrier

For citation: Minaycheva L. I., Seitova G. N., Shatokhina E. A. The role of transferrin receptors in crossing the blood-brain barrier in the treatment of mucopolysaccharidosis. *Lechaschi Vrach.* 2026; 4 (29): 50-54. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.006>

Conflict of interests. Not declared.

Лизомные болезни накопления (ЛБН) — это группа наследственных моногенных заболеваний, характеризующихся нарушением функций лизосом, которое приводит к накоплению нерасщепленного субстрата. Накопление субстрата в лизосомах нарушает их функцию, что приводит к изменению клеточного гомеостаза и повреждению многих систем органов. Частота встречаемости ЛБН в среднем составляет 1 на 5000 новорожденных. В большинстве случаев ЛБН наследуются как аутосомно-рецессивные заболевания, их объединяет широкий спектр проявлений, включая тяжелые формы с ранним началом, которые могут привести к преждевременной смерти, а также формы с поздним началом и более мягкими фенотипами [1]. Для заболеваний этой группы характерны мультисистемный характер поражения, быстрая инвалидизация в отсутствие вовремя начатого лечения, а также значительное снижение качества жизни пациента и его семьи.

Одним из заболеваний группы ЛБН является мукополисахаридоз (МПС) II типа (болезнь Хантера) — наследственная лизомная болезнь накопления с X-сцепленным рецессивным типом наследования, характеризующаяся снижением активности лизомного фермента идуронат-2-сульфатазы (IDS), что связано с патогенными вариантами нуклеотидной последовательности (мутациями) в гене *IDS* (iduronate-2-sulfatase). Дефицит фермента приводит к накоплению гликозаминогликанов (ГАГ) в лизосомах, преимущественно гепарансульфата и дерматансульфата, и проявляется поражением паренхиматоз-

ных органов, сердечно-легочными расстройствами, костными деформациями, а также прогрессирующими психоневрологическими нарушениями (при тяжелой форме, нейропатической форме). МПС II типа встречается с частотой 1:140 000-1:156 000 живорожденных мальчиков [2].

В настоящее время лечение МПС II типа представляет собой ферментную заместительную терапию (ФЗТ), которая может проводиться внутривенно и/или интрацеребровентрикулярно. Недостаток внутривенного введения препарата заключается в том, что идурсульфата из-за большой молекулярной массы не может преодолеть гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), вследствие чего не достигает клеток центральной нервной системы (ЦНС), а значит, не способна воздействовать на неврологические проявления данного заболевания. Интрацеребровентрикулярное введение позволяет доставить фермент непосредственно в желудочки головного мозга, однако требует имплантации вентрикулярного резервуара. Его установка влечет за собой риски, связанные не только с оперативным вмешательством, но и с возможностью развития послеоперационных осложнений. Кроме того, введенный таким образом препарат не оказывает соматического эффекта, поэтому применение такого способа доставки не может исключать внутривенного введения фермента.

ГЭБ

ГЭБ представляет собой физиологический барьер между кровеносным руслом и ЦНС. Структурной основой ГЭБ

являются эндотелиальные клетки, астроциты и перициты. Главная функция ГЭБ — поддержание гомеостаза мозга и защиты нервной ткани от циркулирующих в крови токсинов, микроорганизмов, гуморальных и клеточных факторов иммунной системы, воспринимающих ткань мозга как чужеродную [3]. ГЭБ играет важнейшую роль в защите паренхимы головного мозга от агентов, передающихся через кровь, и является значительным препятствием для проникновения экзогенных соединений, в том числе лекарств, в ЦНС [4, 6].

Одним из известных механизмов активного переноса через ГЭБ является рецептор-опосредованный транцитоз (receptor-mediated transcytosis, RMT), который позволяет избирательно поглощать макромолекулы (специфическая/селективная молекула, лиганд). В эндотелиоцитах ГЭБ определены рецепторы для захвата специфических молекул (рецепторы транспорта трансферрина, липопротеинов и другие).

В основе механизма рецептор-опосредованного транцитоза лежит моноклональное антитело, нацеленное на определенный вид рецепторов Fab-фрагментом, то есть частью молекулы иммуноглобулина (антитела), отвечающей за распознавание и связывание конкретного антигена, и конъюгированное с терапевтической молекулой на Fc-фрагменте, то есть частью молекулы иммуноглобулина (антитела), состоящей из двух C-концевых участков тяжелых цепей, отвечающей за взаимодействие с Fc-рецепторами.

Моноклональные антитела (лиганды), специфичные к определенному рецептору и несущие на Fc-фрагменте терапевтическую молекулу, связываются со своими рецепторами в специализированных участках плазматической мембраны — ямках, покрытых клатрином. Ямки инвагинируют в цитоплазму и отделяются, образуя покрытые везикулы (эндосомы), которые транспортируются к противоположной стороне клетки. Лиганд может отделиться от рецептора после завершения окисления эндосомы (процесса созревания ранней эндосомы в позднюю) и перейти на другую сторону клетки [4].

В настоящее время подобная методика уже получила признание мировых регуляторных органов — Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств Министерства здравоохранения и социальных служб США (англ. Food and Drug Administration, FDA) и Европейского агентства лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA). Подобные конъюгированные моноклональные антитела, нацеленные на определенный вид рецепторов, успешно применяются в терапии таких грозных заболеваний, как рефрактерная крупно-В-клеточная лимфома (лонкастуксимаб тезирин, loncastuximab tesirine), метастатический тройной отрицательный рак молочной железы (сацитузумаб говитекан, sacituzumab govitecan), обеспечивая таргетную доставку лекарственного вещества к пораженным органам [4, 5].

В качестве альтернативы естественным белковым молекулам, которые обеспечивают интернализацию конъюгата с помощью рецептор-опосредованного эндоцитоза, можно использовать «тройные» пептиды (или CPP — cell penetrating peptides — пептиды, проникающие в клетку). Они способны доставлять в клетки различные ковалентно сшитые гидрофильные молекулы (ДНК, белки, лекарства) без нарушения целостности плазматической мембраны, что делает их перспективными объектами разработок современной молекулярной медицины [7].

В настоящее время в Японии зарегистрирован препарат пабинафусп альфа (Pabinafusp alfa) для терапии МПС II типа. Это моноклональное антитело, таргетное к трансферриновым рецепторам и ковалентно сшитое Fc-фрагментом с молекулой идурсульфазы. Посредством рецептор-опосредованного

транцитоза идурсульфаза преодолевает ГЭБ и расщепляет ГАГ (дерматансульфат, гепарансульфат) в клетках головного мозга. По результатам клинических исследований и данным реальной клинической практики препарат эффективно справляется как с соматическими, так и с неврологическими проявлениями заболевания [8, 9].

РЕЦЕПТОРЫ ТРАНСФЕРРИНА

Рецептор трансферрина (pTfR, TfR) присутствует на поверхности многих типов клеток, но больше всего его на клетках, участвующих в синтезе гемоглобина. Трансферрин был открыт более полувека назад, однако о его рецепторе стало известно лишь два десятилетия назад. Рецепторы трансферрина не только переносят железо, но и могут использоваться для доставки терапевтических препаратов или генов в мозг через ГЭБ [10]. Именно трансферриновые рецепторы в качестве переносчиков лекарственных молекул считаются наиболее эффективными и безопасными, а также наиболее перспективными в преодолении ГЭБ и доставке лекарственных средств при неврологических патологиях (например, МПС или болезнь Альцгеймера).

Рецептор-опосредованный транспорт в настоящее время является одним из наиболее перспективных и проработанных методов доставки лекарств в головной мозг. Актуальной темой стала активная адресная доставка препаратов с использованием специфических рецепторов и транспортных механизмов в ГЭБ, которые были подробно описаны выше. Проведенные исследования продемонстрировали возможности увеличения концентрации лекарственного средства в тканях мозга посредством присоединения лекарственных молекул к молекулам, нацеленным на TfR [11].

Существует четыре типа рецепторов трансферрина: TfR1, TfR2, TfR3 и TfR4. TfR1 является основным рецептором для усвоения железа в большинстве клеток, особенно эритроцитах. Он связывается с трансферрином и помогает транспортировать железо в клетки. TfR2 похож на TfR1, но играет важную роль в регуляции гепсидина — гормона, контролирующего уровень железа в организме. TfR3 и TfR4 изучены меньше, однако известно об их участии в быстром поглощении железа во время стресса и в работе почек [12].

TfR1 представляет собой трансмембранный гликопротеин II типа массой 90 кДа, состоящий из 760 аминокислот в виде димера (180 кДа), связанного дисульфидными связями на поверхности клетки. В целом TfR1 экспрессируется на низком уровне в большинстве клеток организма. Повышенная экспрессия этого рецептора наблюдается в клетках с высокой скоростью пролиферации, в том числе в клетках базального слоя эпидермиса, эпителия кишечника и некоторых активированных иммунных клетках. Высокая экспрессия TfR1 отмечается в клетках с высокой потребностью в железе для синтеза гема, таких как плацентарные трофобласты и эритроидные предшественники, а также клетки эндотелия сосудов головного мозга, образующие ГЭБ [13].

Основной функцией TfR, по-видимому, является не обеспечение железом эндотелиальных клеток головного мозга, а скорее всего, обеспечение транспортной системы для снабжения мозга железом через непроницаемый ГЭБ. На модели *in vitro* было продемонстрировано, что TfR может обеспечивать доставку переносимого кровью трансферрина в ткани головного мозга посредством транцитоза [14].

Как было описано выше, трансферрин связывается с TfR, расположенными на просветной стороне эндотелиальных клеток микрососудов головного мозга, и посредством эндо-

цитоза транспортируется к просветной стороне клеток, обращенных к головному мозгу, а затем высвобождается из рецепторов, достигая паренхимы головного мозга (экзоцитоз). Аналогичным образом ферменты или лекарственные молекулы, объединенные с антителами к TfR, связываются с TfR, затем проникают в эндотелиальные клетки, переносятся через них и высвобождаются на стороне эндотелия, обращенной к головному мозгу. Таким образом они могут достигать паренхимы головного мозга и оказывать лекарственное воздействие на целевые участки (нейроны и глиальные клетки) [15].

Основной причиной активной разработки лекарственных препаратов для МПС II типа с возможностью прохождения через ГЭБ стала необходимость влиять на неврологические проявления заболевания, в частности:

- снижение когнитивных функций от задержки нервно-психического развития до выраженной умственной отсталости;
- изменения поведения (агрессия, гиперактивность, социальная изоляция);
- судороги, атаксию, нарушения походки [16].

Вышеуказанные клинические симптомы неизбежно приводят к тяжелому течению заболевания и инвалидизации, выраженному снижению качества жизни пациентов и их семей. Необходимость пожизненной терапии и оказание помощи больным синдромом Хантера, как и другими формами МПС, является важной медицинской, социальной и существенной экономической проблемой.

В настоящее время завершены КИ относительно терапии МПС II типа, и уже более четырех лет препарат пабинафусп альфа активно применяется в реальной клинической практике в Японии, демонстрируя положительные изменения как в отношении соматических, так и неврологических симптомов.

Молекула пабинафуспа альфа представляет собой рекомбинантный модифицированный белок лизосомального фермента идуронат-2-сульфатазы человека, ковалентно связанный с Fab-фрагментом моноклонального антитела к рецептору трансферрина человека. Fab-фрагмент выступает в роли проводника, с высокой специфичностью связываясь с трансферриновым рецептором на клетках ГЭБ. Запускается естественный процесс рецептор-опосредованного транскитоза, который проводит всю терапевтическую молекулу через барьер. Фермент доставляется в головной мозг, где начинает расщеплять накопленные ГАГ, останавливая их патологическое воздействие на нервные клетки [17].

Успешное проникновение препарата через ГЭБ в ЦНС посредством TfR-опосредованного транскитоза было продемонстрировано в доклинических исследованиях и подтверждено в ходе КИ фазы I/II и II/III в Японии и Бразилии. Наблюдалось значительное снижение концентрации гепарансульфата и дерматансульфата в спинномозговой жидкости больных с МПС II типа, а также положительные изменения в поведении пациентов. Результаты КИ свидетельствуют об успешном проникновении препарата пабинафусп альфа через ГЭБ и его выраженной клинической эффективности в отношении как соматических, так и неврологических симптомов МПС II типа [18].

Рецептор трансферрина участвует в клеточном транспорте железа посредством взаимодействия с трансферрином. Реакции связывания Tf-TfR, измеренные для отрицательного контроля (человеческий IgG1), не снижались при добавлении пабинафуспа альфа или моноклональных антител к hTfR. Эти результаты указывают на то, что пабинафусп альфа

не препятствует взаимодействию Tf-TfR, а значит, маловероятно, что пабинафусп альфа влияет на транспорт железа в клетках и системный метаболизм железа [19].

В доклинических исследованиях было изучено влияние пабинафуспа альфа на ретинопатию, развивающуюся при МПС II типа у мышей. В ходе исследования было установлено, что общее количество клеток в сетчатке мышей с МПС II типа заметно снижено. Поскольку большую часть сетчатки мыши составляют палочки, потеря палочек должна быть основной причиной уменьшения толщины наружного слоя и общего количества клеток в сетчатке мышей с МПС II типа. В этом контексте раннее применение пабинафуспа альфа почти полностью предотвратило развитие этих патологических изменений, тем самым сохранив зрительную функцию, что было подтверждено электроретинограммой на мышинных моделях с МПС II типа. Пабинафусп альфа, нацеленный на TfR, способен напрямую воздействовать на клетки сетчатки в заднем пограничном слое, включая фоторецепторы. Вероятно, это способствует почти полному подавлению развития ретинопатии. Препарат эффективно проникает в сетчатку через ГЭБ после внутривенного введения мышам с МПС II типа. Пабинафусп альфа снижал уровень ГАГ в сетчатке мышей и сохранял или даже улучшал ее функцию, если лечение начиналось на ранних этапах заболевания [20].

Пабинафусп альфа влияет не только на неврологические, но и на соматические проявления МПС II типа, что было установлено в ходе 2/3 фазы КИ. За время КИ не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений, связанных с применением препарата, что делает его профиль безопасности сопоставимым с традиционной ФЗТ идурсульфазой [21].

Таким образом, можно предположить, что рецепторы трансферрина являются более предпочтительными для транспортировки рекомбинантной идурсульфазы через ГЭБ. Разумеется, достоверно невозможно сравнить, каких рецепторов больше в организме человека, что может влиять на эффективность терапии. Тем не менее для рецепторов трансферрина существует потенциал влияния на развитие и лечение ретинопатии при МПС II типа, о чем не было сообщено для других рецепторов.

Преодоление ГЭБ с помощью трансферриновых рецепторов уже зарекомендовало свою высокую безопасность и эффективность не только в клинических исследованиях, но и в реальной клинической практике. В литературе описано клиническое наблюдение двух родных братьев с МПС II типа. Старшему диагноз был поставлен в два года и инициирована ФЗТ идурсульфазой (препаратом, не проходящим ГЭБ). К сожалению, его интеллектуальное развитие и навыки, связанные с ЦНС, формировались традиционно для тяжелого варианта МПС II типа (нейропатическая форма заболевания). Его младший брат с такой же мутацией в гене *IDS* в возрасте двух лет был включен в КИ препарата, проникающего через ГЭБ с помощью трансферриновых рецепторов. После окончания КИ ребенок продолжил получать препарат в рутинной клинической практике. Траектория его интеллектуального и психического развития была близка к траектории развития здорового ребенка, в отличие от старшего брата [22, 23]. ЛВ

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

- Scerra G., De Pasquale V., Scarcella M., et al. Lysosomal positioning diseases: beyond substrate storage. *Open Biol.* 2022; 12 (10): 220155. DOI: 10.1098/rsob.220155.
- Клинические рекомендации. Мукополисахаридоз тип II. 2025 год. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/392_3. Дата обращения 25.12.2025. Clinical guidelines. Mucopolysaccharidosis type II. 2025. Accessed December 25, 2025) https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/392_3 (In Russ.)
- Бережанская С. Б., Лукьянова Е. А. и др. Современная концепция структурно-функциональной организации гематоэнцефалического барьера и основные механизмы нарушения его резистентности. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2017; 1. *Berezhanskaya S. B., Lukyanova E. A., et al. The modern concept of blood-brain barrier structural-functional organization and basic mechanisms of its resistance disorder. Peditriya. Zhurnal im. G. N. Speratskogo*. 2017; 1. (In Russ.)
- Lee A. Loncastuximab Tesirine: First Approval. *Drugs*. 2021; 81 (10): 1229-1233. DOI: 10.1007/s40265-021-01550-w.
- Syed Y. Y. Sacituzumab Govitecan: First Approval. *Drugs*. 2020; 80 (10): 1019-1025. DOI: 10.1007/s40265-020-01337-5.
- Оконенко Т. И., Новикова А. П., Румянцев Е. Е. Гематоэнцефалический барьер — основные структуры и функции. Современные вопросы биомедицины. 2024; 1. DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_01_14. *Okonenko T. I., Novikova A. P., Rumyantsev E. E. Blood-brain barrier: defining structures and functions. Sovremennye voprosy biomeditsiny*. 2024; 1. (In Russ.) DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_01_14
- Электронный ресурс. <https://biomolecula.ru/articles/dostavka-lekarstvennykh-preparatov-na-osnove-retseptor-oposredovannogo-endotsitoza>. Дата обращения 21.12.2025. *Dostavka lekarstvennykh preparatov na osnove retseptor-oposredovannogo endotsitoza (Receptor mediated endocytosis drug delivery). Biomolecula. [Internet]* Accessed December 21, 2025. <https://biomolecula.ru/articles/dostavka-lekarstvennykh-preparatov-na-osnove-retseptor-oposredovannogo-endotsitoza> (In Russ.)
- Giugliani R., Martins A. M., Okuyama T., et al. Enzyme Replacement Therapy with Pabinafusp Alfa for Neuronopathic Mucopolysaccharidosis II: An Integrated Analysis of Preclinical and Clinical Data. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (20): 10938. DOI: 10.3390/ijms222010938.
- Giugliani R., Martins A. M., So S., Yamamoto T., et al. Iduronate-2-sulfatase fused with anti-hTfR antibody, pabinafusp alfa, for MPS-II: A phase 2 trial in Brazil. *Mol Ther*. 2021; 29 (7): 278-2386. DOI: 10.1016/j.ymthe.2021.03.019.
- Wiwanitkit V. Molecular Structure of Human Transferrin — Transferrin Receptor Complex. *Int. J. Mol. Sci*. 2006; 7: 197-203. <https://doi.org/10.3390/ij070197>.
- Li C., Zhou L and Yin X. Pathophysiological aspects of transferring-A potential nano-based drug delivery signaling molecule in therapeutic target for varied diseases. *Front. Pharmacol*. 2024; 15: 1342181. DOI: 10.3389/fphar.2024.1342181.
- Guo Q., Qian C., Wang X., Qian ZM. Transferrin receptors. *Exp Mol Med*. 2025; 57 (4): 724-732. DOI: 10.1038/s12276-025-01436-x.
- Candelaria P. V., Leoh L. S., Penichet M. L., Daniels-Wells T. R. Antibodies Targeting the Transferrin Receptor 1 (TfR1) as Direct Anti-cancer Agents. *Front Immunol*. 2021; 12: 607692. DOI: 10.3389/fimmu.2021.607692.
- Kissel K., Hamm S., Schulz M., et al. Immunohistochemical localization of the murine transferrin receptor (TfR) on blood-tissue barriers using a novel anti-TfR monoclonal antibody. *Histochem Cell Biol*. 1998; 110 (1): 63-72. DOI: 10.1007/s004180050266.
- Sonoda H., Takahashi K., Minami K., et al. Treatment of Neuronopathic Mucopolysaccharidoses with Blood-Brain Barrier-Crossing Enzymes: Clinical Application of Receptor-Mediated Transcytosis. *Pharmaceutics*. 2022; 14 (6): 1240. DOI: 10.3390/pharmaceutics14061240.
- Scarpa M., Lampe C. Mucopolysaccharidosis Type II. 2007 Nov 6 [updated 2025 Jan 16]. In: Adam M. P., Bick S., Mirzaa G. M., Pagon R. A., Wallace S. E., Amemiya A., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. PMID: 20301451.
- Fukatsu T., Morio H., Furuhata T., Sonoda H. Transferrin receptor-targeting property of pabinafusp alfa facilitates its uptake by various types of human brain-derived cells in vitro. *Front Drug Deliv*. 2023; 3: 1082672. DOI: 10.3389/fddev.2023.1082672.
- Giugliani R., Martins A. M., So S., et al. Iduronate-2-sulfatase fused with anti-hTfR antibody, pabinafusp alfa, for MPS-II: A phase 2 trial in Brazil. *Mol Ther*. 2021; 29 (7): 2378-2386. DOI: 10.1016/j.ymthe.2021.03.019.
- Yamamoto R., Yoden E., Tanaka N., et al. Nonclinical safety evaluation of pabinafusp alfa, an anti-human transferrin receptor antibody and iduronate-2-sulfatase fusion protein, for the treatment of neuronopathic mucopolysaccharidosis type II. *Mol Genet Metab Rep*. 2021; 27: 100758. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2021.100758.
- Imakiire A., Morimoto H., Suzuki H., et al. Transferrin Receptor-Targeted Iduronate-2-sulfatase Penetrates the Blood-Retinal Barrier and Improves Retinopathy in Mucopolysaccharidosis II Mice. *Mol Pharm*. 2023; 20 (11): 5901-5909. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.3c00736.
- Okuyama T., Eto Y., Sakai N., et al. A Phase 2/3 Trial of Pabinafusp Alfa, IDS Fused with Anti-Human Transferrin Receptor Antibody, Targeting Neurodegeneration in MPS-II. *Mol Ther*. 2021; 29 (2): 671-679. DOI: 10.1016/j.ymthe.2020.09.039.
- Tomita K., et al. Divergent developmental trajectories in two siblings with neuropathic mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) receiving conventional and novel enzyme replacement therapies: A case report. *JIMD Reports*. 2021; 7 (27): 9-14. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12239>.
- Hamazaki T., et al. Neurocognitive developments in siblings with neuronopathic MPS II receiving conventional and novel enzyme replacement therapies: an update. PO-256. Presented at the SSIEM Annual Symposium 2024, 3-6 September 2024, Porto, Portugal.
- Study Details | NCT06488924 | An Open-label Phase I/II Study of JR-446 in Mucopolysaccharidosis Type IIIB | ClinicalTrials.gov. Accessed 0.03.2026.
- Study Details | NCT04453085 | An Extension Study of JR-171-101 Study in Patients With Mucopolysaccharidosis Type I (MPS I) | ClinicalTrials.gov Accessed 10.03.2026.

Сведения об авторах:

Минайчева Лариса Ивановна, д.м.н., генетик, заместитель главного врача по медицинской части Медико-генетического центра (Генетической клиники), заведующая консультативно-диагностическим отделением, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр»; Россия, 634050, Томск, Набережная реки Ушайки, 10; larisa.minaycheva@medgenetics.ru

Сейтова Гульнара Наримановна, к.м.н., генетик, главный врач Медико-генетического центра (Генетической клиники), Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр»; Россия, 634050, Томск, Набережная реки Ушайки, 10; gulnara.seitova@medgenetics.ru

Шатохина Екатерина Андреевна, психиатр, Государственное бюджетное учреждение рязанской области «Областная клиническая психиатрическая больница имени Н. Н. Баженова», Россия, 390035, Рязань, ул. Баженова, 35; kateshato@mail.ru

Information about the authors:

Larisa I. Minaycheva, Dr. of Sci. (Med.), Geneticist, Deputy Chief Medical Officer of the Medical and Genetic Center (Genetic Clinic), Head of the Consultative and Diagnostic Department, Scientific Research Institute of Medical Genetics, Federal State Budgetary Scientific Institution Tomsk National Research Medical Center; 10 Naberezhnaya reki Ushayki, Tomsk, 634050, Russia; larisa.minaycheva@medgenetics.ru

Gulnara N. Seitova, Cand. of Sci. (Med.), Geneticist, Chief Physician of the Medical Genetic Center (Genetic Clinic), Scientific Research Institute of Medical Genetics, Scientific Research Institute of Medical Genetics, Federal State Budgetary Scientific Institution Tomsk National Research Medical Center; 10 Naberezhnaya reki Ushayki, Tomsk, 634050, Russia; gulnara.seitova@medgenetics.ru

Ekaterina A. Shatokhina, psychiatrist, State Budgetary Institution of the Ryazan Region N. N. Bazhenov Regional Clinical Psychiatric Hospital, 35 Bazhenova str., Ryazan, 390035, Russia; kateshato@mail.ru

Поступила/Received 20.02.2026

Поступила после рецензирования/Revised 23.03.2026

Принята в печать/Accepted 25.03.2026

Персонафицированный подход к повышению качества жизни у детей с паллиативным статусом

А. А. Истин¹✉

И. А. Бавыкина²

В. С. Леднева³

¹ Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия, istin2013@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0005-5123-2076>

² Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия, bavikina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1062-7280>

³ Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия, lvsmed@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8819-3382>

Резюме

Введение. Паллиативная медицинская помощь детям с соответствующим статусом направлена на максимальное улучшение качества жизни при хронических и тяжелых заболеваниях, не поддающихся радикальному лечению. В данной сфере учитываются не только симптомы болезни, но и индивидуальные потребности каждого ребенка и его семьи. Рост числа детей с жизнеограничивающими состояниями требует внедрения новых моделей помощи, которые выходят за рамки стандартных протоколов и включают комплексное персонализированное ведение.

Целью работы стало исследование и описание элементов персонализированного ухода, обеспечивающих оптимизацию клинико-функциональных показателей и повышение уровня жизни детей с паллиативным статусом. Для достижения этой цели были решены задачи: изучение теоретических основ паллиативной помощи и законодательных норм; анализ особенностей лечебного питания с учетом индивидуальных характеристик; выявление значимости междисциплинарного сотрудничества специалистов; интеграция психологической и духовной поддержки; оценка влияния адаптации мер к различным условиям оказания помощи; изучение роли социального сопровождения через общественные организации; а также разработка подходов к объективной оценке эффективности персонализированных мероприятий.

Результаты. В работе подробно рассмотрены теоретические основы паллиативной помощи детям, особенности персонализации лечебного питания, механизмы междисциплинарного взаимодействия, методы интеграции психологической и духовной поддержки, а также практика адаптации мер к разным условиям оказания медицинской помощи. Особое внимание уделяется социальной поддержке и оценке эффективности комплексных подходов, направленных на улучшение клинико-функциональных показателей и качества жизни детей с паллиативным статусом. В целом проведенное исследование свидетельствует о том, что персонализированный подход к паллиативной помощи детям требует объединения усилий медицинских работников, психологов, социальных служб и общественных организаций для создания интегрированного, адаптивного и ориентированного на потребности пациента комплекса мер. Только при таком подходе возможны высокая эффективность поддержки, снижение уровня страданий и достижение максимально комфортного качества жизни детей с паллиативным статусом и их семей.

Ключевые слова: паллиативная помощь, дети, педиатрия, комплексный подход

Для цитирования: Истин А. А., Бавыкин И. А., Леднева В. С. Персонафицированный подход к повышению качества жизни у детей с паллиативным статусом. Лечащий Врач. 2026; 4 (29): 55-61. <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.007>

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

A personalized approach to improving the quality of life in children with palliative status

Aleksandr A. Istin¹ ✉

Irina A. Bavykina²

Vera S. Ledneva³

¹ Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia, istin2013@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0005-5123-2076>

² Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia, bavikina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1062-7280>

³ Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia, lvsmmed@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8819-3382>

Abstract

Background. Palliative care for children with palliative status is aimed at maximizing the quality of life for chronic and severe diseases that cannot be treated radically. In this area, not only the symptoms of the disease are taken into account, but also the individual needs of each child and his family. The growing number of children with life-limiting conditions requires the introduction of new models of care that go beyond standard protocols and include comprehensive, personalized management.

The aim of the work was to study and describe the elements of personalized care that optimize clinical and functional indicators and improve the standard of living of children with palliative status. To achieve this goal, the following tasks were solved: studying the theoretical foundations of palliative care and legislative norms; analyzing the features of therapeutic nutrition, taking into account individual characteristics; identifying the importance of interdisciplinary cooperation between specialists; integrating psychological and spiritual support; assessing the impact of adapting measures to different conditions of care; the study of the role of social support through public organizations; as well as the development of approaches to an objective assessment of the effectiveness of personalized events. The paper will examine in detail the theoretical foundations of palliative care for children, the specifics of personalization of therapeutic nutrition, mechanisms of interdisciplinary interaction, methods of integrating psychological and spiritual support, as well as the practice of adapting measures to different conditions of medical care.

Results. Special attention is paid to social support and evaluation of the effectiveness of integrated approaches aimed at improving clinical and functional indicators and the quality of life of children with palliative status. In general, the conducted research shows that a personalized approach to palliative care for children requires the combined efforts of medical professionals, psychologists, social services and public organizations to create an integrated, adaptive and patient-oriented package of measures. Only with this approach is it possible to provide high-efficiency support, reduce the level of suffering and achieve the most comfortable quality of life for children with palliative status and their families.

Keywords: palliative care, children, pediatrics, integrated approach

For citation: Istin A. A., Bavykina I. A., Ledneva V. S. A personalized approach to improving the quality of life in children with palliative status. *Lechaschi Vrach.* 2026; 4 (29): 55-61. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.007>

Conflict of interests. Not declared.

Паллиативная помощь детям с паллиативным статусом улучшает качество жизни при неизлечимых заболеваниях. Она учитывает симптомы, индивидуальные потребности ребенка и его семьи. Важно системное обеспечение лечебным питанием, учитывающим возраст, состояние и терапию. Междисциплинарное сотрудничество врачей, психологов, социальных работников и духовных наставников создает единый план поддержки. Психологическая поддержка смягчает страх и тревогу, используя арт-терапию и игровые техники. Духовная поддержка способствует внутренней гармонии и учитывает культурные особенности. Стационарная и амбулаторная помощь требует гибкости, обеспечивая мониторинг и социальную интеграцию. Социальное сопровождение семей через общественные организации и волонтеров снижает нагрузку на медучреждения и улучшает адаптацию.

ОСНОВЫ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ: КОНЦЕПЦИЯ И АКТУАЛЬНОСТЬ

Паллиативная помощь детям представляет собой специализированный комплекс медицинских, психологических и социальных мероприятий, направленных на облегчение страданий, связанных с тяжелыми, хроническими и неизлечимыми заболеваниями. В соответствии с Федеральным законом № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» паллиативная помощь определяется как деятельность, обеспечивающая поддержку пациента и его семьи с учетом индивидуальных потребностей и состояния здоровья. Ключевой целью являются улучшение качества жизни при сохранении максимально возможной функциональной активности ребенка и поддержка его семьи в преодолении трудностей, связанных с болезнью [1-5].

В российской системе здравоохранения паллиативная помощь детям регулируется множеством нормативных актов, в том

числе Приказом Минздрава России № 187н (2023), который утверждает порядок оказания этой помощи с возможностью предоставления ее в домашних условиях, а также Приказом № 193н, определяющим перечень заболеваний, дающих право на получение паллиативной поддержки. Эти документы фиксируют стандарты и гарантии обеспечения необходимыми лекарственными препаратами и медицинскими изделиями согласно Постановлению Правительства РФ № 1506 и Программе государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи на 2024–2026 год, что существенно повышает доступность и качество оказываемой помощи [2–3].

Критерии оценки нуждаемости в паллиативной помощи у детей считаются центральным элементом организации взаимодействия между медицинскими учреждениями и семьями пациентов. Основными группами, рассматриваемыми для предоставления паллиативной поддержки, являются дети с онкологическими заболеваниями в терминальной стадии и тяжелыми неврологическими патологиями, такими как тяжелые формы детского церебрального паралича, прогрессирующая мышечная дистрофия и дегенеративные заболевания центральной нервной системы. Решения о предоставлении помощи принимаются врачебной комиссией на основе комплексного анализа прогностических и нозологических критериев с применением специальных шкал оценки состояния пациента [4–7].

Организация паллиативной помощи предусматривает многоуровневую модель — от доврачебного и первичного до специализированного звеньев. Важным аспектом является реализация помощи на дому, что позволяет создавать комфортную, менее травматичную среду для ребенка и его семьи. Амбулаторное сопровождение и выездные патронажные бригады активно используются для мониторинга состояния, коррекции терапии и обеспечения непрерывности медицинской помощи. В столице России функционируют специализированные паллиативные койки, а в регионах развиваются механизмы передачи медицинских изделий на дому, что свидетельствует о росте инфраструктуры и возможностей паллиативного сопровождения [1, 3, 4].

Медицинские подходы к паллиативной помощи детям включают внедрение инновационных технологий и новых фармакотерапевтических методов, особенно в области облегчения хронического болевого синдрома и поддержания состояния пациентов с онкологическими и неврологическими заболеваниями. Участвуют команды специалистов, ориентированных на комплексное ведение пациентов, что способствует максимально эффективной симптоматической терапии и поддержке жизненных функций [4].

Психологическая составляющая охватывает работу с семьей, находящейся в стрессовой ситуации и требующей профессиональной психосоциальной поддержки. Особое внимание уделяется адаптации ребенка и обеспечению эмоционального равновесия, что отражается в повышении общего качества жизни и снижении чувства социальной изоляции [4].

В условиях современных вызовов здравоохранения необходим индивидуализированный подход к каждой ситуации, учитывающий не только болезнь, но и уникальные потребности и возможности ребенка, а также его семьи. Персонификация паллиативной помощи позволяет увеличить эффективность медицинских и социальных мероприятий, что обеспечивает лучшее качество жизни и уменьшение страданий пациента.

НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА: ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ЛЕЧЕБНОГО ПИТАНИЯ

Дети с паллиативным статусом часто сталкиваются с комплексом хронических нарушений питания и пищеварения, которые существенно осложняют обеспечение адекватного нутритивного статуса. Более чем в 80% случаев отмечается снижение аппетита, у значительной части пациентов (до 55%) наблюдаются тошнота и рвота, а у половины — запоры. Диарея выявляется у 40% детей, что усугубляет дефицит питательных веществ и калорий. Часто даже при достаточном объеме вводимой пищи ребенок не получает необходимых калорий из-за плохого усвоения, рвоты или гастроэзофагеального рефлюкса. Эти нарушения прогностически неблагоприятны и сложно поддаются лечению: улучшить аппетит удается лишь примерно у 4% детей, устранение тошноты, рвоты и запоров достигается в 10% случаев, купирование диареи — менее чем в 1% [7–9].

Учитывая такие сложности, лечебное питание требуется адаптировать индивидуально, исходя из особенностей заболевания, состояния пищеварительной системы и метаболических потребностей каждого ребенка. Практическим приемом является использование специализированных лечебных смесей в сочетании с привычными продуктами: кашами, йогуртами, другими блюдами. Такой метод способствует улучшению вкусовых качеств и переносимости питания у детей, которые отказываются принимать лечебное питание в чистом виде через рот. Это повышает вероятность адекватного энергопоступления и снижает риск субклинической мальнутриции [1, 7–9].

При выраженной дисфагии, полной невозможности глотания или нарушениях глотательного рефлекса применяется энтеральное питание через зонд или гастростому. В этих случаях необходим подбор специализированных смесей, которые учитывают особенности пищеварения при конкретных патологиях, обеспечивая нужный баланс макро- и микронутриентов и облегчая процесс усвоения. Энтеральное питание применяется при хронической гипотрофии, неврологических заболеваниях, мальабсорбции и критических состояниях, что требует координации между диетологами, педиатрами, гастроэнтерологами и другими специалистами [9–12].

Разработка и корректировка схемы нутритивной поддержки основываются на непрерывном мониторинге клинико-функционального состояния: оценке массы тела, антропометрии, лабораторных показателей, симптомов желудочно-кишечных расстройств. Такая динамическая адаптация позволяет своевременно компенсировать дефициты, контролировать побочные эффекты и оптимизировать поступление калорий и питательных веществ. Важно учитывать, что лечебное питание должно быть не только калорийным, но и максимально комфортным для ребенка, чтобы способствовать уменьшению пищевого стресса и поддерживать функцию желудочно-кишечного тракта [10–12].

Организационно законодательная база Российской Федерации предусматривает бесплатное обеспечение детей с паллиативным статусом специализированным лечебным питанием в рамках программы государственных гарантий бесплатной медицинской помощи на 2024–2026 годы. Медицинские учреждения обеспечиваются необходимыми изделиями и препаратами на дому, а также предусмотрена социальная поддержка через набор социальных услуг. Дополнительную помощь оказывают благотворительные орга-

низации, что расширяет доступность нутритивной поддержки для тяжелобольных детей [5]. Показаны примеры успешного применения смешанных лечебных смесей и выстроенной схемы зондового питания, позволяющих улучшать клинические и функциональные показатели, снижать проявления дефицита питания и нарушений пищеварения. Это свидетельствует о здоровьесберегающем потенциале правильно выстроенного индивидуального питания и его важной роли в комплексном сопровождении паллиативных детей [1, 3, 12-13].

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ В СФЕРЕ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Эффективность паллиативной помощи детям, особенно с тяжелыми и прогрессирующими заболеваниями, напрямую связана с организацией междисциплинарного сотрудничества специалистов различных категорий. Мультипрофессиональная команда, формируемая под конкретные потребности каждого пациента, включает педиатров, паллиативных врачей, хирургов, психологов, социальных работников и других профессионалов, которые совместно отвечают за все аспекты медицинской и социальной поддержки ребенка и его семьи. Такой коллективный подход направлен на достижение комфортного состояния, облегчение симптомов и сохранение максимально возможного качества жизни [14-17].

Включение хирургов в состав мультидисциплинарной команды особенно важно при необходимости проведения паллиативных оперативных вмешательств, направленных на устранение боли, облегчение механических осложнений или улучшение функционального состояния. Хотя хирургия традиционно ассоциируется с радикальным лечением, в паллиативном контексте она приобретает вспомогательную, симптоматическую роль. Совместная работа хирургических специалистов с педиатрами и другими членами команды позволяет своевременно оценить риски и преимущества вмешательств, что способствует снижению числа осложнений и госпитализаций в экстренном порядке [6].

Социальные работники выполняют функцию связующего звена между медицинским процессом и бытовыми условиями семьи. Они обеспечивают доступ к социальным ресурсам, оказывают психологическую поддержку родителям и помогают адаптировать среду для ребенка с ограниченной мобильностью и функциональными нарушениями. Их взаимодействие с врачебным и психологическим составом команды способствует выявлению и решению социальных детерминант здоровья, которые напрямую влияют на состояние пациента и эффективность лечения [14-18].

Для достижения оптимальных клинических результатов необходима постоянная коммуникативная связь внутри команды. Совместное обсуждение планов лечения, обмен информацией о состоянии ребенка и динамике симптомов позволяют корректировать тактику ведения и устранять пробелы в уходе. Междисциплинарный подход минимизирует дублирование усилий специалистов, снижает количество ошибок и улучшает опыт пациентов и их семей за счет более согласованного и целостного сопровождения [15-17].

Особое значение имеет организация образовательных программ и тренингов для специалистов, работающих в паллиативной сфере. Междисциплинарное обучение формиру-

ет у врачей, психологов и социальных работников навыки эффективного сотрудничества в рамках команды, умение понимать комплексные потребности пациентов и скоординированно реагировать на возникающие проблемы. Опыт кафедры паллиативной педиатрии крупных медицинских вузов демонстрирует рост качества оказания паллиативной помощи при включении междисциплинарного образования в программы подготовки специалистов [18].

Несмотря на признание необходимости междисциплинарного подхода, практика показывает, что в ряде случаев, чаще всего при низкой ресурсной обеспеченности, помощь оказывается одним специалистом, что ограничивает полноту и качество поддержки. Поэтому ключевая задача медицинской инфраструктуры — обеспечить условия для устойчивого взаимодействия и интеграции различных профессиональных ролей, что способствует комплексному удовлетворению медицинских, психологических, социальных и духовных потребностей пациента и его семьи [3, 4].

Таким образом, междисциплинарное сотрудничество специалистов в паллиативной медицине не сводится только к объединению усилий для лечения болезни, а предусматривает комплексный, целостный уход, охватывающий не только физическое облегчение, но и адаптацию к неизлечимому состоянию в семейном и социальном контексте.

ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА: ИНТЕГРАЦИЯ В СИСТЕМУ КОМПЛЕКСНОЙ ПОМОЩИ

Психологическая поддержка детей с паллиативным статусом направлена на удовлетворение их эмоциональных и психических потребностей, что особенно важно ввиду тяжелого и неизлечимого характера заболеваний. С первых минут установления диагноза и на всех последующих этапах заболевания ребенок сталкивается с утратой здоровья, ограничением привычного образа жизни и изменением социальных взаимодействий. В этом контексте психологическая помощь помогает уменьшить тревогу, страх и чувство изоляции, выстраивая внутренние ресурсы для более адаптивного восприятия болезни и поддержки жизненного интереса. Одним из ключевых методов является игровая терапия, которая создает пространство для естественного выражения эмоций, улучшает коммуникацию и активизирует эмоциональный отклик, что способствует снижению симптомов стресса и эмоционального напряжения [18].

Для подростков и молодых взрослых психологическая поддержка включает адаптацию к особенностям развития при тяжелой болезни и помощь в переходе к взрослой жизни. Важной задачей являются сопровождение в принятии ограничений, формирование личностных границ и поддержка самоопределения, что позволяет сохранить чувство контроля и самостоятельности. Психосоциальная работа с этой группой поможет снизить риск депрессии и социальной изоляции, что является нередкой проблемой при длительных паллиативных состояниях [18-19].

Помимо работы непосредственно с детьми, психологическая поддержка распространяется на семьи — родителей, сиблингов и близких родственников. Эмоциональное напряжение, связанное с болезнью ребенка, и необходимость принятия сложных решений, например, относительно продолжения или прекращения лечения, часто вызывают глубокий стресс и чувство бессилия. Психологи помогают осознать и принять эти пережи-

вания, организовать процесс совместного проживания тяжелых ситуаций и подготовиться к грядущим изменениям. Важным моментом становится помощь при утрате и в период горевания после смерти ребенка, с предоставлением инструментов преодоления траура и сохранения устойчивости семьи [13].

Методы психологической помощи многообразны и подбираются с учетом возраста и состояния ребенка, а также особенностей его семьи. В дополнение к игровым техникам применяются арт-терапия, сказкотерапия, песочная терапия и другие креативные подходы, позволяющие выражать чувства и осмысливать болезнь через творчество. Групповые занятия и социальные мероприятия расширяют круг общения и способствуют снижению чувства одиночества. Терапевтические беседы с использованием когнитивно-поведенческих методов помогают управлять страхом и регулировать эмоциональное состояние [11].

Особенности условий оказания паллиативной помощи также влияют на организацию психологической поддержки. В стационарных условиях обстановка иногда ограничена правилами и режимом, что требует адаптации методов и проведения занятий в рамках доступных возможностей. Здесь важна координация с медицинским персоналом для оценки реакции ребенка на процедуры и состояния усталости. Амбулаторное и домашнее сопровождение позволяет использовать более гибкие подходы, включая вовлечение семьи и создание комфортной среды для психологической работы, что часто способствует более глубокому и длительному эффекту [19–21].

ДУХОВНАЯ ПОДДЕРЖКА КАК ЭЛЕМЕНТ ЦЕЛОСТНОГО ПОДХОДА

Духовная поддержка занимает важное место в системе паллиативной помощи детям с угрожающими жизни заболеваниями и их семьям, расширяя традиционные границы медицинской и социальной помощи за счет внимания к экзистенциальным и духовным потребностям. С момента появления первых специализированных детских хосписов в 1980-х годах признание роли духовности в паллиативной помощи постепенно усиливается, что отражает целостный подход к улучшению качества жизни пациента и его окружения [14].

Для ребенка, страдающего тяжелым заболеванием, вопросы смысла страдания, жизни и смерти приобретают особую значимость и часто выходят за рамки рационального понимания. Священнослужители и духовные наставники способны оказать поддержку, отвечая на эти глубокие вопросы, помогая ребенку и его семье найти внутреннее спокойствие и принять сложившиеся обстоятельства. Такая помощь включает участие в религиозных ритуалах, церковных таинствах и обеспечении духовного окормления, что способствует снижению экзистенциального страха и укрепляет психологическую устойчивость [10].

Духовная поддержка обеспечивает дополнительный ресурс для всей семьи, помогая ее членам пережить кризисные моменты и трансформировать тяжесть трагедии в переживание любви и взаимопонимания. Важно, что паллиативный уход направлен не только на пациента, но и на создание пространства для диалога и выражения духовных потребностей близких. Это сопряжено с активным взаимодействием священнослужителей и психологов, обеспечивающих комплексный подход к поддержке семьи,

что снижает изоляцию и способствует более гармоничному принятию ситуации [19–22].

Кроме того, духовная помощь играет роль в реабилитации родственников после утраты ребенка, помогая переработать горе и продолжать жить, сохраняя связующую нить с памятью и ценностями, которые ребенок оставил. Такой аспект паллиативной поддержки способствует сохранению семейных отношений и психологической устойчивости в долгосрочной перспективе [10].

Обеспечение адекватной духовной поддержки требует интеграции соответствующих специалистов в мультидисциплинарные паллиативные команды и учета религиозных и культурных особенностей семьи. В каждом конкретном случае подход подбирается индивидуально, что позволяет максимально ответить на духовные запросы и повысить общее качество жизни пациента и его близких. В дальнейшем возникает необходимость адаптации этих мер к различным условиям оказания паллиативной помощи – стационарным, амбулаторным и домашним, что способствует постоянству ухода и удовлетворению потребностей в любой ситуации.

СОЦИАЛЬНОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ СЕМЬИ: РОЛЬ ОБЩЕСТВЕННЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ

Комплексное социальное сопровождение семей детей с паллиативным статусом строится на системном вовлечении некоммерческих организаций и социальных служб, которые предоставляют широкий спектр поддержки, выходящий за рамки медицинского ухода. Одним из ключевых направлений является повышение информированности родителей о психоэмоциональных особенностях ребенка и взаимодействии с ним, что реализуется через многократные встречи с активным участием семей. Такой формат способствует формированию доверия и позволяет родителям лучше адаптироваться к непростой жизненной ситуации, а также укрепляет возможности для совместного психолого-педагогического сопровождения детей и их сиблингов [22–24].

Государственные и негосударственные инициативы активно реализуют региональные модели поддержки, охватывающие сотни семей и обеспечивающие участие мультидисциплинарных команд специалистов. Примером служит проект, финансируемый грантом свыше 3,7 млн рублей, направленный на разработку и апробацию комплексного сопровождения семей с детьми с паллиативным статусом. В рамках таких программ родители получают не только медицинскую, но и социальную, юридическую и психологическую помощь, что способствует снижению стресса, укреплению семейных ресурсов и улучшению качества жизни всех участников [2, 22].

Особое значение имеет социально-правовое сопровождение, включающее консультирование по вопросам оформления инвалидности и получения технических средств реабилитации. Благодаря ускоренной процедуре признания инвалидности через Бюро медико-социальной экспертизы и внимательному документированию необходимости паллиативной помощи лечащими врачами семьи получают быстрый доступ к льготам и ресурсам. Социальные службы и некоммерческие организации, такие как благотворительный фонд «Абсолют-Помощь», проводят обучающие лекции для сотрудников организаций, которые оказывают поддержку семьям тяжелобольных детей, что расширяет возможности для эффективного взаимодействия и помощи на местах [3, 4, 23].

Организации, работающие с семьями детей с паллиативным статусом, включая хосписы и благотворительные фонды, получают особое признание за вклад в создание атмосферы поддержки и надежды. Они напоминают родителям, что, несмотря на тяжесть диагноза, можно прожить с ребенком насыщенную и радостную жизнь. Такие учреждения не только обеспечивают ресурсы и консультации, но также помогают семьям обрести эмоциональную опору и чувство общности с другими, находящимися в похожей ситуации [23–26].

Таким образом, социальное сопровождение представляет собой многоуровневую и многокомпонентную систему, объединяющую медицинские, юридические, психологические и педагогические ресурсы для устойчивого улучшения качества жизни ребенка и его семьи. Результатом становится формирование устойчивых социальных связей, повышение адаптивных возможностей и комплексная поддержка в условиях хронически сложного заболевания.

Обобщая рассмотренные в работе аспекты — от персонализации лечебного питания до междисциплинарного сотрудничества, интеграции психологической и духовной поддержки и адаптации помощи к различным условиям, а можно сделать вывод о необходимости комплексного, индивидуализированного и системного подхода к паллиативной помощи детям с паллиативным статусом. Только такой интегративный формат способен обеспечить не только улучшение клинико-функциональных параметров, но и повышение качества жизни пациентов и их семей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ персонализированного подхода к паллиативной медицинской помощи детям с паллиативным статусом выявил важность системности и комплексности в организации ухода, направленного не только на лечение симптомов, но и на поддержание качества жизни пациентов и их семей. Проблема заключается в необходимости адаптации медицинских, психологических, социальных и духовных мероприятий к уникальным потребностям каждого ребенка с тяжелым неизлечимым заболеванием, что требует от системы здравоохранения гибкости, междисциплинарного взаимодействия и постоянного мониторинга состояния пациентов. В целом проведенное исследование свидетельствует о том, что персонализированный подход к паллиативной помощи детям требует объединения усилий медицинских работников, психологов, социальных служб и общественных организаций для создания интегрированного, адаптивного и ориентированного на потребности пациента комплекса мер. Только при таком подходе возможны высокая эффективность поддержки, снижение уровня страданий и достижение максимально комфортного качества жизни детей с паллиативным статусом и их семей. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи — Леднева В. С.
Концепция и дизайн исследования — Бавыкина И. А., Леднева В. С.
Написание текста — Истин А. А.
Сбор и обработка материала — Истин А. А.
Обзор литературы — Истин А. А.
Анализ материала — Истин А. А.
Редактирование — Бавыкина И. А.
Утверждение окончательного варианта статьи — Леднева В. С.

Contribution of authors:

Concept of the article — Ledneva V. S.
Study concept and design — Bavykina I. A., Ledneva V. S.
Text development — Istin A. A.
Collection and processing of material — Istin A. A.
Literature review — Istin A. A.
Material analysis — Istin A. A.
Editing — Bavykina I. A.
Approval of the final version of the article — Ledneva V. S.

Литература/References

1. Ступак В. С., Ишутин А. А., Золотарёва Л. С., Федулеева Е. С. Паллиативная медицинская помощь детскому населению на федеральном и региональном уровне: экспертная оценка проблемы и новые вызовы системе здравоохранения. Вопросы практической педиатрии. 2022; 5 (17): 36–42. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-5-36-42>.
Stupak V. S., Ishutin A. A., Zolotareva L. S., Feduleeva E. S. Palliative medical care for children at the federal and regional levels: analysis of expert opinions and new challenges to the healthcare system. Voprosy prakticheskoy pediatrii, 2022, Vol. 17, no. 5, pp. 36–42. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-5-36-42>. (In Russ.)
2. Зуйкова А. А., Шевцова В. И., Котова Ю. А. Оказание паллиативной медицинской помощи на амбулаторном этапе: учебно-методическое пособие. Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, кафедра поликлинической терапии. Воронеж: ВГМУ, 2020. 112 с.
Zuikova A. A., Shevtsova V. I., Kotova Yu. A. Providing palliative medical care at the outpatient stage: an educational methodological manual. N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Department of Polyclinic Therapy. Voronezh: VSMU, 2020, p.112. (In Russ.)
3. Иванов Д. О., Петренко Ю. В., Завьялова А. Н. Масло Лоренцо: панацея, паллиативная помощь или маркетинговый ход. Взгляд неонатолога, педиатра, диетолога. Вопросы практической педиатрии. 2023; 1 (18): 136–143.
Ivanov D. O., Petrenko Yu. V., Zavyalova A. N. Lorenzo oil: a panacea, palliative care or marketing. Opinion of a neonatologist, pediatrician and nutritionist. Voprosy prakticheskoy pediatrii, 2023, Vol. 18, no. 1, pp. 136–143. (In Russ.)
4. Ключников С. О., Сонькина А. А. Паллиативная помощь в педиатрии — мировой опыт и развитие в России. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2011; 4 (90): 127–133.
Klyuchnikov S. O., Sonkina A. A. Palliative care in pediatrics — world experience and development in Russia. Pediatriya. Journal named after G. N. Speranskii, 2011, Vol. 90, no. 4, pp. 127–133. (In Russ.)
5. Knaul F. M., Farmer P. E., Krakauer E. L., De Lima L., Bhadelia A., Jiang Kwete X., et al.; Lancet Commission on Palliative Care and Pain Relief Study Group. Alleviating the access abyss in palliative care and pain relief — an imperative of universal health coverage: the Lancet Commission report. Lancet. 2018; 10128 (391): 1391–1454. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32513-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32513-8).
6. Downing J., Namisango E., Harding R. Outcome measurement in paediatric palliative care: lessons from the past and future developments. Ann Palliat Med. 2018; 3 (7): S151–S163. <https://doi.org/10.21037/apm.2018.04.02>.
7. Connor S. R., Downing J., Marston J. Estimating the Global Need for Palliative Care for Children: A Cross sectional Analysis. J Pain Symptom Manage. 2017; 2 (53): 171–177. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2016.08.020>.
8. Baker J. N., Levine D. R., Hinds P. S., Weaver M. S., Cunningham M. J., Johnson L., et al. Research Priorities in Pediatric Palliative Care. J Pediatr. 2015; 2 (167): 467–470. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.05.002>.
9. Кваша Е. А. Смертность детей до 1 года в России: что изменилось после перехода на новые определения живорождения и мертворождения. Демографическое обозрение. 2014; 2 (1): 38–56.

- Kvasha E. A.* Mortality of children under one year of age in Russia: What has changed after the transition to the new definition of live birth and stillbirth. *Demograficheskoe obozrenie*, 2014, Vol. 1, no. 2, pp. 38-56. (In Russ.)
10. *Ступак В. С., Подворная Е. В., Филькина О. М.* Современные подходы в организации междисциплинарной помощи детям первого года жизни с перинатальной патологией. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2014; 4: 98-102.
Stupak V. S., Podvornaya E. V., Filkina O. M. Modern approaches to the organization of interdisciplinary aid to first year of life children with perinatal pathology. *Dalnevostochny meditsinskii zhurnal*, 2014, no. 4, pp. 98-102. (In Russ.)
11. World Health Assembly. Strengthening of palliative care as a component of integrated treatment within the continuum of care. 134th session. 2014. 6 p.
12. WHO. Cancer pain relief and palliative care in children. Geneva: World Health Organization, 1998. 86 p.
13. *Новиков Г. А., Зеленцова О. В., Рудой С. В., Абрамов С. И.* Стратегия развития паллиативной медицинской помощи в Российской Федерации: от истории до эффективной системы. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2018; 2: 167-180.
Novikov G. A., Zelenova O. V., Rudoy S. V., Abramov S. I. The strategy for the development of palliative care in the Russian Federation: From history to an effective system. *Sovremennye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoy statistiki*, 2018, no. 2, pp. 167-180. (In Russ.)
14. *Руголь Л. В., Сон И. М., Стародубов В. И., Погонин А. В.* Некоторые итоги реформирования здравоохранения. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2018; 6 (64): 1-19.
Rugol L. V., Son I. M., Starodubov V. I., Pogonin A. V. Some results of healthcare reforming. *Sotsialnye aspekty zdoroviya naseleniya*, 2018, Vol. 64, no. 6, pp. 1-19. (In Russ.)
15. *Москвичева М. Г., Полинов М. М.* Анализ состояния паллиативной медицинской помощи в стационарных условиях городского и сельского населения на региональном уровне. *Медицинская наука и образование Урала*. 2019; 3 (20): 101-106.
Moskvicheva M. G., Polinov M. M. Analysis of the state of palliative medical care in stationary conditions for urban and rural populations at the regional level. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*, 2019, Vol. 20, no. 3, pp. 101-106. (In Russ.)
16. *Гвоздь У. Ю., Пескова И. В.* Опыт организации детской паллиативной службы в Нижегородской области. *Pallium: паллиативная и хосписная помощь*. 2021; 2: 28-34.
Gvozd U. Yu., Peskova I. V. Experience in organising paediatric palliative care service in the Nizhny Novgorod region. *Pallium: palliativnaya i hospisnaya pomoshch*, 2021, no. 2, pp. 28-34. (In Russ.)
17. *Cheng B. T., Rost M., De Clercq E., Arnold L., Elger B. S., Wangmo T.* Palliative care initiation in pediatric oncology patients: A systematic review. *Cancer Med*. 2019; 1 (8): 3-12. <https://doi.org/10.1002/cam4.1907>.
18. *Brand S. R., Fasciano K., Mack J. W.* Communication preferences of pediatric cancer patients: talking about prognosis and their future life. *Support Care Cancer*. 2017; 3 (25): 769-774. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3458-x>.
19. *De Clercq E., Rost M., Pacurari N., Elger B. S., Wangmo T.* Aligning guidelines and medical practice: Literature review on pediatric palliative care guidelines. *Palliat Support Care*. 2017; 4 (15): 474-489. <https://doi.org/10.1017/S1478951516000882>.
20. *Fadul N., Elsayem A., Palmer J. L., Del Fabbro E., Swint K., Li Z., et al.* Supportive versus palliative care: what's in a name? a survey of medical oncologists and midlevel providers at a comprehensive cancer center. *Cancer*. 2009; 9 (115): 2013-2021. <https://doi.org/10.1002/cncr.24206>.
21. *Wentlandt K., Krzyzanowska M. K., Swami N., Rodin G., Le L. W., Sung L., et al.* Referral practices of pediatric oncologists to specialized palliative care. *Support Care Cancer*. 2014; 9 (22): 2315-2322. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2203-6>.
22. *Новиков Г. А., Рудой С. В., Вайсман М. А., Самоilenko В. В., Прохоров Б. М., Ефимов М. А.* Современное состояние и перспективы развития паллиативной помощи в Российской Федерации. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2008; 3: 5-11.
Novikov G. A., Rudoy S. V., Vaysman M. A., Samoylenko V. V., Prokhorov B. M., Efimov M. A. Current state and development prospects of palliative care in the Russian Federation. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya*, 2008, no. 3, pp. 5-11. (In Russ.)
23. *Гвоздь У. Ю., Васильева О. Л.* Права детей, нуждающихся в оказании паллиативной медицинской помощи. *Актуальные проблемы управления здоровьем населения*. 2021: 77-81.
Gvozd U. Yu., Vasileva O. L. Rights of children in need of palliative medical care. *Aktualnye problemy upravleniya zdoroviem naseleniya*, 2021, pp. 77-81. (In Russ.)
24. *Новиков Г. А., Введенская Е. С., Вайсман М. А., Рудой С. В.* История развития паллиативной медицинской помощи в Российской Федерации. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2020; 2: 49-55.
Novikov G. A., Vvedenskaya E. S., Vaysman M. A., Rudoy S. V. History of development of palliative medical care in the Russian Federation. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya*, 2020, no. 2, pp. 49-55. (In Russ.)
25. *Buzin V. N., Nevzorova D. V., Buzina T. S.* Population assessment of the quality and accessibility of the palliative medical care in 2021-2022. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023; 9 (26): 11-17. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20232609111>.
26. *Фадеева Е. В.* Паллиативная помощь в России: состояние и проблемы. *Социологическая наука и социальная практика*. 2019; 3: 109-119.
Fadeeva E. V. Palliative care in Russia: condition and problems. *Sotsiologicheskaya nauka i sotsialnaya praktika*, 2019, no. 3, pp. 109-119. (In Russ.)

Сведения об авторах:

Истин Александр Александрович, ассистент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10; istin2013@yandex.ru

Бавыкина Ирина Анатольевна, д.м.н., доцент кафедры факультетской и паллиативной педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10; i-bavikina@yandex.ru
Леднева Вера Сергеевна, д.м.н., заведующая кафедрой факультетской и паллиативной педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10; lvsmmed@yandex.ru

Information about the authors:

Aleksandr A. Istin, resident of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russia; istin2013@yandex.ru
Irina A. Bavykina, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics and Palliative Care, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russia; bavikina@yandex.ru
Vera S. Ledneva, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Faculty Pediatrics and Palliative Care, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russia; lvsmmed@yandex.ru

Поступила/Received 04.12.2025

Поступила после рецензирования/Revised 16.01.2026

Принята в печать/Accepted 18.01.2026

Возможности профилактики гепатотоксичности при лечении острых лимфобластных лейкозов у детей

Ю. П. Съемщикова¹ ✉

Т. А. Бокова²

О. П. Толмачева³

Ю. А. Козлов⁴

С. Ю. Умнова⁵

Т. В. Барзунова⁶

¹ Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия, Иркутская государственная областная детская клиническая больница, Иркутск, Россия, jsemshikova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9049-0450>

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского, Москва, Россия, bta2304@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6428-7424>

³ Иркутская государственная областная детская клиническая больница, Иркутск, Россия, olgotolirk@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0472-7605>

⁴ Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия, Иркутская государственная областная детская клиническая больница, Иркутск, Россия, igodkb@igodkb.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2313-897X>

⁵ Иркутская государственная областная детская клиническая больница, Иркутск, Россия, irk.oncogem@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2866-6280>

⁶ Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия, Иркутская государственная областная детская клиническая больница, Иркутск, Россия, barzunova_t@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2799-5680>

Резюме

Введение. Традиционно для снижения тяжелых реакций и осложнений при химиотерапии острых лейкозов используется сопроводительная терапия. Одним из частых осложнений является развитие токсического гепатита, что требует редукции дозы или отмены химиотерапии до улучшения биохимических показателей.

Цель работы. Оценить эффективность профилактического назначения лекарственного препарата с гепатопротекторным действием при проведении лекарственной терапии острых лимфобластных лейкозов у детей.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное одноцентровое выборочное контролируемое наблюдение 76 детей с острым В-линейным лимфобластным лейкозом, дети были разделены на две группы в зависимости от приема с профилактической целью гепатопротекторного средства или отсутствия такового. Для оценки степени гепатотоксичности использовалась унифицированная международная шкала согласно клиническим рекомендациям RUSSCO, тип поражения рассчитан по известному соотношению аланинаминотрансферазы и щелочной фосфатазы (критерий R).

Результаты. Преимущественным типом поражения печени на фоне проводимой полихимиотерапии острого лейкоза оказался гепатоцеллюлярный (R > 5): в первой – 86,2% и второй группе – 95,7%. Во всех случаях на фоне лекарственной терапии лейкоза во время индукции и консолидации ремиссии регистрировалось повышение печеночных ферментов (аланин- и аспартатаминотрансфераз) различных степеней. У детей второй группы (прием урсодезоксихолевой кислоты одновременно со стартом лечения острого лейкоза) регистрировались преимущественно нетяжелые степени гепатотоксичности, тогда как у детей без такой гепатопротекции в 51,7% случаев регистрировалась третья степень, а первая – всего в 3,4% случаев.

Заключение. Преимущественным типом повреждения печени при лекарственной терапии острого лимфобластного лейкоза у детей является гепатоцеллюлярный. Назначение гепатопротекторного средства одновременно с лекарственной терапией острого лимфобластного лейкоза снижает частоту развития тяжелой гепатотоксичности.

Ключевые слова: дети, острый лимфобластный лейкоз, полихимиотерапия, гепатотоксичность, гепатопротекторы, урсодезоксихолевая кислота

Для цитирования: Съемщикова Ю. П., Бокова Т. А., Толмачева О. П., Козлов Ю. А., Умнова С. Ю., Барзунова Т. В. Возможности профилактики гепатотоксичности при лечении острых лимфобластных лейкозов у детей. Лечащий Врач. 2026; 4 (29): 62–67. <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.008>

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

Possibilities of hepatotoxicity prevention in the treatment of acute lymphoblastic leukemias in children

Julia P. Semshchikova¹✉

Tatyana A. Bokova²

Olga P. Tolmacheva³

Yury A. Kozlov⁴

Svetlana Yu. Umnova⁵

Tatyana V. Barzunova⁶

¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia, Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk, Russia, jsemshchikova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9049-0450>

² Moscow Regional Clinical Research Institute named after M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia, bta2304@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6428-7424>

³ Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk, Russia, olgotolirk@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0472-7605>

⁴ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia, Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk, Russia, igodkb@igodkb.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2313-897X>

⁵ Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk, Russia, irk.oncogem@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2866-6280>

⁶ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia, Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk, Russia, barzunova_t@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2799-5680>

Abstract

Background. Traditionally, supportive therapy is used to reduce severe reactions and complications during chemotherapy for acute leukemias. One of the frequent complications is the development of toxic hepatitis, which requires dose reduction or chemotherapy discontinuation until biochemical parameters improve.

Objective. To evaluate the effectiveness of prophylactic administration of a drug with hepatoprotective properties during drug therapy for acute lymphoblastic leukemias in children.

Materials and methods. A retrospective, single-center, selective, controlled observation of 76 children with acute B-lineage lymphoblastic leukemia was conducted, and the children were divided into two groups based on whether or not they had received a hepatoprotective agent for preventive purposes. A unified international scale was used to assess the degree of hepatotoxicity in accordance with the RUSSCO clinical guidelines, and the type of damage was calculated based on the known ratio of ALT and alkaline phosphatase (R criterion).

Results. The predominant type of liver damage against the background of polychemotherapy of acute leukemia turned out to be hepatocellular ($R > 5$) – in the first 86.2% and the second group – 95.7%. In all cases, against the background of drug therapy for leukemia, an increase in liver enzymes (ALT, AST) of various degrees was recorded during the induction and consolidation of remission. In children of the second group (receiving ursodeoxycholic acid simultaneously with the start of treatment for acute leukemia), mild degrees of hepatotoxicity were registered predominantly, whereas in children without such, the third degree was registered in 51.7% of cases, and the first degree – in only 3.4% of cases.

Conclusion. The predominant type of liver damage in drug therapy for acute lymphoblastic leukemia in children is hepatocellular. The use of a hepatoprotective agent in combination with drug therapy for acute lymphoblastic leukemia reduces the incidence of severe hepatotoxicity.

Keywords: children, acute lymphoblastic leukemia, polychemotherapy, hepatotoxicity, hepatoprotectors, ursodeoxycholic acid

For citation: Semshchikova Ju. P., Bokova T. A., Tolmacheva O. P., Kozlov Yu. A., Umnova S. Yu., Barzunova T. V. Possibilities of hepatotoxicity prevention in the treatment of acute lymphoblastic leukemias in children. *Lechaschi Vrach*. 2026; 4 (29): 62-67. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.008>

Conflict of interests. Not declared.

В структуре онкологических заболеваний у детей острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) занимает лидирующее положение во всем мире. Общая выживаемость при ОЛЛ составляет более 90%, а многолетняя бессобытийная выживаемость при лечении по протоколу ALL-MB-2015 составляет около 78% [1], однако токсические эффекты полихимиотерапии (ПХТ) по-прежнему значительно ухудшают качество жизни, могут быть причиной редукции дозы или отмены терапии в силу развития токсических реакций.

Согласно клиническим рекомендациям (КР), лекарственное поражение печени 2-й степени требует уменьшения дозы или временного прекращения приема химиопрепарата [2]. В связи с этим назначение с профилактической целью ряда лекарств в онкологии является общепринятым и не вызывающим сомнений в силу известной частоты и выраженности

побочных эффектов ПХТ. Так, согласно протоколу ALL-MB-2015 лечения ОЛЛ для профилактики инфекционных осложнений из-за развития миелодепрессии используется антибактериальная терапия, тошноты и рвоты – антиэметическая, синдрома острого лизиса опухоли – инфузионная и терапия аллопурином и др. [3, 4].

По литературным данным, транзиторная токсичность отмечается в 100% случаев высокодозной терапии метотрексатом различных онкологических заболеваний, а клинически значимая развивается у 62,7% пациентов, при этом сочетание с другими противоопухолевыми препаратами значительно усиливает токсичность [5]. Повышение уровня печеночных трансаминаз может быть как транзиторным, представляющим собой адаптационную реакцию организма на введение потенциально гепатотоксических препаратов, так и следствием развития гепатотоксичности.

В детской онкологической практике, учитывая наличие основного заболевания, многокомпонентной ПХТ и сопроводительной терапии, требуется принимать во внимание вероятные межлекарственные взаимодействия, поскольку комбинация двух и более препаратов с вероятным гепатотоксическим эффектом повышает риск лекарственного повреждения печени в несколько раз [6]. Так, клинический протокол ALL-MB-2015 насчитывает более 30 позиций по АТХ-классификации, в том числе противоопухолевые, антибактериальные и противогрибковые препараты, нестероидные противовоспалительные средства, средства заместительной терапии и др.

Согласно исследованиям ряда авторов, у детей индукционная ПХТ ОЛЛ сопровождается развитием токсического гепатита в 97% случаев [7]. По другим данным, развитие гепатотоксичности 1-2 степени регистрируется у 44,8% и 3-4 степени — у 55,2% пациентов (протокол лечения лейкозов BFM, 2002/2009) [8]. В связи с этим назначение препаратов с гепатопротекторными свойствами при развитии той или иной степени поражений печени является обязательным [9].

В качестве гепатопротекторов предлагаются препараты различных фармакологических групп. Однако в настоящее время нет единой признанной классификации гепатопротекторов, а данные об эффективности некоторых средств являются недостаточными. Традиционно для лечения повреждений печени на фоне ПХТ злокачественных новообразований (ЗНО) и гемобластозов используются S-аденозил-L-метионин, эссенциальные фосфолипиды с глицерилфосфатом, урсодиол, урсодиол-эмульсия (УДХК), инфузионный раствор Стерофундин изотонический [10]. Патогенетически обоснованным и доказанным ряд авторов считает использование с профилактической целью инфузионного раствора в составе: инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота [11].

Этот раствор также вошел в КР RUSSCO для профилактики гепатотоксичности; а при ее развитии рекомендовано использование S-аденозил-L-метионина, в том числе в сочетании с УДХК, а также препарата бициклол [9].

В отношении профилактического назначения гепатопротекторов опубликованных данных немного. Есть работы, указывающие на то, что назначение с профилактической целью адеметионина и бициклола существенно снижает лекарственно-индуцированные поражения печени, вызванные противоопухолевым лечением [12]. Ряд авторов, по аналогии с известной упреждающей сопроводительной терапией, рекомендует для снижения частоты и степени поражения печени назначать гепатопротекторные средства (S-аденозил-L-метионин) с 10-го дня индукционной терапии протокола лечения ОЛЛ ALL-MB-2015. [7]. Назначение именно в эти сроки авторы обосновывают развитием токсического гепатита высокой степени активности к окончанию индукционной терапии у всех пациентов промежуточной группы риска, в то время как профилактическое назначение адекватной инфузионной терапии и гепатопротекторов позволяет сократить вынужденный перерыв в лечении лейкоза или избежать его. Кроме того, исследуются отдаленные побочные эффекты со стороны печени после противоопухолевой терапии различных форм детских ЗНО, поскольку их частота варьирует от 1% до 53% [13].

Интерес к изучению гепатотоксичности у онкологических пациентов в последние годы только растет, в том числе и в связи с внедрением новых, таргетных средств химиотерапии, что формирует новую область исследований в современной медицине — онкогепатологию [14]. Несмотря на актуальность, работ, посвященных профилактике гепатотоксических реакций при лечении гемобластозов у детей, немного.

Целью данного исследования было оценить эффективность профилактического назначения средства с гепатопротекторным действием при проведении лекарственной терапии острых лимфобластных лейкозов у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В анализ были включены данные ретроспективного одноцентрового выборочного контролируемого наблюдения 76 пациентов с впервые установленным диагнозом острого В-линейного лимфобластного лейкоза в возрасте $4,9 \pm 2,3$ года. Критерии включения:

- установленный диагноз острого В-линейного лимфобластного лейкоза и стандартная группа риска согласно стратификации на терапевтические группы;
- наличие подписанного добровольного согласия на проведение исследования от законных представителей ребенка;
- принадлежность к этнической группе русских, представителей коренного населения Восточно-Сибирского региона;
- дети, находящиеся под наблюдением в отделении онкологии ГБУЗ ИГОДКБ, получающие обследование и лечение согласно актуальным КР «Острый лимфобластный лейкоз», протокол терапии группы «Москва — Берлин» (ALL-MB-2015).

Критерии не включения:

- группы пациентов промежуточного и высокого риска при стратификации на терапевтические протоколы;
- наличие на любом этапе наблюдения вирусных инфекций в репликативной стадии (обнаружение в сыворотке крови IgM, DNA/RNA вируса): вирус Эпштейна — Барр, цитомегаловирус, герпетические инфекции, вирусные гепатиты А, В и С;
- наличие острой или хронической патологии гепатобилиарного тракта до начала лекарственной терапии острого лейкоза.

Дети были разделены на две группы на основании отсутствия (первая группа, $n = 29$) или приема (вторая группа, $n = 47$) с профилактической целью гепатопротекторного средства.

В качестве гепатопротекторного средства у всех детей второй группы использовалась УДХК в дозе 10-15 мг/кг в сутки второй в один-два приема. УДХК назначалась одновременно со стартом лекарственной терапии острого лейкоза на весь период индукции и консолидации. Выбор именно этого препарата был обусловлен тем, что УДХК по фармакотерапевтической группе относится к гепатопротекторам, согласно инструкции, способствует стабилизации мембраны гепатоцита, снижает цитотоксический эффект; обладает желчегонным, гиполлипидемическим, холелитолитическим и слабым иммуномодулирующим эффектом в виде уменьшения экспрессии HLA-1 на мембране гепатоцитов и HLA-2 на холангиоцитах, влияет на количество Т-лимфоцитов, образование интерлейкина-2, уменьшает количество эозинофилов. В показаниях к применению УДХК — хронические гепатиты различного генеза, стеатогепатит и др. Препараты на основе УДХК разрешены к использованию с рождения, есть формы выпуска в виде суспензии. В раннем возрасте и в случаях с развитием мукозита верхних отделов пищеварительного тракта введение лекарственного средства осуществлялось в предпочтительно жидкой форме.

Оценка тяжести гепатотоксичности проводилась согласно КР по унифицированной шкале Национального института изучения рака [9].

Согласно критериям тяжести международной шкалы (CTCAE v 5.0, 2018) выделяют четыре степени гепатотоксичности. В собственном исследовании для анализа нами выбирались биохимические параметры состояния печени с максимальными отклонениями от референсных значений

верхней границы нормы (ВГН). Для определения вариантов поражения печени использовался расчет соотношений аламиновой трансаминазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ). Гепатоцеллюлярному типу соответствовало повышение АЛТ > 2 ВГН или соотношение АЛТ/ЩФ ≥ 5, холестатическому — ЩФ > 2 ВГН или соотношение АЛТ/ЩФ ≤ 5; смешанному — АЛТ > 2 ВГН и ЩФ > 2 ВГН, соотношение АЛТ/ЩФ — от 2 до 5.

Проведение настоящего исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России: протоколы № 3 от 2018 г. и № 4 от 11.11.2024 г. Статистическая обработка проводилась с помощью языка программирования Python, попарное сравнение — с помощью точного критерия Фишера с поправкой на множественные сравнения (Бонферрони), уровень статистической значимости задавался как $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных данных выяснилось, что преимущественным типом поражения печени в обеих группах был гепатоцеллюлярный и значимых различий между исследуемыми группами не получено ни в случае профилактического назначения гепатопротектора, ни без такового (табл. 1).

Преимущественная регистрация гепатоцеллюлярного типа поражения у пациентов обеих групп может быть объяснима спектром используемых препаратов. В фазу индукционной терапии используются преднизолон (дексаметазон), винкристин, даунорубин, аспарагиназа, циклофосфамид, цитарабин, меркаптопурин в течение 4-6 недель, каждый из которых обладает цитотоксичностью. Так, использование метотрексата приводит к повышению печеночных трансаминаз в 15-50%, а циклофосфамида — в 70% случаев [9].

Известно, что химиотерапия вызывает поражение печени преимущественно посредством окислительного стресса и митохондриальной дисфункции [14]. Данное патологическое воздействие ведет к преимущественно гепатоцеллюлярному типу поражения печени. В публикациях других авторов также есть сведения о преимущественно гепатоцеллюлярном типе поражения в детском возрасте [15].

При анализе степени гепатотоксичности между двумя группами значимые отличия касались только 2-й и 3-й степеней (табл. 2).

В 1-й группе, без упреждающей терапии УДХК, преимущественно регистрировались 3-я (51,7%) и 2-я степени (27,6%). При профилактическом назначении гепатопротектора 3-я степень регистрировалась достоверно реже (12,8%); наблюдались в основном 1-я (51,0%) и 2-я степени (36,2%). Однако полученные данные о частоте 1-й степени, несмотря на очевидные отличия, нужно трактовать с осторожностью (малое число случаев) и увеличивать количество наблюдений в последующем.

Полученные нами и имеющиеся литературные данные о частоте развития гепатотоксических осложнений лекарственной терапии гемобластозов могут отличаться. Это может быть связано с использованием различных препаратов в сопроводительной терапии лейкозов — как по составу, так и продолжительности. Каждый ребенок, получающий интенсивную терапию лейкоза, принимает различные группы средств (антибактериальные, противовирусные, противогрибковые, жаропонижающие), с потенциальным самостоятельным гепатотоксическим эффектом, а в условиях отличающейся длительности их использования, возможных реакций идиосинкразии, межлекарственных взаимодействий будут наблюдаться различная частота и тяжесть развития гепатотоксических реакций. Кроме того, существование полиморфизмов генов детоксикации печени и межэтнических особенностей также

Таблица 1. Характеристика поражений печени при лекарственной терапии детей с ОЛЛ [таблица составлена авторами] / Characteristics of liver damage during drug therapy of children with acute lymphoblastic leukemia [table compiled by the authors]

Показатель	1-я группа, n = 29, абс. (%)	2-я группа, n = 47, абс. (%)	p
R более 5	25 (86,2%)	45 (95,7%)	0,1943
R 2-5	4 (13,8%)	2 (4,3%)	0,1943
R менее 2	0	0	–

Таблица 2. Характеристика гепатотоксичности при лекарственной терапии детей с ОЛЛ [таблица составлена авторами] / Characteristics of hepatotoxicity during drug therapy of children with acute lymphoblastic leukemia [table compiled by the authors]

Степень	1-я группа, n = 29, абс. (%)	2-я группа, n = 47, абс. (%)	Значение p Бонферрони
0 степень	0	0	–
1 степень	1 (3,4%)	24 (51,0%)	1,00000
2 степень	8 (27,6%)	17 (36,2%)	0,046643
3 степень	15 (51,7 %)	6 (12,8%)	0,00001
4 степень	5 (17,3%)	0	0,00017

может влиять на конечный итог частоты повреждений печени. По нашим данным, частота полиморфизмов генов детоксикации у детей с острыми лейкозами отличается от популяционной [16, 17], что требует дополнительного изучения, особенно в аспекте онкологической гепатотоксичности.

Полученные положительные результаты профилактического назначения гепатопротектора мы связываем с плейотропными эффектами УДХК. Ее молекулярные связи таковы, что являются ловушкой для свободных радикалов, подавляя в итоге перекисное окисление липидов. Способность УДХК встраиваться в мембраны митохондрий приводит к снижению активности митохондриальных оксидантных ферментов, продуцирующих супероксид-анион. Установлено, что УДХК может регулировать экспрессию около 96 генов, взаимодействуя с ядерными белками или хроматином, как показано в эксперименте [18].

Известна способность УДХК к подавлению апоптоза независимо от воздействия на митохондрии и каспазы [19] и экспрессии цитокинов посредством активации рецептора глюкокортикоидов [20]. В одном из недавних обзоров базы данных MEDLINE 41 клинического исследования с 1995 по 2025 год показано именно профилактическое и лечебное действие УДХК при гепатоцеллюлярном лекарственно-индуцированном поражении печени, в том числе в эксперименте. Ключевыми свойствами являются антиоксидантное, митопротекторное, противовоспалительное, антинекротическое, митохондриально-защитное на фоне безопасного профиля применения [21, 22].

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что преимущественным типом повреждения печени при лекарственной терапии ОЛЛ является гепатоцеллюлярный.

2. Назначение гепатопротекторного средства одновременно с лекарственной терапией ОЛЛ снижает частоту развития тяжелой гепатотоксичности.

3. Назначение УДХК одновременно с лекарственной терапией острого лейкоза у детей является патогенетически и клинически обоснованным и эффективным.

4. Для окончательных рекомендаций включения данной схемы лечения в протокол сопроводительной терапии требуется проведение многоцентровых исследований. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи — Сьемщикова Ю. П.

Концепция и дизайн исследования — Сьемщикова Ю. П., Бокова Т. А.

Написание текста — Сьемщикова Ю. П.

Сбор и обработка материала — Сьемщикова Ю. П., Умнова С. Ю., Барзунова Т. В.

Обзор литературы — Сьемщикова Ю. П., Толмачева О. П.

Анализ материала — Сьемщикова Ю. П., Бокова Т. А., Толмачева О. П.

Редактирование — Бокова Т. А., Козлов Ю. А.

Утверждение окончательного варианта статьи — Сьемщикова Ю. П., Бокова Т. А.

Contribution of authors:

Concept of the article — Semshchikova Ju. P.

Study concept and design — Semshchikova Ju. P., Bokova T. A.

Text development — Semshchikova Ju. P.

Collection and processing of material — Semshchikova Ju. P., Umnova S. Yu., Barzunova T. V.

Literature review — Semshchikova Ju. P., Tolmacheva O. P.

Material analysis — Semshchikova Ju. P., Bokova T. A., Tolmacheva O. P.

Editing — Bokova T. A., Kozlov Yu. A.

Approval of the final version of the article — Semshchikova Ju. P., Bokova T. A.

Литература/References

1. Шервашидзе М. А., Валиев Т. Т. Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь. Онкогематология. 2020; 15 (3): 12-26.
Sherwashidze M. A., Valiev T. T. Pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment protocols improvement: emphasis on minimal residual disease. Onkogematologiya. 2020; 15 (3): 12-26. (In Russ.) DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-12-26.
2. Ткаченко П. Е., Маевская М. В., Ивашкин В. Т. Гепатотоксичность. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли. 2025; 15 (3s2): 2-06. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-06>.
Tkachenko P. E., Maevskaya M. V., Ivashkin V. T. Hepatotoxicity. RUSSCO Practical Guidelines, Part 2. Zlokachestvennyye opukholi. 2025; Vol. 15(no. 3s2): 2-06. (in Russ.) DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-06>.
3. Румянцев А. Г., Масчан А. А., Самочатова Е. В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. М.: Издательский дом «Медпрактика-М», 2006. 503 с. ISBN 5-98803-048-3. EDN QLNVSZ.
Rumyantsev A. G., Maschan A. A., Samochatova E. V. Supportive Care and infection control and prevention in hematology and oncology. M.: "Medpraktika-M" Publishing House, 2006, p. 503. (In Russ.) ISBN 5-98803-048-3. EDN QLNVSZ
4. Клинические рекомендации. Острый лимфобластный лейкоз. 2024. Текст: электронный. Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/529_2.
Clinical guidelines. Acute lymphoblastic leukemia. 2024. Text: electronic. Ministry of Health of the Russian Federation: official website. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/529_2. (In Russ.)
5. Диникина Ю. В., Смирнова А. Ю., Голубева К. М., Червонюк Ю. Е. с соавт. Применение высоких доз метотрексата у детей с онкологическими заболеваниями: особенности сопроводительной терапии, оценка токсичности. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2018; 5 (2): 11-18. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2018-5-2-11-18>.

- Dinikina Yu. V., Smirnova A. Yu., Golubeva K. M., Chervonok Yu. E., et al. Use of high doses of methotrexate in children with cancer: features of supportive therapy, assessment of toxicity. Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii. 2018; 5 (2): 11-18. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2018-5-2-11-18>. (In Russ.)*
6. De Abajo F. J., Montero D., Madurga M., García Rodríguez L. A. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. Br J Clin Pharmacol. 2004; 58 (1): 71-80. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2004.02133.x.
7. Ходулева С. А., Ромашевская И. П., Демиденко А. Н., Мицура Е. Ф. Оценка гепатотоксичности этапа индукционной терапии острого лимфобластного лейкоза у детей. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2019; (2): 112-117.
Khoduleva S. A., Romashevskaya I. P., Demidenko A. N., Mitsura E. F. Assessment of Hepatotoxicity of the Induction Therapy Stage of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. Mediko-biologicheskie problemy zhiznedeyatel'nosti. 2019; (2): 112-117. (In Russ.)
8. Гурьева О. Д., Валиев Т. Т., Савельева М. И. Фармакогенетические показатели и проявления токсичности метотрексата при остром лимфобластном лейкозе у детей. Вестник гематологии. 2022; 18 (2): 49.
Guryeva O. D., Valiev T. T., Savelyeva M. I. Pharmacogenetic indicators and manifestations of methotrexate toxicity in acute lymphoblastic leukemia in children. Vestnik gematologii. 2022; 18 (2): 49. (In Russ.)
9. Ткаченко П. Е., Маевская М. В., Ивашкин В. Т. Гепатотоксичность. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли. 2025; 15 (3s2): 2-06. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-06>.
Tkachenko P. E., Maevskaya M. V., Ivashkin V. T. Hepatotoxicity. RUSSCO Clinical Guidelines, Part 2. Zlokachestvennyye opukholi. 2025; 15 (3s2): 2-06. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-06>. (In Russ.)
10. Иваников И. О., Виноградова Н. Н., Крашенков О. П., Коцелопова Э. Ю., Григорьева Ю. В., Мясникова Е. В., Пикунцова И. Н. Острые повреждения печени вследствие химиотерапии и возможности их лечения. Доказательная гастроэнтерология. 2020; 9 (4): 7-15. <https://doi.org/10.17116/dokgastro202090417>.
Ivanikov I. O., Vinogradova N. N., Krashenkov O. P., Kotselapova E. Yu., Grigorieva Yu. V., Myasnikova E. V., Pikunova I. N. Acute Liver Damage Caused by Chemotherapy and Its Treatment Options. Dokazatel'naya gastroenterologiya. 2020; 9 (4): 7-15. <https://doi.org/10.17116/dokgastro202090417>. (In Russ.)
11. Безвуляк Е. И., Башарин В. А., Елифанцев А. В., Куценко В. П., Селиверстов П. В. Возможности профилактики токсического лекарственно-индуцированного поражения печени при химиотерапии онкологических заболеваний. Медицинский совет. 2020; (5): 42-49. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-5-42-49.
Bezvulyak E. I., Basharin V. A., Epifantsev A. V., Kutsenko V. P., Seliverstov P. V. Prevention of Toxic Drug-Induced Liver Damage in Cancer Chemotherapy. Meditsinskii sovet. 2020; (5): 42-49. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-5-42-49. (In Russ.)
12. Vincenzi B., Yimin M., Andrade R. J., Morales Castillo M., Akhundova-Unadkat G., Mato, J. M. Management of drug-induced liver injury associated with anti-cancer therapy. Frontiers in physiology. 2025; 16: 1541020. <https://doi.org/10.3389/fphys.2025.1541020>.
13. Mulder R. L., Bresters D., Van den Hof M., Koot B. G., Castellino S. M., Loke Y. K. K., Post P. N., Postma A., Szónyi L. P., Leviit G. A., Bardi E., Skinner R., van Dalen E. C. Hepatic late adverse effects after antineoplastic treatment for childhood cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2019; 4 (4): CD008205. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008205.pub3>.
14. Li S. F., Ouyang X., Feng S., Wan M. Z., Zhou K. N., Wen B. Y., Yin Y. Z., Yi H., Chen X. Y. Oncohepatology: Navigating liver injury in the era of modern cancer therapy. World journal of hepatology. 2025; 17 (6): 106932. <https://doi.org/10.4254/wjh.v17.i6.106932>.
15. Бабаян М. Л., Хавкина А. И. Гепатопротекторная терапия при заболеваниях печени у детей. Лечащий Врач. 2013; 1: 80.
Babayan M. L., Khavkina A. I. Hepatoprotective therapy for liver diseases in children. Lechaschi Vrach. 2013; 1: 80. (In Russ.)

16. Съемщикова Ю. П., Степаненко Л. А., Перетолчина Н. П., Бокова Т. А. с соавт. Генетические варианты ацетилирования органических соединений у детей с лейкозами в Восточно-Сибирском регионе. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024; 11 (3): 30-36. DOI: 10.21682/2311-1267-2024-11-3-30-36.
Semschikova Yu. P., Stepanenko L. A., Peretolchina N. P., Bokova T. A., et al. Genetic variants of acetylation of organic compounds in children with leukemias in the East Siberian region. Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii. 2024; 11 (3): 30-36. DOI: 10.21682/2311-1267-2024-11-3-30-36. (In Russ.)
17. Съемщикова Ю. П., Степаненко Л. А., Перетолчина Н. П., Бокова Т. А. с соавт. Полиморфизмы генов глутатиона-трансферазы у детей с острым лимфобластным лейкозом Восточно-Сибирского региона. РМЖ. Мать и дитя. 2024; 7 (4): 323-329. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-4-5.
Semschikova Yu. P., Stepanenko L. A., Peretolchina N. P., Bokova T. A., et al. Polymorphisms of glutathione-transferase genes in children with acute lymphoblastic leukemia in the East Siberian region. RMZh. Mother and Child. 2024; 7 (4): 323-329. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-4-5. (In Russ.)
18. Castro R. E., Solá S., Ma X., Ramalho R. M., Kren B. T., Steer C. J., Rodrigues C. M. A distinct microarray gene expression profile in primary rat hepatocytes incubated with ursodeoxycholic acid. J Hepatol. 2005; 42: 897-906. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.01.026>.
19. Solá S., Ma X., Castro R. E., Kren B. T., Steer C. J., Rodrigues C. M. Ursodeoxycholic acid modulates E2F-1 and p53 expression through a caspase-independent mechanism in transforming growth factor β 1-induced apoptosis of rat hepatocytes. J Biol Chem. 2003; 278 (49): 48831-48838. <https://doi.org/10.1074/jbc.M300468200>.
20. Miura T., Ouchida R., Yoshikawa N., Okamoto K., Makino Y., Nakamura T., et al. Functional modulation of the glucocorticoid receptor and suppression of NF- κ B-dependent transcription by ursodeoxycholic acid. J Biol Chem. 2001; 276: 47371-47378. <https://doi.org/10.1074/jbc.M107098200>
21. Bessone F., Hillotte G. L., Tamagnone N., Arnedillo D., Roma M. G. Ursodeoxycholic Acid for the Management of Drug-induced Liver Injury: Role of Hepatoprotective and Anti-cholestatic Mechanisms. Journal of clinical and translational hepatology. 2025; 13 (2): 162-168. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2024.00325>.
22. Bessone F., Hillotte G. L., Ahumada N., Jaureguizar F., Medeot A. C., Roma M. G. UDCA for Drug-Induced Liver Disease: Clinical and Pathophysiological Basis. Seminars in liver disease. 2024; 44 (1): 1-22. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1779520>.

Сведения об авторах:

Съемщикова Юлия Павловна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии и детской хирургии дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; педиатр, гастроэнтеролог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Иркутская государственная областная детская клиническая больница»; Россия, 664003, Иркутск, бульвар Гагарина, 4; jsemshikova@mail.ru

Бокова Татьяна Алексеевна, д.м.н., доцент, руководитель отделения педиатрии, заведующая кафедрой детских болезней факультета усовершенствования врачей, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского; Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; bta2304@mail.ru

Толмачева Ольга Петровна, гематолог, онколог отделения онкогематологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Иркутская государственная областная детская клиническая больница»; Россия, 664003, Иркутск, бульвар Гагарина, 4; olgatolirk@yandex.ru

Козлов Юрий Андреевич, д.м.н., член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой педиатрии и детской хирургии дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; главный врач, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Иркутская государственная областная детская клиническая больница»; Россия, 664003, Иркутск, бульвар Гагарина, 4; igodkb@igodkb.ru

Умнова Светлана Юрьевна, онколог, гематолог отделения онкогематологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Иркутская государственная областная детская клиническая больница»; Россия, 664003, Иркутск, бульвар Гагарина, 4; irk.oncogem@mail.ru

Барзунова Татьяна Владимировна, ассистент кафедры педиатрии и детской хирургии дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; barzunova_t@mail.ru

Information about the authors:

Julia P. Semshchikova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery of the Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk, 664003, Russia; Pediatrician, Gastroenterologist, State Budgetary Healthcare Institution Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital; 4 Gagarina Boulevard, Irkutsk, 664003, Russia; jmsmshikova@mail.ru

Tatyana A. Bokova, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics, Head of the Department of Pediatric Diseases, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky; 61/2 Schepkina str., Moscow, 129110, Russia; bta2304@mail.ru

Yury A. Kozlov, Dr. of Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery of the Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk, 664003, Russia; Chief Physician, State Budgetary Healthcare Institution Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital; 4 Gagarina Boulevard, Irkutsk, 664003, Russia; igodkb@igodkb.ru

Olga P. Tolmacheva, hematologist, oncologist of the Department of Hematology, State Budgetary Healthcare Institution Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital; 4 Gagarina Boulevard, Irkutsk, 664003, Russia; olgatolirk@yandex.ru

Svetlana Yu. Umnova, oncologist, hematologist of the Department of Oncohematology, State Budgetary Healthcare Institution Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital; 4 Gagarina Boulevard, Irkutsk, 664003, Russia; irk.oncogem@mail.ru

Tatyana V. Barzunova, Assistant of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk, 664003, Russia; barzunova_t@mail.ru

Поступила/Received 03.02.2026

Поступила после рецензирования/Revised 05.03.2026

Принята в печать/Accepted 07.03.2026

Жировая болезнь печени у детей: современные парадигмы

А. С. Бевз¹✉

Т. А. Бокова²

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского, Москва, Россия, a.s.bevz@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4954-4872>

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского, Москва, Россия, bta2304@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6428-7424>

Резюме

Введение. Жировая болезнь печени – термин, объединяющий патологические состояния, общим признаком которых является накопление липидов в печени. Жировая болезнь печени включает в себя несколько групп заболеваний, из которых наиболее часто в детской популяции встречается метаболически ассоциированная жировая болезнь печени. Впервые терминология «жирная печень» была применена в описании гистологической картины печени у пациента, злоупотреблявшего алкоголем, еще в 1836 году английским ученым Томасом Аддисоном. Спустя десять лет австрийский патолог Карл фон Рокитанский описал гистологическую картину жировой дистрофии печени у детей, которая была связана с чрезмерным употреблением пищи. Более века ученые и исследователи изучали этиологию, патофизиологию жировой дистрофии печени и ее связь с фиброзом и циррозом. В 1980 году американский патолог Юрген Людвиг с коллегами ввели термин «неалкогольный стеатогепатит», а его соотечественник, врач и патолог, Фентон Шаффнер в 1986 году в активное использование ввел термин «неалкогольная жировая болезнь печени». Накоплены новые знания о мультифакторном генезе метаболически ассоциированной жировой болезни печени, роли эпигенетических и генетических факторов в ее развитии и прогрессировании, что привело к необходимости пересмотреть терминологию и подходы к диагностике. В 2023 году был предложен термин «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» вместо неалкогольной жировой болезни печени, а также обновленные диагностические критерии. В Российской Федерации на настоящий момент нет утвержденных клинических рекомендаций по метаболически ассоциированной жировой болезни печени у детей. В 2025 г. опубликован проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению метаболически ассоциированной жировой болезни печени у детей (неалкогольной жировой болезни печени), где указаны основные критерии ее диагностики в детском возрасте.

Заключение. В настоящем обзоре собраны современные представления о классификации педиатрической жировой болезни печени, уделено внимание сравнительному анализу диагностических подходов, отраженных в зарубежных и отечественных рекомендательных документах, а также вопросам профилактики и лечения метаболически ассоциированной жировой болезни печени у детей.

Ключевые слова: дети, жировая болезнь печени, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение

Для цитирования: Бевз А. А., Бокова Т. А. Жировая болезнь печени у детей: современные парадигмы. Лечащий Врач. 2026; 4 (29): 68-74. <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.009>

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

Fatty liver disease in children: modern paradigms

Anna S. Bevz¹✉

Tatyana A. Bokova²

¹ Moscow Regional Clinical Research Institute named after M. F. Vladimirsky, Moscow, Russia, a.s.bevz@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4954-4872>

² Moscow Regional Clinical Research Institute named after M. F. Vladimirsky, Moscow, Russia, bta2304@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6428-7424>

Abstract

Background. Fatty liver disease is a term that combines pathological conditions, the common feature of which is the accumulation of lipids in the liver. Fatty liver disease includes several groups of diseases, of which metabolically associated fatty liver disease is the most common in the pediatric population. The term "fatty liver" was first introduced in 1836 by the English scientist Thomas Addison to describe the hepatic histology in a patient with a history of alcohol use disorder. Ten years later, Austrian pathologist Carl von Rokitansky described

the histological features of fatty liver disease in children, which was associated with excessive food intake. For over a century, scientists and researchers studied the etiology and pathophysiology of fatty liver disease, as well as its link with fibrosis and cirrhosis. In 1980, the American pathologist Jurgen Ludwig and his colleagues coined the term "non-alcoholic steatohepatitis", while his compatriot, physician and pathologist Fenton Schaffner, introduced the term "non-alcoholic fatty liver disease" in 1986. New knowledge has been accumulated about the multifactorial genesis of metabolically associated fatty liver disease, the role of epigenetic and genetic factors in the development and progression of the disease, which has led to the need to revise terminology and approaches to diagnosis. In 2023, the term non-alcoholic fatty liver disease was proposed instead of non-alcoholic fatty liver disease, as well as updated diagnostic criteria. Currently, there are no approved clinical guidelines for metabolically associated fatty liver disease in children in the Russian Federation. In 2025, a draft of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of metabolically associated fatty liver disease in children (non-alcoholic fatty liver disease) was published, which specifies the main criteria for the diagnosis of metabolically associated fatty liver disease in childhood. **Conclusion.** This review presents modern ideas about the classification of pediatric metabolically associated fatty liver disease, pays attention to a comparative analysis of diagnostic approaches reflected in foreign and domestic recommendation documents, as well as issues of prevention and treatment of metabolically associated fatty liver disease in children.

Keywords: children, fatty liver disease, metabolically associated fatty liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, obesity

For citation: Bezv A. S., Bokova T. A. Fatty liver disease in children: modern paradigms. Lechaschi Vrach. 2026; 4 (29): 68-74. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.009>

Conflict of interests. Not declared.

Жировая (стеатозная) болезнь печени (ЖБП) — термин, объединивший патологические состояния, общим признаком которых является избыточное накопление липидов в печени, — включает следующие группы заболеваний:

- 1) метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП);
- 2) алкогольная болезнь печени;
- 3) МАЖБП в сочетании с употреблением избыточного количества алкоголя;
- 4) ЖБП специфической этиологии;
- 5) криптогенная ЖБП.

При этом отдельно выделяется несколько типов педиатрической формы ЖБП:

- 1-й тип: ЖБП как следствие врожденных нарушений метаболизма;
- 2-й тип: метаболически ассоциированная болезнь печени;
- 3-й тип: ЖБП неустановленной этиологии [1].

В детской популяции наиболее часто диагностируется МАЖБП, что обусловлено непрерывным ростом распространенности избыточной массы тела и ожирения среди детей и подростков.

По данным Организации объединенных наций, за последние 25 лет заболеваемость детским ожирением выросла в три раза и уже составляет 9,4%. Однако в разных регионах распространенность ожирения колеблется от 6% до 37% среди детей 0-14 лет (в Алтайском крае и Калужской области соответственно) и от 2% до 14% у детей 15-17 лет (в Чеченской Республике и Еврейском автономном округе соответственно) [2]. Согласно собственным данным, избыточная масса тела регистрируется у 18%, а ожирение — у 9% детей в возрасте 7-17 лет [3]. С ростом заболеваемости ожирением увеличивается частота ассоциированной с ним коморбидной патологии, у детей все чаще диагностируются состояния, которые раньше регистрировались преимущественно у взрослой категории пациентов. К их числу относится и МАЖБП, прежнее название которой — неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП).

У детей и подростков распространенность МАЖБП имеет тенденцию к росту: с 1990 по 2017 год число педиатрических пациентов с признаками МАЖБП увеличилось на 10 млн человек (с 19,34 до 29,49 млн) [4]. В настоящее время мировая распространенность МАЖБП у детей составляет 13%, однако при ожирении этот показатель по различным данным достигает 41,2-47,0% [5, 6]. В Российской Федерации данные о частоте МАЖБП у детей и подростков весьма ограничены, а крупных метаанализов, систематизирующих результаты, не проводилось. По данным отечественных исследователей, у детей с ожирением МАЖБП диагностируется в 39-51% случаев, а при наличии метаболического синдрома (МС) заболеваемость увеличивается до 70% [7, 8].

Истинная распространенность МАЖБП у детей недостаточно изучена. Затрудняют диагностику отсутствие специфических жалоб, так как заболевание в большинстве случаев протекает бессимптомно; низкая настороженность пациентов, их законных представителей и медицинского персонала. Предубеждение относительно возрастных особенностей заболевания и недостаточное понимание возможных осложнений также замедляют диагностику и лечение.

Впервые терминология «жирная печень» была применена в описании гистологической картины органа у пациента, злоупотреблявшего алкоголем, еще в 1836 году английским ученым Томасом Аддисоном [9]. Спустя десять лет австрийский патолог Карл фон Рокитанский описал гистологическую картину жировой дистрофии печени у детей, которая была связана с чрезмерным употреблением пищи [10]. Более века ученые и исследователи изучали этиологию, патофизиологию жировой дистрофии печени и ее связь с фиброзом и циррозом.

В 1980 году американский патолог Юрген Людвиг с коллегами ввели термин «неалкогольный стеатогепатит» (НАСГ), а его соотечественник, врач и патолог, Фентон Шаффнер в 1986 году ввел в активное использование термин «наркогическая жировая болезнь печени (НАЖБП)» [11, 12]. На протяжении десятилетий НАЖБП считалась диагнозом исключения. Одним из основополагающих факторов являлось отрицание злоупотребления алкоголем, что значительно стигма-

тизировало заболевание в педиатрической практике. Также требовалось исключить другие возможные причины поражения печени. Диагностика НАЖБП и НАСГ основывалась на результатах гистологии, однако вариабельность биопсийного материала могла искажать результаты исследований [13]. С широким и повсеместным распространением ультразвуковых методов диагностика стеатоза печени стала более доступной, хотя в случае стеатогепатита преимущественным методом исследования остается биопсия.

Долгие годы понимание этиологии и патогенеза НАЖБП оставалось неизменными, а процесс рассматривали с точки зрения теории двух ударов (two-hit hypothesis). Под первым ударом подразумевалось накопление жира в печени, преимущественно триглицеридов, формирование стеатоза, что в дальнейшем приводило к развитию инсулинорезистентности (ИР). Второй удар запускал процессы воспаления и фиброза [14].

Накопленные к настоящему времени данные указывают на мультифакторный генез МАЖБП с различными параллельно протекающими процессами. Семейные, пренатальные, генетические и эпигенетические, метаболические, микробиологические и диетические факторы вносят неравноценный вклад в развитие МАЖБП, их влияние до сих пор изучается, происходит постоянный поиск новых критериев риска развития и прогрессирования заболевания. В связи с этим появилась необходимость пересмотреть не только терминологию, но и подходы к диагностике заболевания [15].

В 2020 году международным экспертным консенсусом были предложены новое наименование и диагностические критерии для когорты взрослых пациентов — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD). Изменение

номенклатуры отразило связь заболевания с наличием метаболических нарушений независимо от сопутствующих причин хронических заболеваний печени, в том числе возможность его сочетания с алкогольной болезнью печени. Однако в международном сообществе сохранялась стигматизация новой терминологии в связи с использованием слова «fatty» в наименовании, что в английском языке может означать в том числе и «жирный» [16].

В 2023 году на Конгрессе EASL-2023 консенсусом международных экспертов в результате применения дельфийского метода все варианты паренхиматозных повреждений печени были объединены в рамках термина «стеатозная болезнь печени» (Steatotic Liver Disease). Также был предложен термин МАСБП — метаболически ассоциированная стеатозная болезнь печени (Metabolic Associated Steatotic Liver Disease, MASLD). Чуть позже данную терминологию приняли и в педиатрической практике, определив диагностические подходы к выявлению заболевания.

В Российской Федерации интеграция и перевод новой номенклатуры широко обсуждались среди медицинских специалистов, и в результате голосования было решено остановиться на использовании общего термина «жировая болезнь печени» и «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» вместо НАЖБП [17].

Новые диагностические критерии вызвали дискуссии об экстраполяции ранее изученных эпидемиологических и клинических данных пациентов с установленным диагнозом НАЖБП на МАЖБП в связи с новыми подходами к постановке диагноза. Были проведены популяционные исследования, согласно которым 75-98% пациентов попадало под обе категории (НАЖБП и МАЖБП). Стоит отметить, что под критерии МАЖБП без НАЖБП попадало больше случаев, что может говорить о более полном



Рис. Сравнение диагностических критериев МАЖБП у детей [1] / Comparison of diagnostic criteria for CKD in children [1]

отражении эпидемиологии метаболического поражения печени [18, 19].

Согласно Дельфийскому консенсусу сочетание любого из пяти педиатрических кардиометаболических критериев (КМК) с наличием стеатоза печени может быть основанием для диагностики МАЖБП даже при отсутствии абдоминального ожирения или SDS ИМТ $\geq 1,0s$ [20]. Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии (ESPGHAN) и соавт. рекомендуют использовать избыточную массу тела/ожирение или окружность талии, превышающую 95-й перцентиль, как основной КМК, а другие показатели как дополнительные [21].

В 2025 году был опубликован отечественный проект клинических рекомендаций (КР) по диагностике и лечению МАЖБП, в которых, помимо признаков стеатоза по данным визуализирующих методов исследования у пациентов с избыточной массой тела или ожирением, для постановки диагноза МАЖБП требуется наличие двух и более факторов кардиометаболического риска (рис.) [1].

Однако остаются дискуссионными вопросы как определения самих критериев диагностики МАЖБП, так и их количества, поскольку расхождение в диагностических подходах не дает возможности экстраполировать отечественные эпидемиологические исследования на мировую практику. Например, показатель глюкозы венозной крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л еще в 2007 году Международной диабетической ассоциацией (IDF) был определен как один из критериев МС у детей и подростков [22]. Кроме того, для показателей, включенных в критерии МС, возраст ограничивается 10–16 годами. Различаются и значения индекса НОМА-IR, используемые в качестве подтверждения ИР детей и подростков.

В качестве доказанных факторов риска развития МАЖБП в детском возрасте выделяются следующие:

- семейные факторы (МАЖБП у родителей, ожирение у матери);
- пренатальные факторы (гестационный диабет беременной, мужской пол ребенка, низкая масса тела при рождении);
- генетические факторы (гены *PNPLA3*, *TM6SF2*);
- постнатальные факторы (грудное вскармливание менее 6 мес, питание с избыточным потреблением фруктозы);
- метаболические факторы (центральное, или абдоминальное) ожирение, ИР, изменение состояния кишечной микробиоты.

Если внешние факторы, такие как диетические аспекты и гиподинамия, изучены достаточно хорошо, то вклад генетических полиморфизмов наиболее активно начал исследоваться лишь в последнее десятилетие. В литературе представлены результаты исследований связи МАЖБП с генами *PNPLA3*, *MBOAT7*, *TM6SF2*, *GCKR*, *SOD2*, *LPIN1*, *IRS1*, *KLF6* [23–26]. Наиболее изучен полиморфизм гена *PNPLA3* (patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 – белок, содержащий пататиноподобный домен фосфолипазы 3), который способствует увеличению восприимчивости ко всем вариантам повреждения печени и ассоциирован с высоким риском прогрессирования МАЖБП до фиброза и цирроза, а также развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [27, 28].

Также имеются работы по изучению связи гена *ADIPOQ* (локализован на хромосоме 3q27), кодирующего адипонек-

тин – адипокин, вырабатываемый жировой тканью с развитием НАЖБП [29]. Ген *GCKR* регулирует глюкокиназу, стимулирует секрецию инсулина и индуцирует синтез гликогена гепатоцитами. Полиморфизм rs1260326 этого гена ассоциирован с развитием МАЖБП уже в детском и подростковом возрасте, а также с ГЦК. Установлена связь и другого полиморфизма этого же гена – rs780094 – с развитием гипертриглицеридемии и прогрессированием МАЖБП в фиброз [30]. Показано, что изменения последовательностей генов *FTO* rs9939609, *LEP* rs7799039 ассоциированы с повышенным риском развития НАЖБП у молодых женщин [31]. На течение НАЖБП оказывают влияние гены *SERPINA1* и *HFE* [32]. По нашим собственным данным, полиморфизм rs8192678 C/T гена *PPARGC1A* повышает риск развития МАЖБП уже в детском возрасте, а носительство гомозиготного генотипа ТТ увеличивает его в два раза [33].

Продолжение исследовательских работ по изучению генетического вклада в развитие и течение МАЖБП в детском возрасте представляется перспективным в рамках расширения представлений об этиопатогенезе, для совершенствования предиктивной диагностики и своевременного проведения комплекса лечебно-профилактических мероприятий.

По современным представлениям, диагностика МАЖБП у детей должна основываться на оценке эпигенетических рисков, результатах физикального обследования с определением антропометрических показателей (рост, индекс массы тела – ИМТ, окружность живота), лабораторного (выявление маркеров цитолиза, холестаза, метаболических нарушений со стороны углеводного и липидного обмена) и инструментального обследования, а именно – выявлении стеатоза по данным ультразвукового исследования или магнитно-резонансной томографии и фиброза по данным фиброэластографии. Проведение биопсии печени возможно в сложных и неоднозначных ситуациях. При этом указывается, что в связи с отсутствием специфических симптомов диагноза МАЖБП должен базироваться на выявлении критериев диагностики и отсутствии симптомов тревоги, наличие которых требует углубленного обследования и проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями печени, в т. ч. исключения ЖБП типов 1 и 3.

Важно, что рекомендуется комплексное обследование при подозрении на МАЖБП как инструмент первой линии для выявления стеатоза в клинической практике, а оценка параметра контролируемого затухания (controlled attenuation parameter) ультразвука должна быть использована в качестве инструмента второй линии для подтверждения стеатоза печени в специализированных лечебно-профилактических учреждениях при доступности данного метода [1].

Следует отметить, что в настоящее время активно развиваются методы предиктивной диагностики, в том числе на основе ОМИК-технологий. Возможность определения уникального для данной патологии соотношения концентраций компонентов метаболома человека может являться перспективным направлением в развитии доступных неинвазивных методов диагностики МАЖБП [34]. Вероятно, что в будущем эти подходы к диагностике также будут отражаться в диагностических алгоритмах.

Основными целями терапии НАЖБП признаны профилактика прогрессирования поражения печени и регресс имеющегося

стеатоза, стеатогепатита и фиброза, а также снижение кардиометаболических факторов риска. Лечение должно включать в себя в первую очередь немедикаментозные методы (диету и физические нагрузки), но также и фармакотерапию [1, 35, 36]. Несмотря на прогресс в понимании этиопатогенеза и особенностей клинического течения МАЖБП, показания к применению лекарственной терапии продолжают обсуждаться.

Из-за отсутствия убедительных доказательств эффективности при МАЖБП в детском возрасте не рекомендована терапия гипогликемическими средствами. Следует отметить, что ИР играет ключевую роль в патогенезе МАЖБП, а в крупном многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании TONIC терапия метформином сопровождалась уменьшением индекса ИР (НОМА-IR). Кроме того, отмечалось снижение уровня аланинаминотрансферазы, однако влияния на гистологическую картину печени отмечено не было [37]. Также нет однозначного мнения об эффективности применения токоферола (витамина Е), хотя окислительный стресс считается пусковым фактором перекисного окисления липидов и последующего повреждения гепатоцитов при МАЖБП.

В современных рекомендациях указывается на положительное влияние использования в комплексной терапии МАЖБП различных штаммов пробиотиков — *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) или мультиштаммовых пробиотиков, имеющих в своем составе комбинацию лактобактерий, бифидобактерий и стрептококка (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*) [38, 39]. Рекомендуется назначение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (эйкозапентаеновой и докозагексаеновой жирных кислот), которые улучшают метаболизм липидов в печени и обладают противовоспалительным эффектом [40].

При МАЖБП возможно применение агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, положительным эффектом которых является снижение массы тела и кардиометаболических рисков, что положительно влияет на структурное и функциональное состояние печени. Согласно КР по ожирению у детей (2024 г.), лираглутид может назначаться подросткам старше 12 лет «при неэффективности мероприятий, направленных на формирование здорового образа жизни, длительность которых составляла не менее одного года», что актуально и в контексте МАЖБП [41]. Собственные данные подтверждают эффективность терапии лираглутидом, в том числе при сочетании МАЖБП с ожирением [42]. Вопрос о применении урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в терапии МАЖБП у детей до настоящего времени остается нерешенным и требует дальнейшего изучения, т. к. имеющиеся исследования эффективности УДХК у детей показали противоречивые результаты. Что касается бариатрической хирургии, то она может быть рекомендована в качестве метода терапии только в индивидуальном порядке и только отдельным подросткам с морбидным ожирением (ИМТ > 35 кг/м²) и признаками МАЖБП без верифицированного цирроза, имеющим другую тяжелую коморбидную патологию (сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, синдром апноэ во сне и др.) [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МАЖБП является ведущим неинфекционным заболеванием печени не только у взрослых, но и у детей. Ее распространенность неуклонно растет на фоне увеличения заболеваемости ожирением. Своевременно начатая коррекция избыточной массы тела или ожирения в детском возрасте способствует нивелированию признаков стеатоза даже на фоне диетотерапии и достаточной физической нагрузки. При поздней диагностике и отсутствии лечения МАЖБП может прогрессировать до фиброза и цирроза и, как следствие, является одной из ведущих причин трансплантации печени у пациентов молодого возраста.

Внедряемые критерии диагностики и новая номенклатура будут способствовать своевременности постановки диагноза и предпринимаемых лечебно-профилактических мер, однако требуется продолжение исследовательской и практической работы для разработки единых диагностических критериев. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи — Бокова Т. А.

Написание текста — Бевз А. С., Бокова Т. А.

Сбор и обработка материала — Бевз А. С.

Обзор литературы — Бевз А. С., Бокова Т. А.

Анализ материала — Бевз А. С.

Редактирование — Бокова Т. А.

Утверждение окончательного варианта статьи — Бокова Т. А.

Contribution of authors:

Concept of the article — Bokova T. A.

Text development — Bevez A. S., Bokova T. A.

Collection and processing of material — Bevez A. S.

Literature review — Bevez A. S., Bokova T. A.

Material analysis — Bevez A. S.

Editing — Bokova T. A.

Approval of the final version of the article — Bokova T. A.

Литература/References

1. Баранов А. А., Вольтнец Г. В., Власов Н. Н. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению метаболически ассоциированной жировой болезни печени у детей (неалкогольной жировой болезни печени). Педиатрическая фармакология. 2025; 22 (2): 147-163.
Baranov A. A., Volynets G. V., Vlasov N. N., et al. Draft Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Metabolically Associated Fatty Liver Disease in Children (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease). Pediatricheskaya farmakologiya. 2025; 22 (2): 147-163. (In Russ.)
2. Савина А. А., Фейгина С. И. Распространенность ожирения среди населения Российской Федерации: период до пандемии COVID-19. Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]. 2022; 68 (5):
Savina A. A., Feiginova S. I. Obesity prevalence in population of Russian Federation: before COVID-19 pandemic. Socialnye aspekty zdorovya naseleniya [serial online]. 2022; 68 (5): 4. (In Russ.)
3. Бокова Т. А., Грибова Е. Е., Карташова Д. А., Бевз А. С. К вопросу об истинной заболеваемости ожирением детей школьного возраста в Московской области. РМЖ. Медицинское обозрение. 2025; 9 (10): 698-701.

- Bokova T. A., Gribova E. E., Kartashova D. A., Bevz A. S.* On the issue of the true prevalence of obesity in school-age children in the Moscow region. *RMZH. Meditsinskoe obozrenie.* 2025; 9 (10): 698-701. (In Russ.)
4. *Ramírez-Mejía M. M., Díaz-Orozco L. E., Barranco-Fragoso B., Méndez-Sánchez N. A.* Review of the Increasing Prevalence of Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) in Children and Adolescents Worldwide and in Mexico and the Implications for Public Health. *Med Sci Monit.* 2021; 27: e934134.
5. *Jia S., Ye X., Wu T., Wang Z., Wu J.* Global prevalence of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in children and adolescents with overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2025; 25 (1): 691.
6. *Lee, Eun Joo, et al.* Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in pediatrics and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *World journal of pediatrics.* 2024; 20 (6): 569-580.
7. *Кутырева Е. Н., Павловская Е. В., Сурков А. Г. и др.* Клинико-метаболические особенности неалкогольной жировой болезни печени у детей. *Вопросы детской диетологии.* 2014; 12 (6): 5-13. *Kutyreva E. N., Pavlovskaya E. V., Surkov A. G., et al.* Clinical and metabolic features of non-alcoholic fatty liver disease in children. *Vopr. det. dietol.* 2014; 12 (6): 5-13. (In Russ.)
8. *Бокова Т. А.* Неалкогольная жировая болезнь печени и основные компоненты метаболического синдрома у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020; (1): 15-20. *Bokova T. A.* Non-alcoholic fatty liver disease in children: relationship with the main components of metabolic syndrome in children. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2020; (1): 15-20. (In Russ.)
9. *Addison T.* Observations on fatty degeneration of the liver. *Guys Hosp Rep.* 1836; 1 (476): 485.
10. *Rokitansky C.* Vol. 2. Sydenham Society; London: 1849. (A Manual of Pathological Anatomy). Translated by William Edward Swaine, Edward Henry Sieveking, Charles Hewitt Moore, George Edward Day.
11. *Ludwig J., Viggiano T. R., McGill D. B., Oh B. J.* Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980; 55: 434-438.
12. *Schaffner F., Thaler H.* Nonalcoholic fatty liver disease. *Prog Liver Dis.* 1986; 8: 283-298.
13. *Ratzliff V., Charlotte F., Heurtier A., et al.* Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2005; 128: 1898-1906.
14. *Day C. P., James O. F.* Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology.* 1998; 114: 842-845.
15. *Vimalasvaran S., Vajro P., Dhawan A.* Pediatric metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease: current insights and future perspectives. *Hepatol Int.* 2024; 18 (2): 873-883.
16. *Anstee Q. M., et al.* A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020; 73 (1): 202-209.
17. *Райхельсон К. Л., Маевская М. В., Жаркова М. С. и др.* Жировая болезнь печени: новая номенклатура и ее адаптация в Российской Федерации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2024; 34 (2): 35-44. *Raikhelson K. L., Maevskaya M. V., Zharkova M. S., et al.* Steatotic Liver Disease: New Nomenclature and Its Localization in the Russian Federation. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2024; 34 (2): 35-44. (In Russ.)
18. *Xing Y., Fan J., Wang H.-J., Wang H.* Comparison of MAFLD and NAFLD Characteristics in Children. *Children.* 2023; 10 (3): 560.
19. *Elsabaawy M., Naguib M., Abuamer A., Shaban A.* Comparative application of MAFLD and MASLD diagnostic criteria on NAFLD patients: insights from a single-center cohort. *Clin Exp Med.* 2025; 25 (1): 36.
20. *Rinella M. E., Lazarus J. V., Ratziu V., et al.* A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol.* 2023; 79 (6): 1542-1556.
21. *Baumann U., Krag A., Sibal A., et al.* Paediatric steatotic liver disease has unique characteristics: a multisociety statement endorsing the new nomenclature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024; 78: 1190-1196.
22. *Zimmet P., Alberti G. M., Kaufman F., et al.* The metabolic syndrome in children and adolescents: the IDF consensus. *Diabetes Voice.* 2007; 52 (4): 29-32.
23. *Богомолов П. О., Кокина К. Ю., Майоров А. Ю., Мишина Е. Е.* Генетические аспекты неалкогольной жировой болезни печени. *Вопросы современной педиатрии.* 2018; 17 (6): 442-448. *Bogomolov P. O., Kokina K. Yu., Mayorov A. Yu., Mishina E. E.* Genetic Aspects of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Voprosy sovremennoi pediatrii.* 2018; 17 (6): 442-448. (In Russ.)
24. *Дербисалина Г. А.* Связь полиморфизма генов PNPLA3 и TM6SF2 с функциональными пробами печени у пациентов с НАЖБП в республике Казахстан. *Электронный научный журнал «Биология и интегративная медицина».* 2021; 53 (6): 53-59. *Derbisalina G. A.* The relationship of PNPLA3 and TM6SF2 gene polymorphism with liver function tests in patients with NAFLD in the Republic of Kazakhstan. *Elektronnyi nauchnyi zhurnal "Biologiya i integrativnaya meditsina".* 2021; 53 (6): 53-59. (In Russ.)
25. *Antonella M., Pietrobattista A., Maggiore G.* Metabolic-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A New Term for a More Appropriate Therapy in Pediatrics? *Pediatr Rep.* 2024; 16 (2): 288-299.
26. *Ipsen D. H., Lykkesfeldt J., Tveden-Nyborg P.* Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci.* 2018; 75 (18): 3313-3327.
27. *Петкай В. В., Цаур Г. А., Бессонова Е. Н., Каримова А. А.* Исследование полиморфизма гена PNPLA3 I148M у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, циррозом печени и гепатоцеллюлярным раком. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023; 33 (4): 30-37. *Petkau V. V., Tsaur G. A., Bessonova E. N., Karimova A. A.* Research of PNPLA3 I148M Gene Polymorphism in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, with Liver Cirrhosis and with Hepatocellular Carcinoma. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2023; 33 (4): 30-37. (In Russ.)
28. *Райхельсон К. Л., Ковязина В. П., Сидоренко Д. В. и др.* Влияние полиморфизма гена PNPLA3 на течение неалкогольной жировой болезни печени. *РМЖ.* 2019; (12): 85-88. *Reichelson K. L., Kovyazina V. P., Palgova L. C., et al.* The effect of PNPLA3 gene polymorphism on the course of non-alcoholic

- fatty liver disease. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2019; (12): 85–88. (In Russ.)
29. Собирова Г. Н., Каримов М. М., Иминова Д. А., Далимова Д. А. Ассоциация полиморфизма с.276G>t (rs1501299) гена ADIPOQ с неалкогольной жировой болезнью печени у лиц узбекской национальности. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16 (1): 36–39. Sobirova G. N., Karimov M. M., Iminova D. A., Dalimova D. A. Association of polymorphism с.276G>t (rs1501299) of the ADIPOQ gene with non-alcoholic fatty liver disease in persons of Uzbek nationality. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2020; 16 (1): 36–39. (In Russ.)
 30. Алиева С. А., Никитин И. Г., Дедов Е. И. и др. Особенности генетического полиморфизма неалкогольной жировой болезни печени. Наука и здравоохранение. 2023; 25 (1): 209–222. Alieva S. A., Nikitin I. G., Dedov E. I. and others. Features of the genetic polymorphism of nonalcoholic fatty liver disease. *Nauka i zdravookhranenie*. 2023; 25 (1): 209–222. (In Russ.)
 31. Панкова Е. Д., Чулков В. С., Гаврилова Е. С. Кардиометаболический профиль и изменения последовательностей генов при неалкогольной жировой болезни печени у лиц молодого возраста. Терапия. 2023; 7 (приложение); 227. Pankova E. D., Chulkov V. S., Gavrilova E. S. Cardiometabolic profile and gene sequence changes in non-alcoholic fatty liver disease in young people. *Terapiya*. 2023; 7: 227. (In Russ.)
 32. Сидоренко Д. В., Назаров В. Д., Лапин С. В. и др. Влияние полиморфизмов генов PNPLA3, SERPINA1 и HFE на течение неалкогольной жировой болезни печени. Молекулярная медицина. 2021; 19 (3): 58–64. Sidorenko D. V., Nazarov V. D., Lapin S. V., et al. Effect of polymorphisms of PNPLA3, SERPINA1 and HFE genes on the course of non-alcoholic fatty liver disease. *Molekulyarnaya meditsina*. 2021; 19 (3): 58–64. (In Russ.)
 33. Бевз А. С., Бокова Т. А., Дрибноходова О. П. и др. Связь полиморфизма rs8192678 C/T гена PPARGC1A с развитием метаболически ассоциированной жировой болезни печени у детей с ожирением, проживающих в Московском регионе. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024; (6): 14–19. Bevz A. S., Bokova T. A., Dribnokhodova O. P., et al. Association between rs8192678 C/T polymorphism of the PPARGC1A gene and metabolically associated fatty liver disease in obese children living in the Moscow region. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2024; (6): 14–19. (In Russ.)
 34. Шишулина Е. Е., Бокова Т. А., Затевалов А. М., Бевз А. С. ОМИК-технологии в диагностике неалкогольной жировой болезни печени у детей с ожирением. Сборник статей и тезисов. Медицинская наука: вчера, сегодня, завтра. 2024; 1574–1584. Shishulina E. E., Bokova T. A., Zatevalov A. M., Bevz A. S. OMIC technologies in the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease in obese children. Collection of articles and abstracts. *Meditsinskaya nauka: vchera, segodnya, zavtra*. 2024; 1574–1584. (In Russ.)
 35. Flisiak-Jackiewicz M., Lebensztejn D. M. Update on pathogenesis, diagnostics and therapy of nonalcoholic fatty liver disease in children. *Clin Exp Hepatol*. 2019; 5 (1): 11–21.
 36. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016; 64 (6): 1388–1402.
 37. Lavine J. E., Schwimmer J. B., Van Natta M. L., et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA*. 2011; 305 (16): 1659–1668.
 38. Cheng F. S., Pan D., Chang B., et al. Probiotic mixture VSL#3: An overview of basic and clinical studies in chronic diseases. *World J Clin Cases*. 2020; 8 (8): 1361–1384.
 39. Famouri F., Shariat Z., Hashemipour M., et al. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64 (3): 413–417.
 40. Janczyk W., Lebensztejn D., Wierzbicka-Rucińska A., et al. Omega-3 fatty acids therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2015; 166 (6): 1358–1363. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.01.056>
 41. Ожирение у детей: клинические рекомендации. Российская ассоциация эндокринологов; Общество бариатрических хирургов. М.: Минздрав России; 2024. 79 с. Ozhirenie u detei: Clinical guidelines. Russian Association of Endocrinologists; Society of Bariatric Surgeons. Moscow: Ministry of Health of Russia; 2024. 79 p. (In Russ.)
 42. Михалева О. Г., Бокова Т. А. Опыт применения лираглутида в лечении подростков с осложненным ожирением. Лечение и профилактика. 2023; 13 (3): 55–60. Mikhaleva O. G., Bokova T. A. The experience of using liraglutide in the treatment of adolescents with complicated obesity. *Lechenie i profilaktika*. 2023; 13 (3): 55–60. (In Russ.)

Сведения об авторах:

Бевз Анна Сергеевна, ассистент кафедры детских болезней факультета усовершенствования врачей, младший научный сотрудник отделения педиатрии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского; Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; a.s.bevz@yandex.ru

Бокова Татьяна Алексеевна, д.м.н., доцент, руководитель отделения педиатрии, заведующая кафедрой детских болезней факультета усовершенствования врачей, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского; Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; bta2304@mail.ru

Information about the authors:

Anna S. Bevz, assistant of the Department of Pediatric Diseases, Junior Researcher, Department of Pediatrics, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky; 61/2 Schepkina str., Moscow, 129110, Russia; a.s.bevz@yandex.ru

Tatyana A. Bokova, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics, Head of the Department of Pediatric Diseases, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky; 61/2 Schepkina str., Moscow, 129110, Russia; bta2304@mail.ru

Поступила/Received 05.02.2026

Поступила после рецензирования/Revised 03.03.2026

Принята в печать/Accepted 07.03.2026

Неврологические осложнения кори: клинический случай коревого менингита

Г. С. Карпович¹✉И. В. Куимова²С. С. Андреев³

¹ Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия, Детская городская клиническая больница № 3, Новосибирск, Россия, karpovich.gleb@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0982-6952>

² Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия, kuimova_ira@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4727-1636>

³ Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия, andreev_nsm@vk.com, <https://orcid.org/0009-0003-6722-5124>

Резюме

Введение. Корь представляет собой актуальную проблему современной медицины. К настоящему времени сохраняется эпидемическое неблагополучие по кори. Основной причиной сложившейся ситуации принято считать снижение охвата населения плановой иммунизацией. Известно, что острый период кори сопровождается выраженным катаральным синдромом, интоксикацией и экзантемой. Кроме того, нередко заболевание протекает с различными осложнениями. Отдельно принято рассматривать осложнения, связанные с поражением центральной нервной системы, в частности коревой менингит, энцефалит, острый рассеянный энцефаломиелит, подострый склерозирующий панэнцефалит. Поражения нервной системы при кори могут возникать в остром периоде (менингит, энцефалит), что свидетельствует о прямой связи с действием вируса кори и связанными с ним реакциями воспаления. Также возможно отсроченное поражение нервной системы, патогенетически базирующееся на иммунопатологических реакциях и во многом реализующееся при наличии генетической предрасположенности у конкретного индивидуума. Во втором случае вирус кори рационально рассматривать как значимый триггер манифестации указанных неврологических проявлений. Поражение центральной нервной системы как в остром периоде кори, так и при отсроченных реализациях является настораживающим моментом, требующим особого детального наблюдения за пациентом.

Результаты. Приводим клиническое наблюдение развития и успешного лечения коревого менингита у пациента 12 лет. От кори пациент не был привит в связи с отказом законных представителей по личным убеждениям. Течение кори у пациента носило классический характер — отмечался выраженный интоксикационный синдром, катаральная триада Стизмона. На третьи сутки лихорадочного периода у пациента отмечалось появление типичной экзантемы пятнисто-папулезного характера с этапностью сверху вниз. Регистрировались также проявления типичной экзантемы в виде пятен Бельского — Филатова — Коплика. Пациент был госпитализирован в стационар на 6-й день от начала заболевания. Верификация диагноза осуществлена путем обнаружения ранних серологических маркеров (IgM) к вирусу кори. К 9-му дню на фоне проводимого симптоматического лечения отмечалась клиническая стабилизация состояния — стойкая нормализация температуры тела, регрессия катарального синдрома. На 11-й день отмечалась отрицательная динамика, проявившаяся возобновлением лихорадки, потребовавшая люмбальной пункции. Цитоз — 165 клеток, лимфоцитарный (78% — лимфоциты; 22% — нейтрофилы). Документировано течение коревого менингита. С противовоспалительной целью пациенту назначены системные глюкокортикостероиды (в стандартной дозировке 2 мг/кг по преднизолону) коротким курсом. На фоне проводимой комплексной патогенетической терапии к 13-му дню удалось добиться стойкой нормализации температуры тела, регрессии неврологической симптоматики. На 23-и сутки пациент был пропунктирован повторно, ликвор санирован (цитоз — 10 клеток). На 24-е сутки от начала заболевания пациент был выписан в удовлетворительном состоянии под дальнейшее наблюдение участкового педиатра.

Заключение. Приведенный клинический случай демонстрирует актуальность проблемы кори на современном этапе. От практикующих врачей требуется настороженность в рамках возможности реализации неврологических осложнений кори.

Ключевые слова: инфекционные болезни, педиатрия, корь, менингит, воспаление, неврология, осложнения кори

Для цитирования: Карпович Г. С., Куимова И. В., Андреев С. С. Неврологические осложнения кори: клинический случай коревого менингита. Лечащий Врач. 2026; 4 (29): 75-79. <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.010>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить. Статья написана без привлечения средств дополнительного финансирования.

Neurological complications of measles: a case of measles meningitis

Gleb S. Karpovich¹ ✉Irina V. Kuimova²Semen S. Andreev³¹ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, Children's City Clinical Hospital No. 3, Novosibirsk, Russia, karpovich.gleb@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0982-6952>² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, kuimova_ira@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4727-1636>³ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, andreev_nsm@vk.com, <https://orcid.org/0009-0003-6722-5124>

Abstract

Background. Measles is a pressing problem in modern medicine. At present, there is an epidemic problem with measles. The main reason for the current situation is considered to be a decrease in the coverage of the population with planned immunization. It is known that the acute period of measles is accompanied by severe catarrhal syndrome, intoxication and exanthema. In addition, the disease often occurs with various complications. Complications associated with damage to the central nervous system are usually considered separately, in particular: measles meningitis, encephalitis, acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). Lesions of the nervous system in measles can occur in the acute period (meningitis, encephalitis), which indicates a direct connection with the action of the measles virus and the inflammatory reactions associated with it. Delayed damage to the nervous system (ADEM, PSPE) is also possible, pathogenetically based on immune-pathological reactions and largely realized in the presence of a genetic predisposition in a particular individual. In the second case, the measles virus can be rationally considered as a significant trigger for the manifestation of these neurological manifestations. The presence of damage to the central nervous system in measles, both in the acute period and in delayed implementations, is an alarming moment that requires special detailed monitoring of the patient.

Results. We present a clinical observation of the development and successful treatment of measles meningitis in a 12-year-old patient. The patient was not vaccinated against measles, due to the refusal of legal representatives for personal reasons. The course of measles in the patient was classical — pronounced intoxication syndrome, Stimson's catarrhal triad were noted. On the third day of the febrile period, the patient noted the appearance of a typical exanthema of a maculopapular nature with stages from top to bottom. Manifestations of typical enanthem in the form of Belsky — Filatov — Koplik spots were also recorded. The patient was hospitalized on the 6th day from the onset of the disease. Verification of the diagnosis was carried out by detecting early serological markers (IgM) to the measles virus. By the 9th day, against the background of symptomatic treatment, clinical stabilization of the condition was noted — persistent normalization of body temperature, regression of catarrhal syndrome. On the 11th day, negative dynamics were noted, manifested by the resumption of fever, the development of cephalgia, meningeal syndrome. After neuroimaging, a lumbar puncture was performed. Cytosis — 165 cells, lymphocytic (78% — lymphocytes; 22% — neutrophils). The course of measles meningitis is documented. For anti-inflammatory purposes, the patient was prescribed systemic glucocorticosteroids (in a standard dosage of 2 mg/kg of prednisolone) for a short course. Against the background of the complex pathogenetic therapy, by the 13th day it was possible to achieve stable normalization of body temperature, regression of neurological symptoms. On the 23rd day, the patient was punctured again, the cerebrospinal fluid was sanitized (cytosis — 10 cells). On the 24th day from the onset of the disease, the patient was discharged in a satisfactory condition for further observation by the local pediatrician.

Conclusion. This clinical case demonstrates the relevance of the measles problem at the present stage. Practicing doctors are required to be alert to the possibility of the implementation of neurological complications of measles.

Keywords: infectious diseases, pediatrics, measles, meningitis, inflammation, neurology, complications of measles

For citation: Karpovich G. S., Kuimova I. V., Andreev S. S. Neurological complications of measles: a case of measles meningitis. *Lechaschi Vrach.* 2026; 4 (29): 75-79. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.010>

Conflict of interests. Not declared.

Корь традиционно рассматривается как тяжелая вирусная инфекция. Активная работа по борьбе с ней, включающая внедрение плановой вакцинации, позволила предотвратить, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), порядка 60 млн случаев смерти за период с 2000 по 2023 год [1]. Учитывая общемировую тенденцию, проявляющуюся значимым снижением охвата плановой иммунизацией против кори, данная инфекция не теряет своей актуальности [2].

В эпидемиологическом неблагополучии по кори весомую роль сыграла в том числе пандемия COVID-19.

Клиническое течение кори в современных условиях не претерпело значимого изменения. Корь сохранила характерные клинические симптомы, стадийность инфекционного процесса [3]. Для кори типично традиционное сочетание выраженного интоксикационного и катарального синдрома с классической экзантемой, отличающейся этапностью высыпаний.

В условиях возвращения кори как значимой нозологической единицы существенные опасения вызывают связанные с ней осложнения, отличающиеся высокой тяжестью и ургентностью. Несмотря на наличие безопасной и эффективной плановой профилактики, корь продолжает оставаться причиной летальных исходов у детей и подростков, особенно с отягощенным коморбидным фоном, а также тяжелых осложнений со стороны респираторного тракта, центральной нервной системы (ЦНС), желудочно-

кишечного тракта и других органов и систем [4].

Поражения ЦНС при кори, равно как и при прочих инфекционных патологиях, заслуживают отдельного внимания. Риск летального исхода в остром периоде, а также высокая вероятность формирования стойкого неврологического дефицита в исходе заболевания, при реализации неврологических осложнений, позволяют рассматривать поражения ЦНС как важную проблему современного здравоохранения. Отсутствие эффективной специфической терапии кори также существенно осложняет лечение ее неврологических осложнений [5].

К наиболее частым неврологическим осложнениям кори относятся: коревой менингит, коревой энцефалит, острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ), подострый склерозирующий панэнцефалит (ПСПЭ) [6]. Коревые менингиты и энцефалиты наиболее часто реализуются в остром периоде кори, в связи с чем в качестве ведущего звена патогенеза этих состояний принято рассматривать прямое действие вируса кори и индуцируемого им воспаления. Однако патогенез поражения нервной системы в остром периоде кори до настоящего времени изучен недостаточно. У нейрональных клеток не зафиксировано наличия рецептора CD150, через который реализуется патологический процесс при кори на периферии [7]. Отсутствие специфического рецептора для проникновения вируса в ЦНС позволило высказать предположение о возможном проникновении вируса через эндотелиальные клетки либо через инфицированные моноциты [8]. Остается также открытым вопрос о возможности трансформации коревого менингита в менингоэнцефалит [9]. Существенную роль в реализации острых неврологических осложнений кори принято отводить реакциям воспаления в ЦНС, индуцируемых вирусом кори [10]. Учитывая данный факт, в последнее время большую роль в лечении острых неврологических осложнений кори отводят современной противовоспалительной терапии, в частности системным глюкокортикостероидам [11].

Вторая группа неврологических осложнений — ОРЭМ и ПСПЭ, как правило, дебютирует ближе к фазе разре-

шения инфекции или через несколько дней либо месяцев после выздоровления [12]. Следовательно, указанные осложнения принято рассматривать в рамках постинфекционных. Как при любых постинфекционных осложнениях, ведущую роль в патогенезе указанных состояний принято отводить иммунопатологическим реакциям, индуцируемым перенесенным инфекционным процессом, в частности корью [13].

Таким образом, корь для ОРЭМ и ПСПЭ является своего рода триггерным фактором, реализующим определенную генетически обусловленную иммунопатологическую реакцию и запускающим процесс поражения ЦНС. В рамках аналогии рационально рассматривать манифестацию гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, для которого традиционным схожим триггером является инфекция, вызванная вирусом Эпштейна — Барр [14].

Таким образом, неврологические осложнения кори могут манифестировать на любом этапе заболевания. Приводим клиническое наблюдение реализации острого неврологического осложнения кори — коревого менингита — у пациента 12 лет.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик С., 12 лет. Заболел 05.02.2024 г., остро, с повышением температуры до 38,5 °С. Лихорадка сохранялась в динамике, к врачам не обращались, использовали симптоматическое лечение. К 07.02.2024 г. температура тела повысилась до 39,9 °С на фоне катарального синдрома в виде кашля, насморка, конъюнктивита. Отмечалось появление пятнисто-папулезных высыпаний на щеках, к 10.02.2024 г. отмечалось этапное распространение сыпи по всему телу, сохранение стойкой лихорадочной реакции до 39,5 °С, была вызвана бригада скорой медицинской помощи, пациент доставлен в профильный стационар ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 3».

Эпидемиологический анамнез. Контакт с инфекционным больным отрицают. За пределы Новосибирской области не выезжал. От кори не привит, равно как и от остальных инфекционных заболеваний в связи с личными убеждениями законных представителей.

Анамнез жизни. Перенесенные заболевания — ветряная оспа. Хронических патологий не имеет. Травм, операций не переносил. Аллергический анамнез не отягощен. Наследственные и семейные патологии отрицают.

Объективный статус на момент поступления. Состояние средней степени тяжести. Сознание ясное, активность снижена. На лице, теле, конечностях обильная пятнисто-папулезная сыпь. Склеры инъекцированы, не обильное серозное отделяемое. В зеве — яркая гиперемия, гипертрофия небных миндалин 2-й степени. На внутренней поверхности щек — белесоватые налеты, соответствующие пятнам Бельского — Филатова — Коплика. Отмечаются яркие катаральные проявления с выраженным экссудативным компонентом — ринорея, частый продуктивный кашель.

Аускультативно дыхание в легких жесткое, хрипы не выслушиваются. Одышки нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, патологических шумов нет. Границы сердца в пределах возрастной нормы. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Дизурических явлений не отмечалось, диурез адекватный. Менингеальные симптомы отрицательные, очаговой симптоматики нет. Неврологический статус соответствует возрасту.

Учитывая данные анамнеза, типичную клиническую картину заболевания, пациенту был выставлен предварительный диагноз: «B05.9. Корь, типичная форма, средней степени тяжести». Для дальнейшего лечения мальчик был госпитализирован в стационар, назначена соответствующая симптоматическая и инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами с целью дезинтоксикации. Впоследствии предварительный диагноз был подтвержден этиологически путем выявления раннего серологического маркера к вирусу кори: иммуноферментный анализ (ИФА) крови на антитела к вирусу кори от 12.08.2024 г. — IgM обнаружены.

На фоне проводимой комплексной терапии к 13.02.2024 г. отмечалась стойкая положительная динамика, нормализация температуры тела, регрессия катарального синдрома. Сыпь также демонстрировала закономерную динамику в виде формирования гиперпигментации. Однако

Таблица. Данные параклинических показателей пациента С. [таблица составлена авторами] / Paraclinical parameters of patient S. [table compiled by the authors]

Общий анализ крови			
Параметр	10.02.2024	17.02.2024	23.02.2025
Er, × 10 ¹²	4,6	4,7	4,5
Hb, г/л	126	134	130
Ht, %	39	41	38
WBC, 10 ⁹	3,2	6,1	7,2
Нейтрофилы (с), %	67	43	35
Нейтрофилы (п), %	0	1	1
Лимфоциты, %	30	39	64
Tr, 10 ⁹	156	329	286
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	5	32	18
Общий анализ мочи			
Параметр	12.02.2024	18.02.2024	23.02.2024
Белок, г/л	0.02	Отр.	Отр.
Лейкоциты, кл	1-2	1-2	1-2
Er, кл	Отр.	Отр.	Отр.
Ацетон	+++	Отр.	Отр.
Удельный вес	1025	1015	1025
Биохимическое исследование крови			
Параметр	10.02.2024	17.02.2024	23.02.2024
Аланинаминотрансфераза, Ме/л	19,5	12,4	-
Аспаратаминотрансфераза, Ме/л	45,1	35,6	-
Креатинин, мкмоль/л	58,2	-	-
Мочевина, моль/л	5,1	-	-
С-реактивный белок, мг/л	5,2	2	Менее 2
Исследование ликвора			
Параметр	14.02.2024	24.02.2024	
Прозрачность	Неполная	Полная	
Цвет	Бесцветный	Бесцветный	
Цитоз, кл. в мкл	165	10	
Полинуклеары, %	22	10	
Мононуклеары, %	78	90	
Белок, г/л	0,64	0,56	
Хлориды, моль/л	110	114	
Глюкоза, моль/л	3,2	3,1	
Лактат, моль/л	2,0	1,5	

к 14.02.2024 г. наметилась отрицательная динамика по клиническому состоянию. Регистрировалось возобновление лихорадочной реакции до пиретических значений (39,4 °С), пациент начал предъявлять жалобы на головную боль, отмечалось развитие менингеальной симптоматики: ригидность затылочных мышц до 2,5 см, положительные симптомы Брудзинского (верхний, средний, нижний), Кернига.

Учитывая появление неврологической симптоматики на фоне кори,

пациенту была проведена процедура нейровизуализации – магнитно-спи-ральная компьютерная томография головного мозга. По результатам исследования – видимых очаговых изменений головного мозга не выявлено. По показаниям с диагностической целью пациенту выполнена люмбальная пункция. Выявлен цитоз – 165 клеток лимфоцитарного характера (нейтро-филы – 22%; лифоциты – 78%). Таким образом, после проведения комплекса диагностических мероприятий у паци-

ента было верифицировано течение коревого менингита.

Учитывая патогенез данного ослож-нения, пациенту с противовоспали-тельной целью назначена терапия системными глюкокортикостероида-ми в стандартной иммуносупрессивной дозировке (2 мг/кг по преднизолону) коротким курсом. Препаратом выбора явился дексаметазон. На фоне прово-димой терапии к 17.02.2024 г. отмечалась выраженная положительная динамика в виде стойкой нормализации темпера-туры тела, полной регрессии невроло-гической симптоматики. 24.02.2025 г. пациенту выполнили повторную люм-бальную пункцию, ликвор санирован (цитоз 10 клеток). 25.02.2024 г. пациент в удовлетворительном состоянии был выписан под дальнейшее наблюдение участкового педиатра.

Заключительный диагноз: «B05.1. Корь, осложненная менингитом (ИФА крови на антитела к вирусу кори от 12.08.2025 г. – IgM обнаружены), типичная форма, средней степени тяжести». Данные и динамика пара-клинических показателей пациента С. приведены в таблице.

Таким образом, пациент С. демон-стрировал типичный портрет совре-менного больного корью. Он не был вакцинирован против кори при отсут-ствии медицинских противопоказа-ний. Учитывая большое количество социальных взаимодействий, именно старший возраст составляет основ-ную группу риска реализации кори в период эпидемического неблагопо-лучия. Клинические проявления кори характеризуются традиционными признаками – выраженным инток-сикационным синдромом в сочетании с яркими экссудативными катараль-ными явлениями и типичной энан-темой и экзантемой с характерной этапностью высыпания. Реализация неврологического осложнения в виде коревого менингита была зафикси-рована фактически в развернутом периоде кори, что говорит о его пря-мой связи с этиологическим агентом. Несмотря на потенциально возмож-ную тяжесть течения, в нашем наблю-дении продемонстрировано благопри-ятное течение раннего неврологиче-ского осложнения кори. Не исключе-но, что существенный вклад в благо-приятный исход заболевания внесло

раннее и эффективное назначение противовоспалительной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный клинический случай демонстрирует актуальность проблемы кори на современном этапе. От практикующих врачей требуется настороженность в рамках возможности реализации неврологических осложнений кори. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи — Карпович Г. С.
Концепция и дизайн исследования — Карпович Г. С., Куимова И. В.

Написание текста — Карпович Г. С., Андреев С. С.

Сбор и обработка материала — Карпович Г. С., Андреев С. С.

Обзор литературы — Андреев С. С.

Анализ материала — Карпович Г. С., Андреев С. С.

Редактирование — Куимова И. В.

Утверждение окончательного варианта статьи — Карпович Г. С.

Contribution of authors:

Concept of the article — Karpovich G. S.

Study concept and design — Karpovich G. S., Kuimova I. V.

Text development — Karpovich G. S., Andreev S. S.

Collection and processing of material — Karpovich G. S., Andreev S. S.

Literature review — Andreev S. S.

Material analysis — Karpovich G. S., Andreev S. S.

Editing — Kuimova I. V.

Approval of the final version of the article — Karpovich G. S.

Литература/References

- Minta A. A., Ferrari M., Antoni S., et al. Progress toward measles elimination — worldwide, 2000–2023. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2024; 73: 1036–1042. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7345a4>.
- Hübschen J. M., Gouandjika-Vasilache I., Dina J. Measles. *Lancet.* 2022; 399 (10325): 678–690. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02004-3.
- Moss W. J. Measles. *Lancet.* 2017; 390 (10111): 2490–2502. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31463-0.
- Тимченко В. Н., Каплина Т. А., Леоничева О. А. и др. Актуальные проблемы коревой инфекции. *Педиатр.* 2017; 1 (8): 120–129. Timchenko V. N., Kaplina T. A., Leonicheva O. A., et al. Current Issues of Measles Infection. *Pediatr.* 2017; 1(8): 120–129. (In Russ.)

- Fisher D. L., Defres S., Solomon T. Measles-induced encephalitis. *QJM.* 2015; 108 (3): 177–182. DOI: 10.1093/qjmed/hcu113.
- Patterson M. C. Neurological Complications of Measles (Rubeola). *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020; 20 (2): 2. DOI: 10.1007/s11910-020-1023-y.
- Reuter D., Schneider-Schaulies J. Measles virus infection of the CNS: human disease, animal models, and approaches to therapy. *Med. Microbiol. Immunol.* 2010; 199: 261–271.
- Lebon P., Gelot A., Zhang S. Y., Casanova J. L., Hauw J. J. Measles Sclerosing Subacute PanEncephalitis (SSPE), an intriguing and ever-present disease: Data, assumptions and new perspectives. *Rev Neurol (Paris).* 2021; 177 (9): 1059–1068. DOI: 10.1016/j.neurol.2021.02.387.
- Crecelius E. M., Burnett M. W. Measles (Rubeola): An Update. *J Spec Oper Med.* 2020; 20 (2): 136–138. DOI: 10.55460/3NFC-341T. PMID: 32573751.
- Ferren M., Horvat B., Mathieu C. Measles Encephalitis: Towards New Therapeutics. *Viruses.* 2019; 11 (11): 1017. DOI 10.3390/v11111017.
- Hodzie E., Hasbun R., Granillo A., Tröschner A. R., Wagner H., von Oertzen T. J., Wagner J. N. Steroids for the treatment of viral encephalitis: a systematic literature review and meta-analysis. *J Neurol.* 2023; 270 (7): 3603–3615. DOI: 10.1007/s00415-023-11715-0.
- Nardone R., Golaszewski S., Trinka E., et al. Acute disseminated encephalomyelitis preceding measles exanthema. *J. Child. Neurol.* 2011; 26: 1590–1592. PMID: 21771949.
- Rocke Z., Belyayeva M. Subacute Sclerosing Panencephalitis. 2023 May 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
- Griffin G., Shenoi S., Hughes G. C. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An update on pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020; 34 (4): 101515. DOI: 10.1016/j.berh.2020.101515.

Сведения об авторах:

Карпович Глеб Сергеевич, к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; инфекционист, заведующий детским инфекционным отделением № 1,

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Детская городская клиническая больница № 3», Россия, 630040, Новосибирск, ул. Охотская, 81; karpovich.gleb@yandex.ru
Куимова Ирина Валентиновна, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; kuimova_ira@mail.ru
Андреев Семен Сергеевич, ординатор кафедры педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; andreev_nsm@vk.com

Information about the authors:

Gleb S. Karpovich, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; Infectious Disease Specialist, Head of Pediatric Infectious Diseases Department No. 1, State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region Children's City Clinical Hospital No. 3, 81 Okhotskaya str., Novosibirsk, 630040, Russia; karpovich.gleb@yandex.ru

Irina V. Kuimova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; kuimova_ira@mail.ru
Semen S. Andreev, Resident of the Department of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; andreev_nsm@vk.com

Поступила/Received 30.09.2025

Поступила после рецензирования/Revised 06.10.2025

Принята в печать/Accepted 10.10.2025

Рекомбинантный фактор некроза опухолей — тимозин- α 1 в сочетании с полихимиотерапией у больного раком поджелудочной железы (наблюдение из практики)

А. М. Бен Аммар¹ ✉

В. Т. Заркуа²

С. В. Умарова³

Е. Э. Спирочкина⁴

¹ ОнкоКейр Клиник 308, Москва, Россия, amirbenammar94095@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9239-2539>, SPIN: 4553-4484, Researcher ID (WOS): NFS – 7043-2025

² ОнкоКейр Клиник 308, Москва, Россия, miro.zarkua@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7973-5231>, SPIN 9383-8150, Researcher ID (WOS): NFS – 4512-2025

³ ОнкоКейр Клиник 308, Москва, Россия, doconcocareclinic@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-8891-9663>

⁴ ОнкоКейр Клиник 308, Москва, Россия, alena.dudka2016@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-1442-5855>

Резюме

Введение. Несмотря на достижения последних лет, результаты лечения рака поджелудочной железы остаются достаточно скромными. Поиск путей преодоления иммунной резистентности рака поджелудочной железы и необходимость оптимизации стратегий лечения привлекают внимание к возможному сочетанному использованию полихимиотерапии и препарата цитокиногенетической терапии — фактора некроза опухолей — тимозина- α 1 рекомбинантного.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность терапии препаратом фактора некроза опухолей — тимозином- α 1 рекомбинантным у больного раком поджелудочной железы на фоне полихимиотерапии.

Материалы и методы. Пациент И., 52 года, обратился в клинику в августе 2025 года по поводу рака поджелудочной железы, cT4N1M0, III стадия, чрескожная биопсия опухоли поджелудочной железы (05.08.2025). Диагноз заболевания был подтвержден гистологически, выявлена протоковая аденокарцинома, G3. По данным иммуногистохимического исследования от 15.08.2025: BRCA1 wt, BRCA2 wt, PALB2 wt. Решением онкологического консилиума пациенту были назначены курсы полихимиотерапии по схеме FOLFIRINOX. Желая снизить вероятность возникновения и уменьшить выраженность нежелательных побочных эффектов, связанных с проведением полихимиотерапии, пациент обратился в клинику для одновременного проведения цитокиногенетической терапии. Контроль за состоянием пациента осуществлялся с учетом статуса Карновского, определения уровня раково-эмбрионального антигена, CA19-9, фактора некроза опухоли альфа. Для оценки ответа опухоли на проводимое лечение по критериям RECIST 1.1 использовалась компьютерная томография с внутривенным контрастированием.

Результаты. Пациенту был назначен препарат цитокиногенетической терапии — фактор некроза опухолей — тимозин- α 1 рекомбинантный по схеме, разработанной в клинике. На фоне проведения сочетанной терапии пациент отметил постепенное улучшение общего самочувствия, уменьшение степени выраженности болевого синдрома, смог не только выполнять основную работу по дому, но и частично вернуться к своей профессиональной деятельности. Токсичность лечения, связанная с применением полихимиотерапии, не превышала 1-2 степени по CTCAE 5.0 (тошнота и лейкопения 1-2 степени). Дополнительных побочных эффектов, связанных с использованием препарата фактора некроза опухолей — тимозина- α 1 рекомбинантного, не отмечалось. При оценке опухолевого процесса по критериям RECIST 1.1 после 5 курсов цитокиногенетической терапии и 9 курсов полихимиотерапии достигнут частичный ответ, отмечено уменьшение таргетных очагов на 36,9% от исходного. В настоящее время пациент продолжает получать сочетанную терапию препаратом фактора некроза опухолей — тимозином- α 1 рекомбинантным и полихимиотерапию. Продолжительность жизни пациента от момента установления диагноза заболевания составляет 7+ месяцев.

Заключение. Необходимо проведение дальнейших клинических исследований для определения роли сочетанной терапии препаратом фактора некроза опухолей — тимозином- α 1 рекомбинантным и полихимиотерапии у больных раком поджелудочной железы.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, цитокиногенетическая терапия, полихимиотерапия, рекомбинантный фактор некроза опухолей — тимозин- α 1, иммунотерапия

Для цитирования: Бен Аммар А. М., Заркуа В. Т., Умарова С. В., Спирочкина Е. Э. Рекомбинантный фактор некроза опухоли — тимозин- $\alpha 1$ в сочетании с полихимиотерапией у больного раком поджелудочной железы (наблюдение из практики). Лечащий Врач. 2026; 4 (29): 80–85. <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.011>

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

Recombinant tumor necrosis factor-thymosin- $\alpha 1$ in combination with polychemotherapy in a patient with pancreatic cancer (case report)

Amir M. Ben Ammar¹ ✉

Vladimir T. Zarkua²

Safiia V. Umarova³

Elena E. Spirochkina⁴

¹ OncoCare Clinic 308, Moscow, Russia, amirbenammar94095@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9239-2539>, SPIN: 4553-4484, Researcher ID (WOS): NFS – 7043-2025

² OncoCare Clinic 308, Moscow, Russia, miro.zarkua@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7973-5231>, SPIN 9383-8150, Researcher ID (WOS): NFS – 4512-2025

³ OncoCare Clinic 308, Moscow, Russia, doconcocareclinic@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-8891-9663>

⁴ OncoCare Clinic 308, Moscow, Russia, alena.dudka2016@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-1442-5855>

Abstract

Background. Despite advances in recent years, treatment outcomes for pancreatic cancer remain modest. The search for ways to overcome the immune resistance of pancreatic cancer and the need to optimize treatment strategies have drawn attention to the potential combined use of chemotherapy and the cytokine gene therapy drug tumor necrosis factor-thymosin- $\alpha 1$ recombinant.

Objective. To evaluate the efficacy and safety of therapy with tumor necrosis factor-thymosin- $\alpha 1$ recombinant in a patient with pancreatic cancer undergoing chemotherapy.

Material and methods. Patient I., 52, presented to the clinic in August 2025 for stage III cT4N1M0 pancreatic cancer. A percutaneous biopsy of the pancreatic tumor was performed (August 5, 2025). The diagnosis was confirmed histologically, revealing ductal adenocarcinoma, G3. According to the immunohistochemistry study of August 15, 2025: *BRCA1* wt, *BRCA2* wt, *PALB2* wt. The oncology board prescribed courses of chemotherapy with the FOLFIRINOX regimen. To reduce the likelihood and severity of undesirable side effects associated with chemotherapy, the patient sought simultaneous cytokine gene therapy. The patient's condition was monitored using the Karnofsky status, CEA, CA19-9, and tumor necrosis factor-alpha levels. Computed tomography with intravenous contrast was used to assess the tumor response to treatment according to RECIST 1.1 criteria.

Results. The patient was prescribed cytokine gene therapy with tumor necrosis factor-thymosin- $\alpha 1$ recombinant (rTNF- $\alpha 1$) according to the regimen developed at the clinic. During combination therapy, the patient noted a gradual improvement in his overall well-being, a decrease in pain severity, and was able to not only perform feasible housework but also partially return to his professional activities. Treatment toxicity associated with the use of chemotherapy did not exceed grades 1-2 according to CTCAE 5.0 (nausea and grade 1-2 leukopenia). No additional side effects associated with the use of rTNF- $\alpha 1$ were noted. When assessing the tumor process according to RECIST 1.1 criteria, after 5 courses of cytokine gene therapy and 9 courses of chemotherapy, a partial response was achieved, a decrease in target lesions by 36,9% from the initial level was noted. The patient currently continues to receive combination therapy with rTNF- $\alpha 1$ and chemotherapy. The patient's survival from diagnosis is 7+ months.

Conclusion. Further clinical studies are needed to determine the role of combination therapy with tumor necrosis factor-thymosin- $\alpha 1$ recombinant and chemotherapy in patients with pancreatic cancer.

Keywords: pancreatic cancer, cytokine gene therapy, polychemotherapy, recombinant tumor necrosis factor-thymosin- $\alpha 1$, immunotherapy

For citation: Ben Ammar A. M., Zarkua V. T., Umarova S. V., Spirochkina E. E. ecombinant tumor necrosis factor-thymosin- $\alpha 1$ in combination with polychemotherapy in a patient with pancreatic cancer (case report). Lechaschi Vrach. 2026; 4 (29): 80–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.011>

Conflict of interests. Not declared.

Лечение рака поджелудочной железы (РПЖ) по-прежнему остается сложнейшей проблемой клинической онкологии. Показатели заболеваемости и смертности от РПЖ продолжают возрастать, что особенно заметно на фоне снижения смертности от других распространенных видов злокачественных новообразований (ЗНО) [1]. Хирургическая резекция в сочетании с системной противоопухолевой терапией остается основным подходом, позволяющим надеяться на благоприятный исход заболевания [2]. Но только 15-20% больных возможно выполнить оперативное вмешательство на момент постановки диагноза РПЖ. Результаты прове-

дения системной противоопухолевой лекарственной терапии также остаются достаточно скромными. Несмотря на улучшение показателей пятилетней общей выживаемости с 4% в 1990-х до 13% в 2020-х годах, это увеличение частично объясняется улучшением выявления нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы (ПЖ), имеющих менее агрессивное течение [3]. Общая выживаемость (ОВ) пациентов в случаях проведения неoadьювантной полихимиотерапии (ПХТ) с последующей резекцией опухоли достигает 14 месяцев [4] и более, но при отсутствии хирургического вмешательства ОВ не превышает 10 месяцев. Роль иммунотерапии при РПЖ остается областью

активных исследований. Хотя ингибиторы контрольных точек (ИКТ) позволили добиться значительных успехов в лечении других ЗНО, их эффективность при РПЖ ограничена, главным образом из-за иммуносупрессивного микроокружения опухоли и ее способности избегать иммунного ответа путем регуляции каскада интерферонов [5]. В большинстве представленных исследований объективные показатели ответа на иммунотерапию были ниже 20% [6]. Эти данные свидетельствуют о трудностях в преодолении иммунной резистентности РПЖ и необходимости оптимизации стратегий лечения. Одним из возможных подходов является использование препаратов цитокиногенетической терапии (ЦГТ), способствующих переводу «холодных» опухолей в «горячие» и потенцирующих эффективность цитостатиков и ИКТ.

Целью настоящего исследования было оценить эффективность и безопасность терапии препаратом фактора некроза опухолей альфа — тимозином- $\alpha 1$ рекомбинантным (рФНТ- $\alpha 1$) у больного РПЖ на фоне ПХТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациент И., 52-х лет, обратился в клинику в августе 2025 года по поводу РПЖ, сT4N1M0, III стадия, чрескожная биопсия опухоли ПЖ (05.08.2025 г.). Болен с июня 2025 года, когда впервые появились тянущие боли в эпигастральной области, беспокоящие независимо от приема пищи и постепенно нарастающие по интенсивности. В июле 2025 года обратился к терапевту в поликлинику по месту жительства, выполнена фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) 15.07.2025 г.: неэрозивный рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии, эндоскопические признаки неатрофического гастрита, тест на *Helicobacter pylori* отрицательный. Проведена колоноскопия 18.07.2025: эндоскопические признаки воспаления слизистой оболочки терминальных отделов подвздошной кишки, сигмоидит.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП) выявлена опухоль тела ПЖ.

22.07.2025 г. проведена компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости (КТ ОГК и ОБП) с внутривенным контрастированием. Заключение: «Признаков органической патологии ОГК не выявлено. КТ-признаки образования тела ПЖ с инвазией в верхнюю брыжеечную артерию (ВБА) и вену (ВБВ), воротную вену, селезеночную вену, малый сальник, нельзя исключить распространения на малую кривизну желудка, гиподенсный очаг в С2 правой доли печени — гемангиома?».

26.07.2025 г. выполнена МРТ ОБП с контрастированием, выявлено образование ПЖ с распространением за пределы органа, признаками вовлечения стенки желудка по малой кривизне, охватывающее чревный ствол. Селезеночная и воротная вены частично прослеживаются в структуре опухоли. Нельзя исключить подрастания к капсуле левой доли печени. Определяются увеличенные, структурно измененные парапанкреатические и парагастральные лимфоузлы. Умеренная спленомегалия, очаговое образование правой доли печени: по характеру сигналов, вероятно, гемангиома.

05.08.2025 г. выполнена чрескожная биопсия опухоли ПЖ, гистологически — протоковая аденокарцинома, G3. По данным иммуногистохимического исследования от 15.08.2025 г.: *BRCA1* wt, *BRCA2* wt, *PALB2* wt.

Решением онкологического консилиума, проведенного по месту жительства пациента, назначены курсы ПХТ по схеме FOLFIRINOX. Желая уменьшить выраженность побочных эффектов, связанных с проведением ПХТ, пациент обратился в клинику для получения одновременно с ПХТ препаратов ЦГТ. Оценка состояния больного в процессе лечения осуществлялась с учетом показателя Карновского, определения уровня опухолевых маркеров раково-эмбрионального антигена (РЭА), СА19-9, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) методом иммуноферментного анализа. Для суждения о степени распространенности опухолевого процесса применялась КТ с внутривенным контрастированием.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При обращении в клинику пациент жаловался на боли в эпигастральной области, соответствующие по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) 4-5 баллам, а также на слабость, снижение аппетита, потерю веса. При осмотре статус Карновского 76%, зарегистрировано значительное повышение уровней РЭА и СА19-9 (табл.).

По данным КТ с внутривенным контрастированием от 22.07.2025 г. в теле ПЖ определяется неоднородное гиповаскулярное образование с участками кистозной плотности и нечеткими контурами размером 60,5 × 48,4 мм. Инвазия ВБА, воротной вены в области конfluence, верхнего отдела ВБВ, селезеночной вены (полностью не прослеживается, венозный отток от селезенки происходит через коллатерали), образование интимно прилежит к телу желудка по малой кривизне, распространяется в зону малого сальника. Увеличены парапанкреатические и парагастральные лимфоузлы, размером до 11 мм по короткой оси (рис. 1). Селезенка увеличена до 12,2 × 15,7 см, структура не изменена, селезеночная вена не расширена.

Решением врачебного консилиума с 16.08.2025 г. пациенту назначен препарат ЦГТ рФНТ- $\alpha 1$ по схеме, разработанной в клинике. До начала проведения терапии пациент подписал информированное согласие. План лечения одобрен на заседании независимого этического комитета ООО «ОнкоКейр клиник 308» (протокол от 16.08.2025 г.).

Пациент начал получать препараты ЦГТ с 16.08.2025 г., через неделю в стационаре по месту жительства ему был проведен курс ПХТ по схеме FOLFIRINOX. Лечение перенес удовлетворительно, тяжелых нежелательных явлений, связанных с введением цитостатиков, не наблюдалось. Последующие курсы лечения также не сопровождалось развитием выраженных побочных эффектов ПХТ, имевшая место токсичность лечения соответствовала 1-2 степени по СТСАЕ 5.0 (тошнота и лейкопения 1-2 степени). После третьего курса ЦГТ пациент отметил улучшение самочувствия и значительное уменьшение степени выраженности болевого синдрома до трех баллов

Таблица. Изменение показателей пациента на разных этапах сочетанной терапии [таблица составлена авторами] / Changes in patient indicators at various stages of combination therapy [table compiled by the authors]

Дата	Статус Карновского, %	РЭА, нг/мл	СА19-9, Ед/мл	ФНО- α , пг/мл	СНД, мм	Номер курса
22.07.2025	76	51,9	4951	< 1	60,5	До начала ЦГТ и ПХТ
15.11.2025	87	37	1236	10	44,8	3 курса ЦГТ и 5 курсов ПХТ
02.02.2026	93	15	320	15	38,2	5 курсов ЦГТ и 9 курсов ПХТ

Примечание. СНД — сумма наибольших/наименьших диаметров.

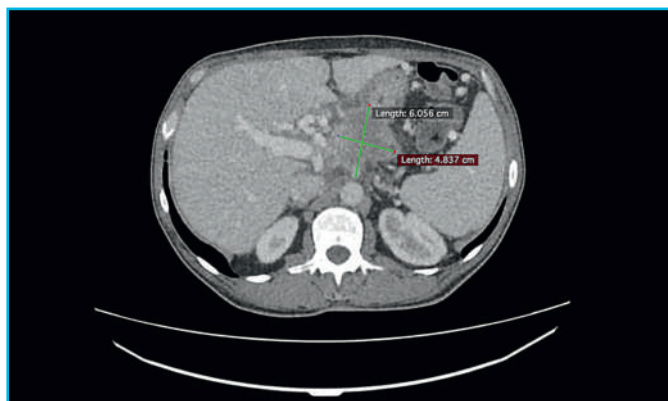


Рис. 1. КТ с внутривенным контрастированием от 22.07.2025 г. В теле ПЖ определяется неоднородное гиповаскулярное образование с участками кистозной плотности, с нечеткими контурами, размером 60,5 × 48,4 мм [предоставлено авторами] / CT with intravenous contrast, dated 22 July 2025, illustrates heterogenous hypovascular cystic mass in the body of the pancreas, with irregular borders, measuring 60,5 × 48,4 mm [provided by the authors]

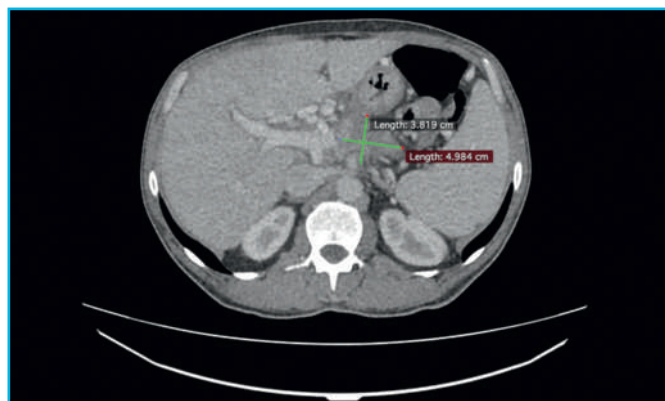


Рис. 2. КТ с внутривенным контрастированием от 02.02.2026 г. В теле ПЖ сохраняется неоднородное гиповаскулярное образование с участками кистозной плотности, с нечеткими контурами, размером 38,2 × 49,8 мм [предоставлено авторами] / CT with intravenous contrast, dated 02 February 2026. The heterogenous hypovascular cystic mass, with irregular borders, measuring 38,2 × 49,8 mm, persists in the body of the pancreas [provided by the authors]

по шкале ВАШ. После пятого курса ЦГТ пациент сообщил об увеличении физической активности, смог не только выполнять привычную работу по дому, но и частично продолжить свою профессиональную деятельность (преподавание иностранного языка в вузе). Дополнительной токсичности, связанной с использованием рФНТ-α1, не наблюдалось.

По данным КТ после третьего курса ЦГТ в сочетании с ПХТ была отмечена стабилизация опухолевого процесса на фоне снижения уровня опухолевых маркеров и повышения уровня ФНО-α. Очередное обследование после пяти курсов ЦГТ и девяти курсов ПХТ показало увеличение статуса Карновского и дальнейшее снижение уровня опухолевых маркеров. По данным КТ с внутривенным контрастированием от 02.02.2026 г., печень не увеличена, сохраняется гиподенсный очаг прежних размеров в С2-сегменте ее правой доли, вероятно, гемангиома. В теле ПЖ сохраняется неоднородное гиповаскулярное образование с участками кистозной плотности, нечеткими контурами, размером 38,2 × 49,8 мм, вирсунгов проток не дифференцируется. Сохраняется инвазия ВБА, воротной вены (в области конfluence не прослеживается), ВБВ, селезеночной вены (полностью не прослеживается, венозный отток от селезенки — через коллатерали), образование подрастает к стенке желудка в области малой кривизны, распространяется в зону малого сальника. Селезенка увеличена, паренхима не изменена. Отмечается уменьшение размеров парапанкреатических и парагастральных лимфатических узлов по короткой оси до 7 мм (рис. 2). При оценке опухолевого процесса по критериям RECIST 1.1 получен частичный ответ, отмечено уменьшение таргетных очагов на 36,9% от исходного.

В настоящее время пациент продолжает получать комбинированную терапию препаратом рФНТ-α1 и ПХТ. Продолжительность жизни пациента от момента установления диагноза заболевания составляет 7+ месяцев.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном наблюдении, в отличие от наших предыдущих сообщений [7], была использована терапия только одним

препаратом ЦГТ — рФНТ-α1. Несмотря на то, что интерферон гамма и рФНТ-α1 достаточно хорошо переносятся пациентами в сочетании с ПХТ, учитывая многокомпонентность схемы лечения FOLFIRINOX, для исключения риска последствий полипрагмазии мы ограничились у этого пациента применением только рФНТ-α1.

Обоснованием возможности использования рФНТ-α1 в монорежиме могут служить следующие факты: рФНТ-α1 — препарат, состоящий из двух компонентов, один из них — тимозин альфа-1 (Tα-1) — модификатор биологического ответа, являющийся природным иммуномодулирующим агентом с плеiotропной активностью [8]. Tα-1 способствует созреванию дендритных клеток и презентации антигенов посредством стимуляции толл-подобных рецепторов — TLR9 и TLR2, ключевых связующих молекул врожденного и адаптивного иммунитета.

Tα-1 может обуславливать трансформацию ассоциированных с опухолью макрофагов из типа M2 в тип M1, участвуя в регуляции эффероцитоза макрофагов, тем самым уменьшая иммуносупрессию в опухолевом микроокружении и усиливая противоопухолевый эффект [9]. По данным Y. T. Wei, X.-R. Wang, C. Yan и соавт., комбинация Tα-1 с химиотерапией эпирубицином значительно подавляет рост опухоли в модели рака молочной железы *in vivo* за счет снижения уровня интерлейкина-10, продуцируемого макрофагами, увеличения количества и активации инфильтрирующих опухоль Т-лимфоцитов CD4+ и CD8+ [9].

Tα-1 оказывает выраженный пролиферативный эффект на активированные CD4+ Т-, В- и NK-клетки в микроокружении опухоли, но не повышает иммуногенность малигнизированных клеток [8]. Согласно результатам, полученным N. Nevo с соавт. (2022), введение Tα-1 экспериментальным животным (мыши C57BL, модель колоректального рака с перитонеальными метастазами), получавшим процедуру HIPEC, повышает их общую выживаемость ($p = 0,02$ с контролем) и усиливает эффект HIPEC за счет индукции противоопухолевого иммунного ответа Th1 в метастазах опухоли, о чем свидетельствует значительное увеличение

Th1-специфических маркеров ФНО- γ и T-bet, но не путем ингибирования пролиферации опухолевых клеток [10].

В целом ряде клинических исследований показана эффективность и безопасность комбинации Т α -1 с противоопухолевой лекарственной терапией. Так, в одной из работ рассматривалась возможность сочетания Т α -1 с леватинибом и синтилимабом при неоперабельной гепатоцеллюлярной карциноме. В экспериментальной группе, получавшей комбинированную терапию, ОВ и выживаемость без прогрессирования (ВБП) были статистически значимо выше ($p = 0,018$ и $p = 0,006$ соответственно), чем в контрольной группе (леватиниб + синтилимаб) [11]. Кроме того, добавление Т α -1 к лекарственной терапии способствовало увеличению частоты достижения объективного ответа на лечение ($p = 0,042$ с контролем) и лучшему контролю заболевания ($p = 0,073$ с контролем), но не сопровождалось повышением частоты нежелательных явлений любой степени тяжести.

Согласно исследованию R. Danielli и соавт. (2018), Т α -1 усиливает противоопухолевый эффект препаратов иммунотерапии у больных меланомой, что обеспечивает более долгосрочную выживаемость этих пациентов ($p = 0,006$) по сравнению с терапией только моноклональным антителом против CTLA4 [12]. Применение Т α -1 у больных немелкоклеточным раком легкого в качестве адъювантной иммуномодулирующей терапии в монорежиме и в сочетании с другими методами лечения продемонстрировало улучшение показателей пятилетней ОВ и ВБП по сравнению с контрольной группой [13]. Более того, по результатам многофакторного анализа, лечение Т α -1 было независимо связано с улучшением прогноза во всех подгруппах больных, кроме пациентов с плоскоклеточным раком и тех, кто получает таргетную терапию. Авторы отметили необходимость проводить терапию Т α -1 в течение длительного времени — более 24 месяцев. У больных колоректальным раком, перенесших радикальную операцию, использование Т α -1 в сочетании с ХЕЛОХ способствовало улучшению показателей иммунного ответа, снижению уровня сывороточных опухолевых маркеров и минимизации рецидивов заболевания [14].

Другой компонент рФНТ- α 1 — ФНО- α , плейотропный цитокин, играющий центральную роль в стимулировании врожденного и адаптивного иммунного ответа. Противоопухолевые механизмы ФНО- α разнообразны [15]: опосредование клеточного апоптоза, трансформация ассоциированных с опухолью макрофагов в тип М1, стимуляция миграции нейтрофилов и моноцитов к местам локализации опухоли, ингибирование дифференцировки моноцитов в иммуносупрессивные фенотипы, нарушение сосудистой сети опухоли. Однако экспрессия ФНО- α на низком уровне, также как и его чрезмерная экспрессия, могут быть проопухолевыми. Пониженный уровень ФНО- α мы нередко наблюдаем у больных различными солидными опухолями до начала ЦГТ. Препарат ФНО- α достаточно токсичен и не применяется в клинической практике. Напротив, препарат рФНТ- α 1, сохраняя иммуномодулирующие свойства Т α -1, но лишенный токсичности ФНО- α , может быть использован в терапии ЗНО [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном наблюдении показана эффективность сочетания препарата ЦГТ — рекомбинантного фактора некроза опухолей — тимозина- α 1 с ПХТ в лечении РПЖ. По-видимому, у отдельных пациентов подобная комбинация может быть рассмотрена в качестве дополнительного возможного варианта лечения с приемлемым профилем безопасности. Однако необходимо проведение дальнейших клинических

исследований для определения роли сочетанной терапии у больных РПЖ. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи — Бен Аммар А. М.

Концепция и дизайн исследования — Бен Аммар А. М.

Написание текста — Бен Аммар А. М., Заркуа В. Т.

Сбор и обработка материала — Заркуа В. Т.

Обзор литературы — Заркуа В. Т.

Анализ материала — Бен Аммар А. М., Спирочкина Е. Э.

Редактирование — Бен Аммар А. М., Заркуа В. Т., Умарова С. В.

Утверждение окончательного варианта статьи — Бен Аммар А. М.,

Заркуа В. Т., Умарова С. В., Спирочкина Е. Э.

Contribution of authors:

Concept of the article — Ben Ammar A. M.

Study concept and design — Ben Ammar A. M.

Text development — Ben Ammar A. M., Zarkua V. T.,

Collection and processing of material — Zarkua V. T.

Literature review — Zarkua V. T.

Material analysis — Ben Ammar A. M., Spirochkina E. E.

Editing — Ben Ammar A. M., Zarkua V. T., Umarova S. V.

Approval of the final version of the article — Ben Ammar A. M.,

Zarkua V. T., Umarova S. V., Spirochkina E. E.

Литература/References

1. Mannucci A., Goel A. Advances in pancreatic cancer early diagnosis, prevention, and treatment: The past, the present, and the future. *CA: A Cancer J for Clinicians*. 2026; 76 (Issue1): e70035. <https://doi.org/10.3322/caac.70035>.
2. Strobel O., Neoptolemos J., Jager D., et al. Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019; 16 (1): 11–26. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0112-1>.
3. Dasari A., Shen C., Halperin D., et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017; 3 (10): 1335–1342. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0589>.
4. Yamada D., Kobayashi S., Takahashi H., et al. Results of a randomized clinical study of gemcitabine plus nab-paclitaxel versus gemcitabine plus S-1 as neoadjuvant chemotherapy for resectable and borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma (RCT, CSO-HBP-015). *Ann Surg Oncol*. 2024; 31 (7): 4621–4633. <https://doi.org/10.1245/s10434-024-15199-8>.
5. Kim I. K., Diamond M. S., Yuan S., et al. Plasticity-induced repression of Irf6 underlies acquired resistance to cancer immunotherapy in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Commun*. 2024; 15 (1): 1532. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-46048-7>.
6. Wainberg Z. A., Hochster H. S., Kim E. J., et al. Open-label, phase I study of nivolumab combined with nab-paclitaxel plus gemcitabine in advanced pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2020; 26 (18): 4814–4822. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-0099>.
7. Илюшин А. Л., Бен Аммар А. М. Случай успешного лечения рака поджелудочной железы. *Российский онкологический журнал*. 2022; 27 (5): 243–250. <https://doi.org/10.17816/onco456482>.
8. Ilyushin A. L., Ben Ammar A. M. A case of successful treatment of pancreatic cancer. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal*. 2022; 27 (5): 243–250. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/onco456482>.
9. Solmonese L., Lofiego M. F., Fazio C., et al. The Immunomodulatory Activity of Thymosin Alpha 1 on Tumor Cell Lines and Distinct Immune Cell Subsets. *Onco Targets Ther*. 2025; 18: 995–1012. <https://doi.org/10.2147/OTT.S527785>.
10. Wei Y. T., Wang X.-R., Yan C., et al. Thymosin α -1 reverses M2 polarization of tumor-associated macrophages during efferocytosis. *Cancer Res*. 2022; 82 (10): 1991–2002. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-4260>.
11. Nevo N., Lee Goldstein A., Bar-David S., et al. Thymosin alpha 1 as an adjuvant to hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in an experimental model of peritoneal metastases from colonic carcinoma. *Int Immunopharmacol*. 2022; 111: 109166. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109166>.
12. Yao S., Huang Q., Zou Y., et al. The efficacy and safety of thymosin alpha-1 combined with lenvatinib plus sintilimab in unresectable hepatocellular

- carcinoma: a retrospective study. *Sci Rep.* 2025, 15: 13960. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-97160-7>.
12. Danielli R., Cisternino F., Giannarelli D., et al. Long-term follow up of metastatic melanoma patients treated with Thymosin alpha-1: Investigating immune checkpoints synergy. *Expert Opin Biol Ther.* 2018; 18 (sup. 1): 77-83. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018>.
 13. Guo C.-L., Mei J.-D., Jia Y.-L., et al. Impact of thymosin $\alpha 1$ as an immunomodulatory therapy on long-term survival of non-small cell lung cancer patients after R0 resection: a propensity score-matched analysis. *Chin Med J (Engl).* 2021; 134 (22): 2700-2709. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001819>.
 14. Sha L., Zhang H., Zhang X. Thymosin $\alpha 1$ combined with XELOX improves immune function and reduces serum tumor markers in colorectal cancer patients after radical surgery. *Open Life Sci.* 2024; 19 (1): 20220793. <https://doi.org/10.1515/biol-2022-0793>.
 15. Mercogliano M. F., Bruni S., Mauro F., et al. Harnessing Tumor Necrosis Factor Alpha to Achieve Effective Cancer Immunotherapy. *Cancers.* 2021; 13 (3): 564. <https://doi.org/10.3390/cancers13030564>.
 16. Илюшин А. Л., Красная Я. Л., Шабалкин П. И. Результаты открытого сравнительного исследования в параллельных группах по оценке эффективности и безопасности лекарственного препарата Рефнол® (фактор некроза опухолей – тимозин-1 альфа рекомбинантный) в лечении диссеминированного тройного негативного рака молочной железы. *Медицина.* 2019; 7(3): 138-149. <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2019-7-3-138-149>.
 Ilyushin A. L., Krasnaya Ya. L., Shabalkin P. I. The results of an open comparative study in parallel groups of the efficacy and safety of the Refnot® (tumor necrosis factor thymosin 1 alpha recombinant) drug in the treatment of disseminated triple negative breast cancer. *Meditina.* 2019, 7(3): 138-149. (In Russ.) <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2019-7-3-138-149>.
- Сведения об авторах:**
Бен Аммар Амир Мохамед, онколог, Общество с ограниченной ответственностью «ОнкоКейр Клиник 308», Россия, 125047, Москва, ул. Фадеева, 4; amirbenammar94095@gmail.com
Заркуа Владимир Тамазиевич, онколог, Общество с ограниченной ответственностью «ОнкоКейр Клиник 308», Россия, 125047, Москва, ул. Фадеева, 4; miro.zarkua@gmail.com
Умарова София Вакхаевна, онколог, Общество с ограниченной ответственностью «ОнкоКейр Клиник 308», Россия, 125047, Москва, ул. Фадеева, 4; doconcocareclinic@mail.ru
Спирочкина Елена Эдуардовна, онколог, Общество с ограниченной ответственностью «ОнкоКейр Клиник 308», Россия, 125047 Москва, ул. Фадеева, 4; alena.dudka2016@yandex.ru
- Information about the authors:**
Amir M. Ben Ammar, oncologist, OncoCare Clinic 308 Limited Liability Company, 4 Fadeeva str., Moscow, 125047, Russia; amirbenammar94095@gmail.com
Vladimir T. Zarkua, oncologist, OncoCare Clinic 308 Limited Liability Company, 4 Fadeeva str., Moscow, 125047, Russia; miro.zarkua@gmail.com
Sofia V. Umarova, oncologist, OncoCare Clinic 308 Limited Liability Company, 4 Fadeeva str., Moscow, 125047, Russia; doconcocareclinic@mail.ru
Elena E. Spirochkina, oncologist, OncoCare Clinic 308 Limited Liability Company, 4 Fadeeva str., Moscow, 125047, Russia; alena.dudka2016@yandex.ru
- Поступила/Received** 11.02.2026
Поступила после рецензирования/Revised 10.03.2026
Принята в печать/Accepted 17.03.2026

Моноклональное антитело к RANKL деносумаб в лечении остеопороза

О. М. Лесняк

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, Клиническая ревматологическая больница № 25 имени В. А. Насоновой, Санкт-Петербург, Россия, olga.m.lesnyak@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0143-0614>, SPIN: 6432-4188

Резюме

Введение. Остеопороз — метаболическое заболевание скелета, характерное для пациентов пожилого и старческого возраста, ассоциированное с повышенным риском переломов. В России остеопорозом страдают не менее 16 млн человек, к 2050 г. ежегодное количество случаев переломов проксимального отдела бедренной кости из-за остеопороза составит более 200 тыс. Медикаментозное лечение остеопороза направлено на увеличение прочности костей и снижение риска переломов.

Результаты. Обзор посвящен возможностям применения деносумаба — моноклонального антитела к RANKL — в лечении остеопороза. Эффективность деносумаба в лечении остеопороза была доказана в целом ряде исследований II и III фазы. Прием препарата сопровождался ранним, существенным и продолжительным нарастанием минеральной плотности костной ткани во всех отделах скелета. Деносумаб относится к антирезорбтивным препаратам: он связывается с белком RANKL, подавляя активность остеокластов и снижая резорбцию кости, что приводит к увеличению костной массы и прочности как кортикальной, так и трабекулярной кости. Исследования показали, что, в отличие от бисфосфонатов, при длительном применении которых через 4–5 лет минеральная плотность костной ткани выходит на плато, несмотря на сохраняющуюся эффективность в отношении предотвращения переломов, применение деносумаба сопровождалось постоянным приростом в течение 10-летнего периода лечения. Помимо постменопаузального остеопороза была доказана эффективность деносумаба при лечении остеопороза у мужчин. Деносумаб также эффективен при остеопорозе, индуцированном ингибиторами ароматазы, и при остеопорозе, вызванном приемом глюкокортикоидов. Отмечено, что длительная терапия остеопороза деносумабом сопровождается снижением риска развития сахарного диабета. Эффект деносумаба на костную ткань и костный обмен полностью обратим. Поскольку препарат не реагирует непосредственно с костной тканью и в отличие от бисфосфонатов не накапливается в ней, его эффект сохраняется ровно столько, сколько он находится в циркуляции. Длительное лечение деносумабом может сопровождаться такими побочными эффектами, как медикаментозный остеонекроз челюсти и атипичный перелом бедра. При длительной (10 лет) терапии деносумабом остеопороза сохраняется благоприятное соотношение риска и пользы: один атипичный перелом бедра может развиться на 281 предупрежденный остеопорозный перелом, и один случай медикаментозного остеонекроза челюсти — на 40 предупрежденных остеопорозных переломов. Таким образом, деносумаб — эффективный и относительно безопасный препарат для длительного лечения различных форм остеопороза, требующий строгого соблюдения режима введения и продуманной стратегии завершения терапии. В апреле 2025 г. на рынок Российской Федерации вышел первый биоаналог деносумаба. Данный препарат прошел все этапы исследования, включая этап *in vitro* по изучению физико-химических и биологических свойств, доклиническую фазу по изучению биосопоставимости и безопасности биоаналога и оригинального препарата, а также клинические исследования.

Ключевые слова: деносумаб, постменопаузальный остеопороз, остеопороз у мужчин, антирезорбтивная терапия, эффективность, безопасность, длительность терапии

Для цитирования: Лесняк О. М. Моноклональное антитело к RANKL деносумаб в лечении остеопороза. Лечащий Врач. 2026; 4 (29): 86–92. <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.012>

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

Denosumab, a RANKL monoclonal antibody, in the treatment of osteoporosis

Olga M. Lesnyak

I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University, St. Petersburg, Russia, V. A. Nasonova Clinical Rheumatology Hospital No. 25, St. Petersburg, Russia, olga.m.lesnyak@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0143-0614>, SPIN: 6432-4188

Abstract

Background. Osteoporosis is a systemic metabolic skeletal disorder, most common in older and geriatric patients, leading to enhanced bone fragility and a consequent increase in fracture risk. In Russia osteoporosis is estimated to affect at least 16 million people, and, by 2050, the annual incidence of osteoporotic proximal femur fractures is projected to exceed 200,000 cases. Pharmacological treatment of osteoporosis aims to enhance bone strength and reduce fracture risk.

Results. This review highlights denosumab, a fully human monoclonal antibody to RANKL, as a promising therapeutic option for osteoporosis. The efficacy of denosumab in the treatment of osteoporosis has been demonstrated in several Phase II and III clinical trials. The administration of the drug was associated with an early, significant, and sustained increase in bone mineral density across all skeletal sites. Denosumab is an antiresorptive agent; by binding to RANKL, thereby it inhibits osteoclast activation and subsequent bone resorption, resulting in an increase in bone mass and strength in both cortical and trabecular bone. In contrast to bisphosphonates, where bone mineral density reaches a plateau after 4-5 years despite sustained anti-fracture efficacy, denosumab therapy demonstrated a progressive and sustained increase in bone mineral density over 10 years of continuous use. In addition to postmenopausal osteoporosis, the efficacy of denosumab has been demonstrated in the treatment of male osteoporosis. Denosumab also demonstrated efficacy in both aromatase inhibitor-induced and glucocorticoid-induced osteoporosis. Long-term denosumab therapy is associated with a reduced incidence of diabetes mellitus. The effects of denosumab on bone tissue and bone turnover are fully reversible. Since denosumab does not interact directly with bone tissue and, in contrast to bisphosphonates, is not incorporated into the bone matrix, its therapeutic effect is maintained only during its presence in the systemic circulation. Long-term denosumab treatment may be associated with a range of adverse effects, such as drug-induced osteonecrosis of the jaw and atypical femoral fracture. With 10 years of denosumab therapy, a favorable skeletal benefit-risk profile was maintained, with one atypical femoral fracture and one case of drug-induced osteonecrosis of the jaw occurring per 281 and 40 prevented osteoporotic fractures, respectively. Denosumab is an effective and relatively safe medication for the long-term treatment of various forms of osteoporosis, requiring strict adherence to the dosing schedule and a well-defined treatment cessation strategy. The first denosumab biosimilar was launched on the Russian market in April 2025. This product has completed all stages of evaluation, including *in vitro* physicochemical and biological characterization, preclinical studies of biosimilarity and safety compared to the reference product, and clinical trials.

Keywords: denosumab, postmenopausal osteoporosis, osteoporosis in men, antiresorptive therapy, efficacy, safety, duration of therapy

For citation: Lesnyak O. M. Denosumab, a RANKL monoclonal antibody, in the treatment of osteoporosis. Lechaschi Vrach. 2026; 4 (29): 86-92. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.012>

Conflict of interests. Not declared.

Одним из факторов, сопровождающих увеличение продолжительности жизни населения, является рост в популяции числа пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями, характерными для пожилого и старческого возраста, к которым относятся и остеопороз — метаболическое заболевание скелета, при котором увеличивается риск переломов за счет снижения костной массы и нарушения качества костной ткани. Согласно оценочным данным, в России общее число пациентов с остеопорозом составляет не менее 16 млн, при этом с 2015 до 2050 года ежегодное количество случаев переломов проксимального отдела бедренной кости, вызванных остеопорозом, увеличится на 70% и составит более 200 тыс. [1]. Подавляющее большинство случаев данной патологии относится к постменопаузальному остеопорозу, что связано с влиянием женских половых гормонов на костную ткань [2], однако заболевание может развиваться и у мужчин, а также при воздействии различных медикаментов, под влиянием других болезней (вторичный остеопороз) и значительно реже — у детей и женщин репродуктивного возраста [3].

Медикаментозное лечение остеопороза направлено на увеличение прочности костей и снижение риска переломов, что достигается путем предотвращения дальнейшей потери костной ткани и улучшения ее микроархитектоники. Поскольку в основе остеопороза лежит избыточная активность остеокластов и/или сниженная функция остеобластов, принято делить лекарственные препараты на антирезорбтивные (подавляют остеокласты) и костно-анаболические (стимулируют остеобласты) [4].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ДЕНОСУМАБА

Деносумаб относится к антирезорбтивной терапии и представляет собой полностью человеческое рекомбинантное моноклональное IgG2-антитело к сигнальному белку костного метаболизма RANKL. RANKL — это лиганд рецептора RANK, цитокин, основной белок костной резорбции, который продуцируется остеобластами и относится к семейству фактора

некроза опухоли (ФНО). Лиганд связывается с RANK на пре-остеокластах и остеокластах и этим индуцирует процесс их дифференцировки и активации, продлевает срок жизни остеокластов. Эстрогены косвенно ингибируют экспрессию RANKL, что поддерживает ремоделирование костной ткани у молодых женщин на нормальном уровне и защищает кость. В период постменопаузы уровень эстрогенов снижается, и это приводит к увеличению экспрессии RANKL, что способствует усилению костной резорбции и запускает механизм потери костной ткани в постменопаузе с последующим развитием хрупкости костей.

Деносумаб с очень высокой специфичностью и аффинностью связывается с RANKL, благодаря чему и снижается интенсивность резорбции кости. Это приводит к увеличению костной массы и прочности как кортикальной, так и трабекулярной кости.

После подкожного введения деносумаба очень быстро проникает в сыворотку крови, достигая максимальной концентрации в течение 10 дней, после чего она постепенно снижается на протяжении полугода, что и определяет режим введения препарата один раз в 6 мес. Метаболизм и элиминация деносумаба аналогичны этим процессам при введении других иммуноглобулинов: происходит деградация до небольших пептидных цепей и отдельных аминокислот. У 53% пациентов деносумаб не обнаруживают в сыворотке крови через 6 мес после последнего введения. Уровень маркера костной резорбции СТХ в сыворотке крови снижается на 85% в течение трех дней после введения препарата с последующим медленным ослаблением эффекта к 6-му месяцу. Такая динамика отражает обратимость эффекта деносумаба после того, как его концентрация в сыворотке крови снижается [5].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕНОСУМАБА

Эффективность деносумаба в лечении остеопороза была доказана в целом ряде исследований II и III фазы. Прием препарата сопровождался ранним, существенным и продолжительным нарастанием минеральной плотности костной ткани (МПК) во всех отделах скелета, что уже в первые

12 мес приводило к повышению МПК позвоночника на 3–6,7% (по сравнению с увеличением на 4,6% при лечении алендроновой кислотой и снижением на 0,8% на плацебо), МПК общего показателя бедренной кости — на 1,9–3,6% (по сравнению с увеличением на 2,1% при лечении алендроновой кислотой и снижением на 0,6% на плацебо) и МПК дистальной части предплечья — на 0,4–1,3% (по сравнению со снижением на 0,5% при лечении алендроновой кислотой и снижением на 2,0% на плацебо). В целом к концу 36 мес лечения увеличение МПК в области позвоночника отмечено у 90% больных, в общем показателе бедренной кости — у 92%, в шейке бедренной кости — у 85% [6]. Моделирование с помощью метода конечных элементов продемонстрировало увеличение прочности кости в позвоночнике на 30%, в бедренной кости — на 9%. Прочность позвонков и бедренной кости прогрессивно нарастала в течение всех трех лет применения деносуема [7].

В трехлетнем исследовании FREEDOM было доказано снижение относительного риска развития новых переломов позвонков на 68%, переломов проксимального отдела бедренной кости — на 40% и невертебральных переломов — на 20% [8]. Продолжение этого исследования до 10 лет продемонстрировало дальнейший рост МПК во всех отделах скелета (прирост составил 21,7% в позвоночнике и 9,2% в бедре) и низкую ежегодную частоту переломов позвонков и невертебральных переломов в течение всего периода лечения [9]. Частота переломов за 10 лет лечения деносумабом оказалась существенно ниже, чем прогнозируемая 10-летняя вероятность переломов по FRAX на момент начала лечения.

В отличие от бисфосфонатов, при длительном применении которых через 4–5 лет МПК выходит на плато, несмотря на сохраняющуюся эффективность в отношении предотвращения переломов, лечение деносумабом сопровождалось постоянным приростом МПК в течение всех 10 лет лечения [10].

Считается, что целью лечения деносумабом является достижение МПК в общем показателе бедра по Т-критерию между 1,5 и -2,0 стандартных отклонений, поскольку именно эти цифры ассоциируются со снижением риска невертебральных переломов [11]. При этом эффективность деносумаба не зависела от расы и возраста пациенток, индекса массы тела, клиренса креатинина, предшествовавшего лечения остеопороза. Вместе с тем наибольший эффект отмечен у женщин, у которых была выше 10-летняя вероятность основных остеопорозных переломов по FRAX. Например, при вероятности 30% риск переломов при лечении деносумабом снижался на 50%, а при показателе 10% — только на 11% [12]. Хотя контролируемые исследования деносумаба продолжительностью более 10 лет не проводились, математическое моделирование с помощью модели логистического роста спрогнозировало сохранение эффекта препарата в течение 20 лет лечения с некоторым замедлением темпов прироста МПК [13].

Помимо постменопаузального остеопороза была доказана эффективность деносумаба при лечении остеопороза у мужчин (исследование III фазы ADAMO). Так, прием деносумаба в течение 12 мес в стандартной дозе 60 мг подкожно 1 раз в 6 мес привел к приросту МПК в позвоночнике на 5,7% по сравнению с 0,9% в группе плацебо. Повышение МПК не зависело от уровня тестостерона, от величины Т-критерия или 10-летнего абсолютного риска перелома, возраста и факта перенесенного ранее перелома [14]. Лечение остеопороза у мужчин с высоким риском переломов — одно из показаний к назначению деносумаба.

Еще одно показание — это остеопороз, индуцированный глюкокортикоидами (ГКС). Метаанализ семи исследований показал увеличение МПК в позвоночнике и бедре уже через 6 мес лечения деносумабом, а к 12 мес прирост составил 4,59% в позвоночнике и 2,16% в общем показателе бедра. Эффект от лечения превышал таковой у бисфосфонатов [15].

Деносумаб также эффективен при остеопорозе, индуцированном ингибиторами ароматазы, которые используются при лечении гормонозависимого рака молочной железы для овариальной супрессии. Так, сравнительный ретроспективный анализ инъекций деносумаба (60 мг каждые 6 месяцев) и перорального алендроната (70 мг раз в неделю) продемонстрировал значительные преимущества деносумаба. В частности, были показаны более значительное повышение МПК во всех измеренных областях скелета и значительно более низкая частота возникновения переломов позвонков у женщин в постменопаузе с остеопорозом, ассоциированным с приемом ингибиторов ароматазы [16]. Похожий эффект описан у деносумаба в отношении остеопороза, развивающегося на фоне андроген-депривационной терапии у мужчин с раком предстательной железы [17].

Интересно, что длительная терапия остеопороза деносумабом сопровождается снижением риска развития сахарного диабета (СД). В когортном исследовании у пациентов, получавших деносумаб в среднем в течение двух лет, на 16% был ниже риск развития СД по сравнению с группой получивших только однократную инъекцию препарата. Примерное число пациентов, которых необходимо пролечить деносумабом для предотвращения одного дополнительного случая СД, составило около 130 на один год [18].

В вопросе об отсутствии влияния любой антирезорбтивной терапии остеопороза на консолидацию перелома точка была поставлена еще 10 лет назад группой экспертов Международного фонда остеопороза [19]. Недавнее сравнительное исследование подтвердило это. Деносумаб в дозе 60 мг вводился однократно в течение первой недели после операции по поводу чрезвертельного перелома бедренной кости у пациентов старше 65 лет. Группу сравнения составили такие же пациенты, которым в эти же сроки назначили пероральный прием ибандроновой кислоты (100 мг) раз в месяц. Частота заращения перелома через 3 мес после операции по данным рентгенографии и компьютерной томографии (КТ) в обеих группах не различалась [20].

ОТМЕНА ДЕНОСУМАБА И РЕБАУНД-ЭФФЕКТ

Эффект деносумаба на костную ткань и костный обмен полностью обратим. Поскольку препарат не реагирует непосредственно с костной тканью и в отличие от бисфосфонатов не накапливается в ней, его эффект сохраняется ровно столько, сколько он находится в циркуляции, — 6 мес. У пациентов, прекративших введение деносумаба, концентрация маркера костной резорбции СТХ в сыворотке крови быстро увеличивалась до уровней, превышавших значения, зарегистрированные до начала лечения (так называемый ребаунд-эффект), но через 12 мес она возвращалась к исходному уровню [21, 22]. Это сопровождалось снижением МПК (за 12 мес — на 6,6% в позвоночнике и на 5,3% в бедренной кости), причем темпы потери более выражены у тех, кто получал более длительное лечение. Так, у пациентов, получавших деносумаб в течение 10 лет, через год после его отмены МПК в позвоночнике снижается на 9,1%, в общем показателе бедренной кости — на 12,7%, в шейке бедренной кости — на 11,0% [23]. У части пациентов при этом могут развиваться переломы позвонков,

в том числе множественные [22, 24, 25]. Наблюдение за 1500 пациентами, получавшими деносумаб, зарегистрировало новые множественные переломы позвонков у 12 (0,8%) человек, прекративших прием деносумаба, и только у двух (0,1%) из числа продолжавших лечение ($p = 0,006$). Риск любых переломов при отмене деносумаба был выше в 3,2 раза риска у пациентов, продолжавших его прием (относительный риск 3,2; 95% ДИ 2,2–4,8) [26].

Предполагается, что в основе ребаунд-эффекта лежит сверхэкспрессия системы RANKL/RANK, мишенью которой служит растущий пул предшественников остеокластов или неактивных остеокластов, которые после отмены деносумаба быстро превращаются в активные остеокласты. Важными факторами риска множественных переломов позвонков после отмены деносумаба являются перенесенные ранее переломы позвонков и длительность периода приема препарата, особенно более 5 лет. Также более выраженная потеря МПК наблюдается у тех, у кого был лучший прирост на фоне лечения [27].

Прием бисфосфонатов смягчает выраженность этого ребаунд-эффекта деносумаба [28]. С целью удержания эффекта, достигнутого при лечении деносумабом, после его отмены предлагается стратегия перехода на бисфосфонаты. Совет экспертов Российской ассоциации по остеопорозу [29] рекомендует следующее.

1. У лиц с высоким риском переломов (при наличии в анамнезе низкоэнергетических переломов тел позвонков, проксимального отдела бедренной кости и/или множественных переломов периферических костей либо при появлении переломов на фоне лечения деносумабом) оптимально продолжать лечение деносумабом до 10 лет, так как в течение этого времени его применение эффективно и безопасно.

2. У лиц с умеренным риском переломов (низкая МПК или высокий показатель по FRAX без предшествующих переломов) лечение деносумабом следует проводить в течение не менее трех лет (при невозможности контролировать МПК) или до достижения цели — увеличения МПК по Т-критерию до $-2,0$ стандартных отклонений и выше при отсутствии низкотравматичных переломов во время лечения деносумабом.

3. Через 6 мес после прекращения лечения деносумабом (6 мес от последней инъекции) всем пациентам рекомендовано назначение пероральных бисфосфонатов или золедроновой кислоты.

Позже Европейское общество кальцифицированных тканей предложило свою схему по завершению лечения деносумабом [30]. Согласно ей, продолжительность терапии бисфосфонатами и частота введения золедроновой кислоты должны определяться уровнем маркеров костного обмена и МПК.

Ряд исследований продемонстрировал, что стратегия назначения бисфосфонатов после окончания лечения деносумабом действительно может предупредить переломы, однако проблема ребаунд-эффекта сохраняет свою актуальность. Некоторыми экспертами для ее решения предлагаются варианты раннего подключения бисфосфонатов (раньше, чем через 6 мес. после последней инъекции деносумаба), постепенное снижение дозы деносумаба или подключение к деносумабу на этапе его завершения терипаратида [31], однако все эти варианты еще не были достаточно хорошо исследованы.

БЕЗОПАСНОСТЬ ДЕНОСУМАБА

Хроническая болезнь почек

Исследование однократного приема деносумаба в дозе 60 мг пациентами с различной степенью нарушения функции почек (стадии 1–5) показало, что функция почек не оказывала

существенного влияния на фармакокинетику или фармакодинамику деносумаба. Это позволяет предположить, что в изменении дозы деносумаба у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) нет необходимости. Также было показано, что деносумаб не метаболизируется и не выводится почками и не поддается диализу. Нежелательные явления или серьезные инфекции наблюдались с одинаковой частотой на всех стадиях ХБП, что подтверждает концепцию безопасности. С другой стороны, функция почек оставалась стабильной в течение всего периода лечения, и никаких клинически значимых изменений не наблюдалось. Терапия деносумабом повышает МПК у пациентов с ХБП 2–5 стадии, в том числе находящихся на диализе или после трансплантации почки. Исследование, проведенное у пациентов с ХБП 1–4 стадии, показало также снижение риска переломов позвонков и невертебральных переломов после 36 мес приема препарата [32]. Эти факты свидетельствуют о том, что с учетом противопоказаний к назначению бисфосфонатов и терипаратида деносумаб в настоящее время является единственной опцией у пациентов с ХБП.

В одном исследовании было показано, что у женщин в возрасте 65 лет и старше, находящихся на диализе, терапия деносумабом ассоциировалась с высокой частотой развития тяжелой (ниже 1,88 ммоль/л) и очень тяжелой (ниже 1,63 ммоль/л) гипокальциемии [33]. На основе этого и ряда других исследований Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Министерства здравоохранения и социальных служб США (Food and Drug Administration, FDA) рекомендует проводить лечение деносумабом пациентов с ХБП с осторожностью, с привлечением медицинского работника, имеющего опыт в диагностике и лечении костных и минеральных нарушений при ХБП. Важны также коррекция гипокальциемии и прием добавок кальция и активного витамина D до начала лечения. Уровень кальция необходимо мониторировать на протяжении всего лечения [34].

Между тем у пациентов с нормальной функцией почек частота гипокальциемии не превышает таковую в группе плацебо [35]. Тем не менее требуется контроль уровня кальция перед каждым введением деносумаба. Также необходимо обеспечить достаточное поступление кальция и витамина D на протяжении всего лечения этим препаратом.

ОСТЕОНЕКРОЗ ЧЕЛЮСТИ

Длительное лечение деносумабом может сопровождаться такими побочными эффектами, как медикаментозный остеонекроз челюсти (МОНЧ) и атипичный перелом бедра. МОНЧ — это редкое, но серьезное заболевание, развивающееся у пациентов, получающих антирезорбтивную терапию или ингибиторы ангиогенеза (применяются в онкологии). МОНЧ проявляется в виде одного или нескольких некротических поражений кости, видимых или определяемых при зондировании через внутри- или внеротовую фистулу в челюстно-лицевой области и сохраняющихся в течение по меньшей мере 8 недель без ответа на соответствующую терапию [36]. Первое описание МОНЧ у пациентки, получавшей 120 мг деносумаба раз в месяц по поводу гигантоклеточной опухоли крестца, было опубликовано в 2010 г. [37]. И действительно, большинство случаев МОНЧ, вызванных деносумабом, связаны с применением его высоких доз для лечения костных метастазов или злокачественных новообразований в костях (120 мг каждые 4 недели; частота от 1% до 15%). В то же время при отсутствии таких факторов риска,

как экстракция зубов, плохая гигиена полости рта, курение, использование плохо подогнанных съемных зубных протезов, а также при применении доз, используемых при рутинном лечении остеопороза (60 мг каждые 6 месяцев), частота развития МОНЧ остается низкой [38].

Что касается имплантации зубов, консенсус по антирезорбтивной терапии остеопороза и зубным имплантатам, опубликованный в 2025 г., сделал выводы, что нет доказательств увеличения риска неприживания имплантата на фоне антирезорбтивной терапии, включая деносумаб. Также нет доказательств того, что прекращение терапии бисфосфонатами или деносумабом улучшает приживаемость имплантата или уменьшает риск развития МОНЧ. Из-за ребаунд-эффекта деносумаба не рекомендуется прекращать его прием в связи с имплантацией зубов. В целом подчеркивается важность регулярного комплексного осмотра полости рта и надлежащей гигиены полости рта у пациентов на антирезорбтивной терапии остеопороза. Рекомендуется индивидуальный подход, обеспечивающее баланс рисков и преимуществ продолжения фармакотерапии у пациентов с остеопорозом, которым устанавливают зубные имплантаты [39].

Следует подчеркнуть, что в ходе исследования FREEDOM (деносумаб при постменопаузальном остеопорозе) не было зарегистрировано ни одного случая МОНЧ, а при его продлении до 10 лет (FREEDOM extension) было зафиксировано 13 случаев МОНЧ, что составило 5,2 случая на 10 000 человеко-лет медикаментозного воздействия. Примечательно, что в девяти из 13 случаев МОНЧ сообщалось об инвазивных процедурах в полости рта [8]. Хотя в этом исследовании, несмотря на очень низкий риск МОНЧ в целом, было показано, что его риск повышался параллельно продолжительности лечения: 0,04% после трех лет, 0,06% после пяти лет и 0,44% после десяти лет лечения [8].

Таким образом, пациенты, получающие лечение деносумабом более десяти лет, требуют особого внимания к здоровью полости рта. Стоматолог, занимающийся лечением таких больных, должен быть информирован о принимаемых ими препаратах. С целью снижения риска МОНЧ при лечении деносумабом следует придерживаться следующих правил [41]. Перед началом антирезорбтивной терапии необходимо провести санацию полости рта. В течение всего времени лечения пациент должен обращать внимание на гигиену полости рта и регулярно посещать стоматолога. Также важен отказ от курения. При необходимости стоматологические процедуры рекомендуется проводить через 4–5 месяцев после последней инъекции деносумаба и не совмещать по времени антирезорбент и инвазивное стоматологическое вмешательство.

АТИПИЧНЫЙ ПЕРЕЛОМ БЕДРА

В отличие от типичных остеопорозных переломов — переломов проксимального отдела бедренной кости к атипичным переломам бедренной кости (АПБ) относят переломы, возникающие дистальнее края малого вертела и проксимальнее надмышечкового выступа (подвертельные и диафизарные). АПБ хорошо описан при лечении бисфосфонатами как результат избыточного подавления костного ремоделирования антирезорбтивными препаратами. Считается, что подавление резорбции костной ткани у лиц, принимающих бисфосфонаты, приводит к нарушению ее регенерации с накоплением микроповреждений и aberrантной минерализации кости, изменением структуры коллагена, что делает кость более хрупкой и приводит к развитию спонтанного перелома бедренной кости [42].

В отличие от бисфосфонатов вопрос об ассоциации развития АПБ с лечением остеопороза деносумабом остается открытым. В ходе исследования FREEDOM не было зарегистрировано ни одного случая АПБ, в то время как в его продолжении (FREEDOM extension) было зарегистрировано два случая; в результате показатель заболеваемости составил 0,8 на 10 000 человеко-лет [40]. Метаанализ, включавший все публикации по АПБ к моменту его подготовки, показал, что в общей сложности АПБ после применения деносумаба был зарегистрирован всего у 22 пациентов (14 описаний клинических случаев и 2 клинических испытания), в том числе у 11 пациентов, получавших лечение по поводу метастазов в кости дозой 120 мг деносумаба раз в месяц. Только 8 пациентов не получали ранее бисфосфонаты, из них 4 человека лечились деносумабом по поводу онкологического заболевания. Таким образом, после применения деносумаба для лечения остеопороза было зарегистрировано только 4 случая развития АПБ. Для сравнения: у пациентов, принимающих бисфосфонаты, показатель заболеваемости АПБ составляет 1,8 на 100 000 человеко-лет при продолжительности лечения до двух лет и увеличивается до 113 на 100 000 человеко-лет при лечении более 8 лет [43].

В целом при длительной (10 лет) терапии остеопороза деносумабом сохраняется благоприятное соотношение риска и пользы: один АПБ может развиваться на 281 предупрежденный остеопорозный перелом, и один случай МОНЧ — на 40 предупрежденных остеопорозных переломов [44].

БИОАНАЛОГ ДЕНОСУМАБА

Оригинальный препарат деносумаб применяется при лечении остеопороза с 2010 г. В апреле 2025 г. на рынок Российской Федерации вышел первый биоаналог деносумаба под названием Форседено. Данный препарат прошел все этапы исследования, включая этап *in vitro* по изучению физико-химических и биологических свойств, доклиническую фазу по изучению биосовместимости и безопасности биоаналога и оригинального препарата, а также клинические исследования. В рандомизированном, двойном слепом исследовании с активным контролем продолжительностью 18 мес было показано, что эффективность биоаналога в отношении прироста МПК, снижения маркеров костного обмена и количества новых переломов позвонков не уступает эффективности оригинального деносумаба при сопоставимом профиле безопасности [45].

Таким образом, деносумаб, представляющий собой моноклональное антитело к RANKL, является мощным антирезорбтивным препаратом, ингибирующее действие которого на костную резорбцию приводит к повышению МПК во всех отделах скелета и снижению риска переломов. Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что высокая эффективность деносумаба сохраняется на всем протяжении длительного приема, что сопровождается хорошим профилем безопасности. Обратимые механизмы действия деносумаба обуславливают необходимость тщательного соблюдения режима введения препарата, а завершение лечения должно сопровождаться лабораторным и инструментальным контролем на фоне последовательного назначения бисфосфонатов. Деносумаб применяют при постменопаузном остеопорозе, остеопорозе у мужчин, а также у взрослых пациентов для лечения потери костной массы, связанной с длительной терапией системными глюкокортикоидами, потери костной массы у женщин, получающих терапию по поводу рака молочной железы ингибиторами ароматазы, потери костной массы у мужчин, принимающих гормон-депривационную терапию по поводу рака предстательной железы. ЛВ

Литература/References

1. Закроева А. Г., Бабалян В. Н., Габдулина Г. Х., Лобанченко О. В., Ершова О. Б., Исаева С. М., Исаева Б. Г., Исмаилов С. И., Аббосхужаева Л. С., Алиханова Н. М., Казак В. И., Цагарели М. З., Романов Г. Н., Руденко Э. В., Руденко Е. В., Лесняк О. М. Состояние проблемы остеопороза в странах Евразийского региона. Остеопороз и остеопатии. 2020; 23 (4): 19-29. <https://doi.org/10.14341/osteol2700>.
2. Liang B., Burley G., Lin S., Shi Y. C. Osteoporosis pathogenesis and treatment: existing and emerging avenues. *Cell Mol Biol Lett*. 2022; 27 (1): 72. DOI: 10.1186/s11658-022-00371-3.
3. Formosa M. M., Christou M. A., Mäkitie O. Bone fragility and osteoporosis in children and young adults. *J Endocrinol Invest*. 2024; 47 (2): 285-298. DOI: 10.1007/s40618-023-02179-0.
4. Xie W., Alberton P., Barbagallo M., Abreu E., Lin D. Editorial: Advances in the pathogenesis and treatment of osteoporosis: from bench to bedside. *Front Med (Lausanne)*. 2025; 12: 1622559. DOI: 10.3389/fmed.2025.1622559.
5. Lewiecki E. M. New and emerging concepts in the use of denosumab for the treatment of osteoporosis. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis*. 2018; 11 (10): 209-223. DOI: 10.1177/1759720X18805759.
6. McClung M. R., Lewiecki E. M., Cohen S. B., et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N. Engl. J. Med*. 2006; 8 (354): 821-831. DOI: 10.1056/NEJMoa044459.
7. McClung M. R. Denosumab for the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Sarcopenia*. 2017; 1 (3): 8-17. DOI: 10.1016/j.afos.2017.01.002.
8. Bone H. G., Chapurlat R., Brandi M. L., Brown J. P., Czerwinski E., Krieg M. A., Mellström D., Radominski S. C., Reginster J. Y., Resch H., Ivorra J. A., Roux C., Vittinghoff E., Daizadeh N. S., Wang A., Bradley M. N., Franchimont N., Geller M. L., Wagman R. B., Cummings S. R., Papapoulos S. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98 (11): 4483-4492. DOI: 10.1210/jc.2013-1597.
9. Bone H. G., Wagman R. B., Brand M. L., et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet. Diabetes Endocrinol*. 2017; 7 (5): 513-523. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30138-9.
10. Reid I. R. Short-term and long-term effects of osteoporosis therapies. *Nat Rev Endocrinol*. 2015; 11 (7): 418-428. DOI: 10.1038/nrendo.2015.71.
11. Ferrari S., Libanati C., Lin C. J. F., Brown J. P., Cosman F., Czerwinski E., de Gregorio L. H., Malouf-Sierra J., Reginster J. Y., Wang A., Wagman R. B., Lewiecki E. M. Relationship Between Bone Mineral Density T-Score and Nonvertebral Fracture Risk Over 10 Years of Denosumab Treatment. *J Bone Miner Res*. 2019; 34 (6): 1033-1040. DOI: 10.1002/jbmr.3722.
12. Boonen S., Adachi J. D., Man Z., et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *J. Clin. Endocrinol Metab*. 2011; 6 (96): 1727-1736. DOI: 10.1210/jc.2010-2784.
13. Lee J., Lee Y. J., Ha J. Denosumab in Osteoporosis: Predicting Long-Term Efficacy beyond 10 Years. *J Bone Metab*. 2024; 31 (3): 246-249. DOI: 10.11005/jbm.2024.31.3.246.
14. Langdahl B. L., Teglbyrg C. S., Ho P. R., et al. A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2015; 4 (100): 1335-1342. DOI: 10.1210/jc.2014-4079.
15. Yamaguchi Y., Morita T., Kumanooh A. The therapeutic efficacy of denosumab for the loss of bone mineral density in glucocorticoid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Rheumatol Adv Pract*. 2020; 4 (1): rkaa008. DOI: 10.1093/rap/rkaa008.
16. Zhang Y., Cui W., Hou L. Efficacy of denosumab versus alendronate for aromatase inhibitor-associated osteoporosis in postmenopausal breast cancer patients: a retrospective analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2025; 26 (1): 1040. DOI: 10.1186/s12891-025-09280-w.
17. Piasentier A., Birtolo M. F., Turci B., Vena W., Fanti A., Morengi E., Gentile L. M., Balzarini L., Bossi A. C., Berruti A., Lughezzani G., Franzese C., De Vincenzo F., Scorsetti M., Zucali P. A., Lania A. G., Mazziotti G. Effectiveness of Bisphosphonates and Denosumab on Risk of Vertebral Fractures in Prostate Cancer Patients Under Androgen Deprivation Therapies: A Real-World Prospective Study. *Endocr Pract*. 2025 : S1530-891X (25)01226-1. DOI: 10.1016/j.eprac.2025.09.201.
18. Huang H. K., Chuang A. T., Liao T. C., Shao S. C., Liu P. P., Tu Y. K., Lai E. C. Denosumab and the Risk of Diabetes in Patients Treated for Osteoporosis. *JAMA Netw Open*. 2024; 7 (2): e2354734. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.54734.
19. Silverman S. L., Kupperman E. S., Bukata S. V.; Members of IOF Fracture Working Group. Fracture healing: a consensus report from the International Osteoporosis Foundation Fracture Working Group. *Osteoporos Int*. 2016; 27 (7): 2197-2206. DOI: 10.1007/s00198-016-3513-y.
20. Hino M., Tanaka M., Kamoi F., Joko I., Kasuga K., Tsukahara Y., Takahashi J., Uchiyama S. Does early administration of denosumab delay bone healing after intertrochanteric femoral fractures? *J Orthop Sci*. 2025; 30 (1): 136-141. DOI: 10.1016/j.jos.2024.03.005.
21. Lewiecki E. M. New and emerging concepts in the use of denosumab for the treatment of osteoporosis. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis*. 2018; 11 (10): 209-223. DOI: 10.1177/1759720X18805759.
22. Anastasilakis A. D., Polyzos S. A., Makras P., Aubry-Rozier B., Kaouri S., Lamy O. Clinical Features of 24 Patients With Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: Systematic Review and Additional Cases. *J Bone Miner Res*. 2017; 32 (6): 1291-1296. DOI: 10.1002/jbmr.3110.
23. Popp A. W., Varathan N., Buffat H., Senn C., Perrelet R., Lippuner K. Bone Mineral Density Changes After 1 Year of Denosumab Discontinuation in Postmenopausal Women with Long-Term Denosumab Treatment for Osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2018; 103 (1): 50-54. DOI: 10.1007/s00223-018-0394-4.
24. Sosa-Henriquez M., Torregrosa O., Déniz A., Saavedra P., Ortego N., Turrión A., Pérez Castrillón J. L., Díaz-Curiel M., Gómez-Alonso C., Martínez G., Antonio Blázquez J., Olmos-Martínez J. M., Etxebarria Í., Caeiro J. R., Mora-Peña D. Multiple vertebral fractures after suspension of denosumab. A series of 56 cases. *Int J Clin Pract*. 2021; 75 (10): e14550. DOI: 10.1111/ijcp.14550.
25. Kumar S., Wang M., Kim A. S., Center J. R., McDonald M. M., Girgis C. M. Denosumab discontinuation in the clinic: implications of rebound bone turnover and emerging strategies to prevent bone loss and fractures. *J Bone Miner Res*. 2025; 40 (9): 1017-1034. DOI: 10.1093/jbmr/zjaf037.
26. Tripto-Shkolnik L., Fund N., Rouach V., Chodick G., Shalev V., Goldshtein I. Fracture incidence after denosumab discontinuation: Real-world data from a large healthcare provider. *Bone*. 2020; 130: 115150. DOI: 10.1016/j.bone.2019.115150.
27. Jain S. Prevention and Management of Denosumab Discontinuation Rebound Fractures. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2024; 53 (4): 559-583. DOI: 10.1016/j.ecl.2024.08.002.
28. Tsoardi E., Langdahl B., Cohen-Solal M., Aubry-Rozier B., Eriksen E. F., Guañabens N., Obermayer-Pietsch B., Ralston SH., Eastell R., Zillikens M. C. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone*. 2017; 105: 11-17. DOI: 10.1016/j.bone.2017.08.003.
29. Белая Ж. Е., Билезикян Ж. П., Ершова О. Б. и др. Возможности длительной терапии постменопаузального остеопороза: обзор результатов клинических исследований Деносуаба и резолюция Совета Экспертов

- Российской ассоциации по остеопорозу (РАОП). Остеопороз и остеопатии. 2018; 1 (21): 17-22. DOI: 10.14341/osteo9760
- Belaya Zh. E., Bilezikian J. P., Ershova O. B., et al. Long-term treatment options for postmenopausal osteoporosis: results of recent clinical studies of Denosumab and position of Russian Association on Osteoporosis Expert Council (RAOP). Osteoporoz i osteopatii. 2018; 1 (21): 17-22. (In Russ.) DOI: 10.14341/osteo9760
30. Tsourdi E., Zillikens M. C., Meier C., Body J. J., Gonzalez Rodriguez E., Anastasilakis A. D., Abrahamsen B., McCloskey E., Hofbauer L. C., Guañabens N., Obermayer-Pietsch B., Ralston S. H., Eastell R., Pepe J., Palermo A., Langdahl B. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. J Clin Endocrinol Metab. 2020; dgaa756. DOI: 10.1210/clinem/dgaa756.
 31. Kumar S., Wang M., Kim A. S., Center J. R., McDonald M. M., Girgis C. M. Denosumab discontinuation in the clinic: implications of rebound bone turnover and emerging strategies to prevent bone loss and fractures. J Bone Miner Res. 2025; 40 (9): 1017-1034. DOI: 10.1093/jbmr/zjaf037.
 32. Abdulkaem A. R., Guella A., Hamrouni A. M., Hassanein M. M., Nasr A., Rana O. Denosumab Use in Chronic Kidney Disease Associated Osteoporosis: A Narrative Review. Risk Manag Healthc Policy. 2023; 16: 1809-1813. DOI: 10.2147/RMHP.S426869.
 33. Bird S. T., Smith E. R., Gelperin K., Jung T. H., Thompson A., Kambhampati R., Lyu H., Zhao H., Zhao Y., Zhu Y., Easley O., Niak A., Wernecke M., Chillarige Y., Zemskova M., Kelman J. A., Graham D. J. Severe Hypocalcemia With Denosumab Among Older Female Dialysis-Dependent Patients. JAMA. 2024; 331 (6): 491-499. DOI: 10.1001/jama.2023.28239.
 34. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-increased-risk-severe-hypocalcemia-patients-advanced-chronic-kidney-disease> (дата последнего обращения 12.01.2026).
 35. Cummings S. R., San Martin J., McClung M. R., Siris E. S., Eastell R., Reid I. R., Delmas P., Zoog H. B., Austin M., Wang A., Kutilek S., Adami S., Zanchetta J., Libanati C., Siddhanti S., Christiansen C; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2009; 361 (8): 756-65. DOI: 10.1056/NEJMoa0809493.
 36. Khan A. A., Morrison A., Hanley D. A., Felsenberg D., McCauley L. K., O'Ryan F., Reid I. R., Ruggiero S. L., Taguchi A., Tetradis S., Watts N. B., Brandi M. L., Peters E., Guise T., Eastell R., Cheung A. M., Morin S. N., Masri B., Cooper C., Morgan S. L., Obermayer-Pietsch B., Langdahl B. L., Al Dabagh R., Davison K. S., Kendler D. L., Sándor G. K., Josse R. G., Bhandari M., El Rabbany M., Pierroz D. D., Sulimani R., Saunders D. P., Brown J. P., Compston J; International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. J Bone Miner Res. 2015; 30 (1): 3-23. DOI: 10.1002/jbmr.2405.
 37. Aghaloo T. L., Felsenfeld A. L., Tetradis S. Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denosumab. J Oral Maxillofac Surg. 2010; 68 (5): 959-63. DOI: 10.1016/j.joms.2009.10.010.
 38. Ha J., Lee Y. J., Kim J., Jeong C., Lim Y., Lee J., Baek K. H; Catholic Medical Center Bone Research Group. Long-Term Efficacy and Safety of Denosumab: Insights beyond 10 Years of Use. Endocrinol Metab (Seoul). 2025; 40 (1): 47-56. DOI: 10.3803/EnM.2024.2125.
 39. Ali D. S., Khan A. A., Morrison A., Tetradis S., Mirza R. D., El Rabbany M., Abrahamsen B., Aghaloo T. L., Al-Alwani H., Al-Dabagh R., Anastasilakis A. D., Bhandari M., Body J. J., Brandi M. L., Brignardello-Petersen R., Brown J. P., Cheung A. M., Compston J., Cooper C., Diez-Perez A., Ferrari S. L., Guyatt G., Hanley D., Harvey N. C., Josse R. G., Kendler D. L., Khan S., Kim S., Langdahl B. L., Magopoulos C., Masri B. K., Morgan S. L., Morin S. N., Napoli N., Obermayer-Pietsch B., Palermo A., Pepe J., Peters E., Pierroz D. D., Rizzoli R., Saunders D. P., Stanford C. M., Sulimani R., Taguchi A., Tanaka S., Watts N. B., Zamudio J., Zillikens M. C., Ruggiero S. L. Antiresorptive Therapy to Reduce Fracture Risk and Effects on Dental Implant Outcomes in Patients With Osteoporosis: A Systematic Review and Osteonecrosis of the Jaw Taskforce Consensus Statement. Endocr Pract. 2025; 31 (5): 686-698. DOI: 10.1016/j.eprac.2025.02.016.
 40. Лесняк О. М. Остеонекроз челюсти на антирезорбтивной терапии остеопороза: профилактика, диагностика, ведение пациента. Остеопороз и остеопатии. 2023; 1 (26): 4-12. DOI: <https://doi.org/10.14341/osteo13135>.
 41. Lesnyak O. M. Osteonecrosis of the jaw on antiresorptive therapy of osteoporosis: prevention, diagnosis, patient management. Osteoporoz i osteopatii. 2023; 1 (26): 4-12. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.14341/osteo13135>.
 42. Pearce O., Edwards T., Al-Hourani K., Kelly M., Riddick A. Evaluation and management of atypical femoral fractures: an update of current knowledge. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2021; 31 (5): 825-840. DOI: 10.1007/s00590-021-02896-3.
 43. Van de Laarschot D. M., McKenna M. J., Abrahamsen B., Langdahl B., Cohen-Solal M., Guañabens N., Eastell R., Ralston S. H., Zillikens M. C. Medical Management of Patients After Atypical Femur Fractures: a Systematic Review and Recommendations From the European Calcified Tissue Society. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105 (5): 1682-99. DOI: 10.1210/clinem/dgz295.
 44. Ferrari S., Lewiecki E. M., Butler P. W., Kendler D. L., Napoli N., Huang S., Crittenden D. B., Pannacciulli N., Siris E., Binkley N. Favorable skeletal benefit/risk of long-term denosumab therapy: A virtual-twin analysis of fractures prevented relative to skeletal safety events observed. Bone. 2020; 134: 115287. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115287.
 45. Jamshidi A., Vojdani M., Soroush M., Akbarian M., Aghaei M., Hajjabbasi A., Mirfeizi Z., Khabbazi A., Alishiri G., Haghighi A., Salimzadeh A., Karimzadeh H., Shirani F., Fard M. R. H., Nazarinia M., Soroosh S., Anjidan N., Gharibdoost F. Efficacy and safety of the biosimilar denosumab candidate (Arylia) compared to the reference product (Prolia®) in postmenopausal osteoporosis: a phase III, randomized, two-armed, double-blind, parallel, active-controlled, and noninferiority clinical trial. Arthritis Res Ther. 2022; 24 (1): 161. DOI: 10.1186/s13075-022-02840-8.

Сведения об авторе:

Лесняк Ольга Михайловна, д.м.н., профессор кафедры семейной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, 47; ревматолог, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая ревматологическая больница № 25» имени В. А. Насоновой, Россия, 190068, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, 30; olga.m.lesnyak@yandex.ru

Information about the author:

Olga M. Lesnyak, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Family Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 47 Piskarevsky Prospekt, Saint Petersburg, 195067, Russia; Rheumatologist, St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution V. A. Nasonova Clinical Rheumatology Hospital No. 25, 30 Bolshaya Podyacheskaya str., St. Petersburg, 190068, Russia; olga.m.lesnyak@yandex.ru

Поступила/Received 09.02.2026

Поступила после рецензирования/Revised 18.03.2026

Принята в печать/Accepted 22.03.2026

Влияние дефицита железа на иммунный ответ у пациентов с врожденными дефектами иммунитета: обзор современных данных

А. В. Дайхес¹

И. А. Корсунский²

Л. А. Федорова³✉

А. А. Корсунский⁴

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, mulenkovaaalena@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2917-9318>

² Детская городская клиническая больница № 9 имени Г. Н. Сперанского, iliakors@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7822-2477>

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, ludmila-fedorova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9154-3219>

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, dr_kaa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9087-1656>

Резюме

Цель работы. Обобщить имеющиеся данные о влиянии дефицита железа на врожденный и адаптивный иммунитет с акцентом на молекулярные механизмы и клиническую значимость для пациентов с врожденными дефектами иммунитета. Статья представляет собой комплексный обзор, посвященный описанию корегуляторного значения железа в формировании иммунных механизмов, акцентируя внимание на роли дефицита железа как фактора дисрегуляции различных звеньев иммунного ответа.

Материалы и методы. В обзоре представлен анализ роли гомеостаза железа в регуляции иммунной системы. Поиск литературы (1975–2025 гг.) проводился в базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar и eLibrary. Отбор публикаций основывался на их тематической релевантности, принадлежности к рецензируемым источникам и доступности полного текста. Обобщение направлено на формирование целостной картины современных знаний.

Результаты. Настоящий обзор литературы демонстрирует ключевую роль железа в функционировании иммунной системы. Дефицит железа, представляющий глобальную проблему здравоохранения, комплексно нарушает иммунный ответ. Влияние железодефицита на гуморальное звено и цитокиновый профиль остается противоречивым. Со стороны врожденного иммунитета наблюдаются IRP-зависимое нарушение дифференцировки нейтрофилов и снижение пула предшественников дендритных клеток в костном мозге. Это приводит к дефектам адаптивного иммунитета: нарушению активации CD4+ Т-клеток и подавлению клональной экспансии CD8+ Т-лимфоцитов из-за блокады цикла трикарбоновых кислот и дефицита аспартата. Обнаруженные механизмы позволяют рассматривать дефицит железа как предиктор тяжелых инфекций и неэффективного вакцинального ответа у пациентов с врожденными дефектами иммунитета, что подчеркивает необходимость контроля показателей обмена железа при их ведении.

Заключение. Дефицит железа у пациентов с иммунодефицитом создает порочный круг, усугубляющий исходное иммунодефицитное состояние и повышающий риск инфекций. Мониторинг показателей обмена железа и его своевременная коррекция должны рассматриваться как важный компонент диагностического алгоритма в комплексном ведении таких пациентов.

Ключевые слова: дефицит железа, врожденные дефекты иммунитета, иммунный ответ, дендритные клетки, CD8+ Т-лимфоциты, нейтрофилы

Для цитирования: Дайхес А. В., Корсунский И. А., Федорова Л. А., Корсунский А. А. Влияние дефицита железа на иммунный ответ у пациентов с врожденными дефектами иммунитета: обзор современных данных. Лечащий Врач. 2026; 4 (29): 94–100. <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.013>

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

The impact of iron deficiency on immune response in patients with inborn errors of immunity: a review of current evidence

Alena V. Daykhes¹

Ilya A. Korsunskiy²

Ludmila A. Fedorova³ ✉

Anatoly A. Korsunskiy⁴

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; [mulenkovaalena@mail.ru](mailto:mulenковаalena@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2917-9318>

² State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G. N. Speransky of the Department of Health of the City of Moscow; iliakors@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7822-2477>

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; ludmila-fedorova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9154-3219>

⁴ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; dr_kaa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9087-1656>

Abstract

Objective. To summarize the available data on the impact of iron deficiency on innate and adaptive immunity, focusing on the molecular mechanisms and clinical implications for patients with inborn errors of immunity. This article is a comprehensive review dedicated to describing the co-regulatory significance of iron in the formation of immune mechanisms, highlighting the role of iron deficiency as a factor in the dysregulation of various arms of the immune response.

Materials and methods. The review presents an analysis of the role of iron homeostasis in regulating the immune system. A literature search (1975–2025) was conducted in the PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar, and eLibrary databases. Publication selection was based on thematic relevance, belonging to peer-reviewed sources, and full-text availability. The goal of this synthesis is to provide a comprehensive picture of current knowledge.

Results. This literature review demonstrates the critical role of iron in immune system function. Iron deficiency, a global health problem, comprehensively disrupts the immune response. The impact of iron deficiency on humoral and cytokine profiles remains a subject of debate. On the part of innate immunity, IRP-dependent impairment of neutrophil differentiation and a reduced pool of dendritic cell precursors in the bone marrow are observed. This leads to defects in adaptive immunity: impaired activation of CD4+ T cells and suppression of clonal expansion of CD8+ T lymphocytes due to blockade of the tricarboxylic acid cycle and aspartate deficiency. The discovered mechanisms indicate that iron deficiency can serve as a predictor of severe infections and an ineffective vaccine response in patients with inborn errors of immunity, underscoring the need to monitor iron metabolism parameters in their management.

Conclusion. Iron deficiency in immunocompromised patients creates a vicious cycle, worsening existing immunodeficiency and increasing the risk of infections. Monitoring iron metabolism parameters and its timely correction should be considered an important component of the diagnostic algorithm in the comprehensive management of such patients.

Keywords: iron deficiencies, inborn errors of immunity, immune response, dendritic cells, CD8+ T lymphocytes, neutrophils

For citation: Daykhes A. V., Korsunskiy I. A., Fedorova L. A., Korsunskiy A. A. The impact of iron deficiency on immune response in patients with inborn errors of immunity: a review of current evidence. *Lechaschi Vrach*. 2026; 3 (29): 94–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.013>

Conflict of interests. Not declared.

Иммунный ответ представляет собой энергетически затратный процесс, требующий точной координации метаболических реакций. Среди всех микроэлементов железо играет фундаментальную и многогранную роль в обеспечении эффективности иммунных реакций. Будучи кофактором многих ферментов, оно необходимо для пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, генерации активных форм кислорода в фагоцитах, работы дыхательной цепи в митохондриях и синтеза ДНК [1]. Исторически связь железа и иммунитета рассматривалась преимущественно в контексте инфекционных заболеваний, при которых снижение уровня железа в плазме является частью защитной стратегии организма, ограничивающей доступность необходимого субстрата в процессах жизнедеятельности для патогенных микроорганизмов. Однако накопленные за последние годы данные демонстрируют, что дефицит железа сам по себе является мощным иммуномодулирующим

фактором, способным вызывать глубокую дисфункцию различных звеньев иммунной системы. Показано, что дефицит железа не просто ограничивает пролиферацию CD8+ Т-лимфоцитов, а вызывает их глубокую функциональную недостаточность, нарушая митохондриальный метаболизм и синтез аспартата, что в свою очередь блокирует биосинтез пиримидинов. Параллельно было установлено, что дефицит железа нарушает развитие и функцию антигенпрезентирующих дендритных клеток как ключевых дирижеров иммунного ответа, снижая их способность к активации Т-клеток и продукции цитокинов. Эти данные дополняются клиническими наблюдениями ассоциации железодефицитной анемии у детей со снижением количества и функциональной активности клеточного звена адаптивного иммунитета.

В контексте врожденных дефектов иммунитета (ВДИ), представляющих собой генетически детерминированные нарушения функции звеньев иммунной системы, проблема

дефицита железа приобретает особую актуальность. У пациентов с ВДИ нарушения метаболизма железа могут возникать вторично, вследствие хронических инфекций, воспаления, мальабсорбции или кровопотерь. Возникающий при этом железодефицит сопровождается иммунологическим дефектом, создавая порочный круг: исходно ослабленная иммунная система получает дополнительный метаболический удар, что может усугублять тяжесть течения заболевания, частоту инфекционных осложнений и снижение эффективности вакцинации.

Таким образом, понимание тонких механизмов влияния железа на иммунный ответ перестает быть сугубо теоретическим интересом и становится важной составляющей комплексного подхода к ведению пациентов с ВДИ. Целью данной обзорной статьи является систематизация современных данных о роли железа в регуляции иммунных реакций, с акцентом на молекулярные механизмы, клинические последствия его дефицита.

Настоящий обзор литературы был выполнен с целью синтеза современных знаний о роли железа и его гомеостаза в функционировании иммунной системы. Поиск релевантных публикаций проводился в базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar и eLibrary. Анализируемые публикации охватывают временной период с 1975 по 2025 год. При поиске литературы учитывалась принадлежность к рецензируемым научным журналам; четкая тематическая направленность на изучение связи железа и иммунной функции на молекулярном, клеточном, органном уровне; доступность полного текста. В первую очередь отбирались оригинальные исследовательские статьи, а также авторитетные обзоры для формирования общей концептуальной основы. Данный обзор является описательным и представляет собой авторский анализ и обобщение литературы, направленное на создание целостной научной картины.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Железо — критически важный микроэлемент для ряда физиологических процессов организма, в котором осуществляется жесткий контроль над метаболизмом железа, характеризующийся минимальными потерями. Гомеостаз железа обеспечивается за счет ряда физиологических и биохимических механизмов:

- 1) контролируемая абсорбция в кишечнике;
- 2) циркуляция железа при участии трансферрина;
- 3) рециркуляция железа путем фагоцитоза макрофагами эритроцитов и транспортировка в красный костный мозг для эффективного эритропоэза;
- 4) депонирование резервов в форме ферритина.

Основными источниками поступления железа в плазму служат процессы его рециркуляции из разрушенных эритроцитов, абсорбции пищевого железа энтероцитами и его мобилизация из внутриклеточных запасов. Ключевым регулятором обмена железа выступает белок гепсидин, он регулирует поступление железа в плазму: связываясь с железоэкспортирующим белком — ферропортином и индуцируя его деградацию, что приводит к задержке железа внутри железоэкспортирующих клеток [2]. Каждая клетка организма получает железо из плазменного трансферрина, экспрессируя рецептор к трансферрину на своей мембране, после

чего комплекс интернализуется в эндоцитарной везикуле и железо высвобождается в цитоплазму. Внутри клетки железо либо используется для синтеза железосодержащих соединений, либо запасается в ферритине — крупном сферическом белке, способном удерживать до 4500 атомов железа, и гемосидерине, который представляет собой агрегаты частично денатурированного ферритина. Физиологическая потеря железа происходит главным образом путем десквамации эпителиальных клеток мочевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта (около 1 мг/день), у женщин репродуктивного возраста — дополнительно во время менструации (1–5 мг/день) [3].

Наиболее уязвимыми группами населения в отношении развития анемии являются дети в возрасте до 5 лет, половозрелые подростки и женщины репродуктивного возраста, беременные и женщины в послеродовом периоде, а также пожилые [4]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения от 2023 года более 500 миллионов женщин от 15 до 49 лет и 269 миллионов детей от 6 до 59 месяцев страдают анемией различных типов. По данным Росстата, общая заболеваемость анемиями в Российской Федерации в 2023 году достигла показателя 1097,7 на 100 тысяч населения, что в абсолютных цифрах соответствует 1 607 490 случаям. Среди всех форм анемий железодефицитная анемия (ЖДА) по распространенности занимает лидирующую позицию.

Дефицит железа (ДЖ) представляет собой глобальную проблему здравоохранения. Помимо гематологических последствий, железо является критическим микроэлементом для нормального функционирования иммунной системы. В ряде исследований отмечается более выраженное влияние ДЖ на клеточное звено иммунитета [5] в связи с ролью микроэлемента в пролиферации лимфоцитарного пула, необходимо также учитывать, что иммунная система функционирует как единая интегрированная организация, в которой реакции тесно взаимосвязаны. В рамках этой системы нарушение созревания и функции CD19⁺ В-лимфоцитов закономерно может приводить к снижению концентрации некоторых субклассов иммуноглобулина G, дефицит которых нарушает формирование адекватного высокоаффинного антительного ответа.

Однако данные, полученные в исследованиях Bagchi и соавт., Macdougall и соавт. и Walter и соавт., не выявили достоверной связи между уровнем иммуноглобулинов и ДЖ, что указывает на неоднозначность имеющихся результатов и необходимость дальнейшего изучения данного аспекта [6–8].

В работе Т. Н. Hassan и соавт. (2016) демонстрируется системное негативное влияние ЖДА на гуморальное звено иммунитета и фагоцитарную активность клеток у детей [9]. Анализ взаимосвязи между ДЖ и цитокиновым профилем демонстрирует противоречивость существующих данных. В исследованиях с использованием культур клеток *in vitro* было зафиксировано усиление продукции провоспалительных цитокинов — интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли альфа, а также противовоспалительного ИЛ-10 [10]. В клинических исследованиях, в свою очередь, выявлена значимая положительная корреляция между уровнем сывороточного железа и концентрацией ИЛ-6 [9]. Важным патогенетическим звеном данной взаимосвязи является тот

факт, что синтез гепсидина, ключевого регулятора метаболизма железа, индуцируется действием ИЛ-6. Связываясь с белком-транспортером железа – ферропортином, гепсидин блокирует его функцию, что приводит к подавлению процессов абсорбции железа в кишечнике и его высвобождения из клеточных депо.

Система железочувствительных элементов РНК (Iron-Responsive Element, IRE)/железорегулирующих протеинов (Iron-Regulatory Protein, IRP) представляет собой систему посттранскрипционной регуляции, которая поддерживает клеточный гомеостаз железа [11]. Этот механизм позволяет клетке динамически адаптироваться к колебаниям уровня железа, обеспечивая его адекватное поступление для поддержания процессов жизнедеятельности и одновременно предотвращая его избыток. IRP (IRP1, IRP2) – это цитозольные РНК-связывающие белки, которые с высокой специфичностью распознают IRE-структуры, присутствующие в 3'- и 5'-концевых нетранслируемых областях мРНК, кодирующих ферритин или рецептор трансферрина 1-го типа (TfR1, CD71). В условиях ДЖ IRP находится в свободной форме, связывается с IRE в 3'-нетранслируемой области мРНК и стабилизирует ее, что приводит к экспрессии TfR1 и последующему увеличению импорта железа в клетку. Напротив, при избытке железа IRP теряет сродство к IRE в связи с образованием неактивных комплексов с железом и изменением конформации, 3'-область мРНК дестабилизируется, что прекращает синтез новых рецепторов и препятствует дополнительному захвату железа.

При низкой концентрации внутриклеточного железа происходит связывание свободного IRP с 5'-концевым фрагментом мРНК, что блокирует инициацию трансляции, тем самым подавляя синтез новых молекул ферритина для депонирования железа. Обнаружена взаимосвязь IRP-ассоциированной блокады транспорта железа в клетках-предшественниках нейтрофилов, что приводит к нарушению дифференцировки нейтрофилов и отражается в лейкопении на фоне ДЖ [12]. Согласно протеомным данным, развитие нейтрофилов в значительно большей степени чувствительно к изменениям уровня железа, чем генерация других типов гранулоцитов [13]. Более того, процесс дифференцировки нейтрофилов требует приблизительно в 100 раз больше железа по сравнению с дифференцировкой клеток лимфоидного ростка [14]. Железодефицит значительно снижает функциональную активность нейтрофилов в иммунном ответе в связи с нарушением выработки активных форм кислорода (АФК), а также блокировкой нетоза. Железо выступает необходимым кофактором NADPH-оксидазы как ключевого фермента, обеспечивающего генерацию АФК в процессе окислительного взрыва при фагоцитозе [15]. Таким образом, в условиях ДЖ наблюдается снижение фагоцитарной активности всех клеток миелоидного ряда.

Стоит отметить, что уровень железа влияет на поляризацию дифференцировки макрофагов, таким образом, избыток железа способствует росту провоспалительных М1-макрофагов, а ДЖ в свою очередь стимулирует образование противовоспалительных М2-макрофагов [16].

Дендритные клетки (ДК) являются ключевыми антиген-презентирующими клетками, играющими центральную роль в инициации и регуляции как врожденного, так и адаптив-

ного иммунного ответа. Их способность к эффективно-му захвату, процессингу и презентации антигена, а также к активации наивных Т-лимфоцитов определяет эффективность противомикробной защиты.

Экспериментальные данные Q. Rep и соавт. (2025), полученные на мышинной модели с целенаправленным снижением поступления железа и последующим заражением вирусом гриппа *H1N1*, наглядно демонстрируют клинические последствия дисфункции ДК [17]. У мышей с ДЖ наблюдалось значительное увеличение вирусной нагрузки в легких, выраженная потеря массы тела и более тяжелое течение инфекции по сравнению с контрольной группой. Патофизиологической основой данного фенотипа явилось нарушение миграции ДК в дренирующие лимфатические узлы, что привело к резкому ослаблению активации вирус-специфичных CD8+ и CD4+ Т-лимфоцитов, а также отсутствию возможности эффективно контролировать репликацию вируса.

ДЖ оказывает существенное негативное влияние на ранние этапы развития ДК [18, 19]. Онтогенез ДК представляет собой многостадийный процесс, проходящий этапы дифференцировки от общих миелоидных предшественников (CMP) через стадии предшественников гранулоцитов-макрофагов (GMP), предшественников макрофагов и ДК (MDP), общих предшественников ДК (CDP), циркулирующих предшественников классических ДК (pre-cDCs), моноцитов, плазмацитоидных ДК (pDC) до зрелых ДК лимфоидной ткани (CD8+ и CD11b+ ДК). При ДЖ наблюдается значительное снижение содержания в костном мозге ключевых клеток-предшественниц ДК, в большей степени отмечается уменьшение популяции MDP и CDP. Маркером железодефицитного состояния служит повышенная экспрессия рецептора трансферрина (CD71), повышение экспрессии гена Tfrc у клеток-предшественников в качестве компенсаторного механизма в условиях ограниченного поступления железа, что косвенно указывает на железозависимый характер дефицита ДК [17].

Кроме того, отмечается снижение экспрессии Toll-подобных рецепторов, таких как TLR2 и TLR4, на цитоплазме MDP, в свою очередь в отсутствие сигнализации TLR2–MyD88 снижается клональная экспансия CD8+ Т-клеток, уменьшая эффективность противовирусного иммунитета [20]. В условиях железодефицитного состояния ДК не способны в достаточной степени повышать экспрессию CD40 на своей поверхности с целью презентации антигена через МНС-II наивным CD4+ Т-лимфоцитам для их дальнейшей дифференцировки [17]. Значимость данного взаимодействия заключается в том, что связывание CD40 на ДК с CD40L на Т-лимфоцитах активирует внутриклеточную сигнализацию в ДК, потенцируя их антигенпрезентирующую функцию и стимулируя секрецию ИЛ-12, что поляризует дифференцировку наивных CD4+ Т-клеток в сторону Th1-фенотипа [21]. В контексте ВДИ нарушение функции ДК, обусловленное дефицитом железа, может служить критическим фактором, усугубляющим исходный дефект и повышающим восприимчивость к оппортунистическим инфекциям. Актуальность проблемы дисфункции ДК, обусловленной недостаточностью железа, не ограничивается теоретическими данными. В исследованиях на животных моделях было продемонстрировано, что восполнение ДЖ посредством коррекции диеты приводит к значительному улучшению функциональных показателей ДК [17].

CD8⁺ цитотоксические Т-лимфоциты играют ключевую роль в противовирусном и противоопухолевом иммунитете, что требует от них способности к быстрой клональной экспансии после активации. Этот процесс является крайне энергозатратным и зависит от эффективной перестройки клеточного метаболизма. В качестве кофактора ключевых ферментов дыхательной цепи и синтеза ДНК железо традиционно рассматривалось как необходимое условие для пролиферации, однако последние данные свидетельствуют о более специфическом и фундаментальном механизме влияния ДЖ на функциональную состоятельность CD8⁺ Т-лимфоцитов.

В исследовании М. R. Teh с соавт. (2025) выявлено относительно умеренное возмущение транскриптомики и протеомики, что противоречит выраженному ингибированию пролиферации на фоне ДЖ [22]. Зафиксировано выраженное снижение активности цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) как ключевого этапа клеточного дыхания вследствие угнетения железозависимых ферментов — аконитазы-2 (ACO2) и сукцинатдегидрогеназы (SDH), что приводит к истощению запасов АТФ. Угнетение ЦТК происходит на уровне оксалоацетата, таким образом, уровень внутримитохондриального аспартата оказывается высоким, что, вероятно, связано с блокировкой его транспортера SLC25A12/13, функция которого зависит от протонного градиента, нарушенного при ДЖ. Добавление аспартата в культуральную среду, обеспечивающее его прямой доступ в цитозоль, существенно нивелирует пролиферационный дефект, что указывает на ключевую роль нарушения внутриклеточного транспорта аспартата в понимании его метаболической роли в функциональных дефектах CD8⁺ Т-лимфоцитов, индуцированных ДЖ.

Таким образом, ДЖ вызывает у CD8⁺ Т-лимфоцитов не генерализованную пролиферативную блокаду, а специфическую метаболическую дисфункцию, связанную с нарушением митохондриального метаболизма и последующим дефицитом аспартата, лимитирующим синтез пиримидинов.

ДЖ выступает инициатором дисрегуляции как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Его коррекция у пациентов с ВДИ выходит за рамки лечения анемии и должна рассматриваться как важный компонент метаболической поддержки иммунной системы, направленный на разрыв порочного круга: развитие инфекции вследствие первичного иммунологического дефекта обуславливает железодефицитное состояние, а ДЖ в свою очередь приводит к усугублению нарушения звеньев иммунного ответа. Проведенный анализ современных данных позволяет сформулировать ряд ключевых выводов о системном влиянии ДЖ на качественную и функциональную перестройку иммунных клеток.

Установлено, что нарушение гомеостаза железа комплексно влияет на многокомпонентный характер иммунного ответа. Со стороны врожденного иммунитета наблюдаются IRP-зависимое нарушение дифференцировки нейтрофилов и дисрегуляция развития ДК, что проявляется в снижении пула их предшественников (MDP и CDP) в костном мозге. Эти изменения опосредуют нарушения в адаптивном иммунитете: снижается эффективность активации наивных CD4⁺

Т-лимфоцитов дендритными клетками, а блокада цикла трикарбоновых кислот, вызванная дефицитом железозависимых ферментов, подавляет способность CD8⁺ Т-лимфоцитов к клональной экспансии. Помимо общепризнанного значимого влияния на клеточное звено, ДЖ имеет существенное значение и для развития дисфункции гуморального иммунитета, что находит отражение в изменении профиля цитокинов.

Значительное влияние железа в качестве метаболического регулятора иммунологических реакций отражает клиническую ориентированность работы. Представляется необходимым контроль показателей обмена железа при ведении пациентов с ВДИ, учитывая доказанное влияние на компоненты иммунной системы. Обнаруженные молекулярные механизмы влияния ДЖ на ключевые иммунные клетки указывают на потенциальную роль недостаточности железа при ВДИ в качестве предиктора повышенного риска развития тяжелых инфекционных процессов и формирования менее эффективного поствакцинального иммунитета. Для подтверждения статистической значимости и установления пороговых значений исследуемых показателей требуются дальнейшие целенаправленные проспективные клинические исследования. Последние достижения включают использование растворимого рецептора трансферрина 1-го типа или гепсидина для улучшения обнаружения и классификации абсолютных и функциональных разновидностей ДЖ [23]. Рутинный мониторинг гемоглобина, эритроцитарных индексов, сывороточного железа и ферритина представляется перспективным направлением для улучшения клинических исходов и повышения качества жизни пациентов с ВДИ.

Основной проблемой лечения и профилактики иммунологических дисфункций, сопровождающихся ДЖ у детей, является тот факт, что его влияние на тонкие механизмы функционирования различных элементов иммунитета сказывается уже на самых ранних стадиях железодефицитных состояний. На этом этапе перспективным подходом может стать применение биологически активных добавок (БАД) и витаминных комплексов с доказанной высокой биодоступностью и минимально возможным содержанием железа. Одним из таких БАДов является Юнифер детский (раствор железа с хелатирующим комплексом в восстановительной среде), разрешенный детям от 3 лет, показавший эффективность и отсутствие побочных эффектов.

Лечение ЖДА у пациентов должно быть направлено прежде всего на устранение причин ДЖ, включая хронические кровопотери, нарушения абсорбции, а также активные инфекции и воспалительные процессы [24–26]. Терапевтические дозировки железа зависят от возраста пациента: у детей до трех лет — 3 мг/кг в сутки, старше трех лет — 45–60 мг/сутки, у подростков и взрослых — 120 мг/сутки [27]. В настоящее время доказана эффективность и лучшая переносимость коротких и альтернирующих курсов терапии, что способствует снижению уровня гепсидина и улучшению абсорбции. Для повышения биодоступности препараты следует принимать с учетом фармакокинетических взаимодействий: избегать одновременного приема с танинами (чай, кофе) и продуктами с высоким содержанием кальция.

Выбор терапевтической стратегии определяется степенью тяжести ЖДА. При легких и среднетяжелых формах рекомендованы пероральные препараты, а парентеральная терапия показана при тяжелой ЖДА (гемоглобин < 70 г/л), продолжающейся кровопотере, синдроме мальабсорбции, а также при непереносимости или неэффективности пероральных форм [27]. Дозировка препаратов железа для парентерального введения рассчитывается по формуле Ганзони. Внутривенное введение требует мониторинга потенциальных осложнений, включая реакции гиперчувствительности и развитие гипофосфатемии. Оценка эффективности терапии включает многоуровневый контроль лабораторных показателей, в том числе ретикулоцитарный ответ на 7-е сутки, динамику уровня гемоглобина к 4-й неделе [26, 28].

Назначение препаратов железа пациентам с иммунодефицитами требует особой осторожности в связи с риском потенциального повышения восприимчивости к инфекциям. Необходим тщательный лабораторный и клинический мониторинг. Следует отметить, что детализированные рекомендации по коррекции ЖДА у пациентов с первичными иммунодефицитами в настоящее время отсутствуют, что требует междисциплинарного подхода с привлечением гематолога и иммунолога. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи — Дайхес А. В., Корсунский А. А.

Написание текста — Дайхес А. В., Федорова Л. А.

Сбор и обработка материала — Дайхес А. В., Корсунский И. А.

Анализ материала — Дайхес А. В.

Редактирование — Корсунский А. А., Федорова Л. А.

Утверждение окончательного варианта статьи — Корсунский А. А.

Contribution of authors:

Concept of the article — Daykhes A. V., Korsunskiy A. A.

Text development — Daykhes A. V., Fedorova L. A.

Collection and processing of material — Daykhes A. V., Korsunskiy I. A.

Editing — Korsunskiy A. A., Fedorova L. A.

Approval of the final version of the article — Korsunskiy A. A.

Литература/References

1. Frost J. N., Drakesmith H. Iron and the immune system. *Nature Reviews Immunology*. 2025. 16 June. DOI: 10.1038/s41577-025-01193-y. Epub ahead of print. PMID: 40524018.
2. Park C. H., Valore E. V., Waring A. J., Ganz T. H. Hepcidin, a Urinary Antimicrobial Peptide Synthesized in the Liver. *Journal of Biological Chemistry*. 2001; 11 (276): 7806–7810. DOI: 10.1074/jbc.M008922200.
3. Galetti V., Stoffel N. U., Sieber C., Zeder C., Moretti D., Zimmermann M. B. Ferritin and hepcidin concentrations indicating early iron deficiency in young women based on upregulation of iron absorption. *EClinicalMedicine*. 2021; 39: 101052. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101052.
4. Namaste S. M., Rohner F., Huang J., Bhushan N. L., Flores-Ayala R., Kupka R., Mei Z., Rawat R., Williams A. M., Raiten D. J., Northrop-Clewes C. A., Suchdev P. S. Adjusting ferritin concentrations for inflammation: Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2017; 1 (106): 359S-371S. DOI: 10.3945/ajcn.116.141762.
5. Beard J. L. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *Journal of Nutrition*. 200; 2 (131): 568S-580S.
6. Bagchi K., Mohanram M., Reddy V. Humoral immune response in children with iron deficiency anemia. *British Medical Journal*. 1980; 6224 (280): 1249-1251.
7. Macdougall L. G., Anderson R., MacNab G. M., et al. The immune response in iron-deficient children: impaired cellular defense mechanisms with altered humoral components. *Journal of Pediatrics*. 1975; 6 (86): 833-843.
8. Walter T., Arredondo S., Arevalo M., Stekel A. Effect of iron therapy on phagocytosis and bactericidal activity in neutrophils of iron-deficient infants. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1986; 6 (44): 877-882.
9. Hassan T. H., Badr M. A., Karam N. A., Zkaria M., El Saadany H. F., Abdel Rahman D. M., Shahbah D. A., Al Morshedy S. M., Fathy M., Esh A. M. H., Selim A. M. Impact of iron deficiency anemia on the function of the immune system in children. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 47 (95): e5395. DOI: 10.1097/MD.0000000000005395.
10. Bergman M., Bessler H., Salman H., et al. In vitro cytokine production in patients with iron deficiency anemia. *Clinical Immunology*. 2004; 3 (113): 340-344.
11. Eisenstein R. S., Blemings K. P. Iron Regulatory Proteins, Iron Responsive Elements and Iron Homeostasis. *The Journal of Nutrition*. 1998; 12 (128): 2295-2298. DOI: 10.1093/jn/128.12.2295.
12. Koh M. Iron deficiency suppresses important arm of the innate immune system. 2022. 10 June. URL: <https://www.dkfz.de/en/news/press-releases/detail/iron-deficiency-suppresses-important-arm-of-the-innate-immune-system> (дата обращения: 15.06.2025).
13. Bonadonna M., Altamura S., Tybl E., Palais G., Qatato M., Polycarpou-Schwarz M., Schneider M., Kalk C., Rüdiger W., Ertl A., Anstee N., Bogeska R., Helm D., Milsom M. D., Galy B. Iron regulatory protein (IRP) — mediated iron homeostasis is critical for neutrophil development and differentiation in the bone marrow. *Science Advances*. 2020; 51 (6): eabd7134. DOI: 10.1126/sciadv.abd7134.
14. Frost J. N., Wideman S. K., Preston A. E., Teh M. R., Ai Z., Wang L., Cross A., White N., Yazicioglu Y., Bonadonna M., Clarke A. J., Armitage A. E., Galy B., Udalova I. A., Drakesmith H. Plasma iron controls neutrophil production and function. *Science Advances*. 2023; 46 (9): eadg1012. DOI: 10.1126/sciadv.adg1012.
15. Collins H. L. The role of iron in infections with intracellular bacteria. *Immunology Letters*. 2003; 3 (133): 336-340.
16. Pereira M., Chen T. D., Buang N., Olona A., Ko J. H., Predecki M., Costa A. S. H., Nikitopoulou E., Tronci L., Pusey C. D., Cook H. T., McAdoo S. P., Frezza C., Behmoaras J. Iron regulates T cell immunity via the heme-HRI-eIF2α axis. *Cell Reports*. 2019; 2 (28): 498-511. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.06.030.
17. Ren Q., Xu X., Dong Z., Qiu J., Shan Q., Chen R., Liu Y., Ma J., Liu S. Iron Deficiency Impairs Dendritic Cell Development and Function, Compromising Host Anti-Infection Capacity. *Advanced Science (Weinh)*. 2025; 20 (1): e2408348. DOI: 10.1002/adv.202408348.

18. Brinkmann M., Teuffel R., Laham N., Ehrlich R., Decker P., Lemonnier F. A., Pascolo S. Metal ions and bone marrow-derived dendritic cells act synergistically in the activation of the immune system. *Cell Biochemistry and Function*. 2007; 3 (25): 287-295. DOI: 10.1002/cbf.1343.
19. Kramer J. L., Baltathakis I., Alcantara O. S., Boldt D. H. Differentiation of functional dendritic cells and macrophages from human peripheral blood monocyte precursors is dependent on expression of p21 (WAF1/CIP1) and requires iron. *British Journal of Haematology*. 2002; 3 (117): 727-734. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2002.03473.x.
20. Quigley M., Martinez J., Huang X., Yang Y. A critical role for direct TLR2-MyD88 signaling in CD8 T-cell clonal expansion and memory formation following vaccinia viral infection. *Blood*. 2009; 10 (113): 2256-2264. DOI: 10.1182/blood-2008-03-148809.
21. Hill G. R., Koyama M. Cytokines and costimulation in acute graft-versus-host disease. *Blood*. 2020; 4 (136): 418-428. DOI: 10.1182/blood.2019000952.
22. Teh M. R., Gudgeon N., Frost J. N., Sinclair L. V., Smith A. L., Millington C. L., Kronsteiner B., Roberts J., Marzullo B. P., Murray H., Preston A. E., Stavrou V., Rehwinkel J., Milne T. A., Tennant D. A., Dunachie S. J., Armitage A. E., Dimeloe S., Drakesmith H. Iron deficiency causes aspartate-sensitive dysfunction in CD8⁺ T cells. *Nature Communications*. 2025; 16: 5355. DOI: 10.1038/s41467-025-60204-7.
23. Iriarte-Gahete M., Tarancon-Diez L., Garrido-Rodríguez V., Leal M., Pacheco Y. M. Absolute and functional iron deficiency: Biomarkers, impact on immune system, and therapy. *Blood Reviews*. 2024; 68: 101227. DOI: 10.1016/j.blre.2024.101227.
24. Auerbach M., DeLoughery T. G., Tirnauer J. S. Iron Deficiency in Adults: A Review. *JAMA*. 2025; 20 (333): 1813-1823. DOI: 10.1001/jama.2025.0452.
25. Ganz T. Anemia of Inflammation. *The New England Journal of Medicine*. 2019; 12 (381): 1148-1157. DOI: 10.1056/NEJMr1804281.
26. Latimer K., Baci G., Layne M. Iron Deficiency Anemia: Evaluation and Management. *American Family Physician*. 2025; 5 (112): 538-545. PMID: 41252836.
27. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Железодефицитная анемия: клинические рекомендации. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/669_2 (дата обращения: 13.12.2025). The Ministry of Health of the Russian Federation. Iron deficiency anemia: clinical guidelines. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/669_2 (accessed: 13.12.2025). (In Russ.)
28. Lopez A., Cacoub P., Macdougall I. C., et al. Iron Deficiency Anaemia. *Lancet* (London, England). 2016; 10021 (387): 907-916. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60865-0.

Сведения об авторах:

Дайхес Алена Валерьевна, ординатор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; mulenkovaalena@mail.ru

Корсунский Илья Анатольевич, д.м.н., врач, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская

городская клиническая больница № 9 имени Г. Н. Сперанского» Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, 123317, Москва, Шмитовский проезд, 29; iliakors@gmail.com

Федорова Людмила Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; ludmila-fedorova@mail.ru

Корсунский Анатолий Александрович, д.м.н., профессор, заведующий ц педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; dr_kaa@mail.ru

Information about the authors:

Alena V. Daykhes, resident, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; mulenkovaalena@mail.ru

Ilya A. Korsunskiy, Dr. of Sci. (Med.), State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G. N. Speransky of the Moscow City Health Department; 29 Shmitovsky Proezd, Moscow, 123317, Russia; iliakors@gmail.com

Ludmila A. Fedorova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Paediatrics and Paediatric Infectious Diseases at the Clinical Institute of Children's Health named after N. F. Filatov, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; ludmila-fedorova@mail.ru

Anatoly A. Korsunskiy, Dr. of Sci. (Med.), Head of Department of Paediatrics and Paediatric Infectious Diseases at the Clinical Institute of Children's Health named after N. F. Filatov, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; dr_kaa@mail.ru

Поступила/Received 08.01.2026

Поступила после рецензирования/Revised 03.02.2026

Принята в печать/Accepted 05.02.2026

Профилактика билиарной патологии на фоне терапии агонистами глюкагоноподобного пептида-1

Е. А. Лялюкова

Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия, lyalykova@rambler.ru,

<https://orcid.org/0000-0003-4878-0838>

Резюме

Введение. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в последние годы стали важными препаратами в лечении пациентов с метаболическими расстройствами, в частности сахарным диабетом 2-го типа и ожирением, благодаря их свойствам улучшать гликемический профиль и приводить к снижению веса за счет усиления секреции инсулина, снижения высвобождения глюкагона и замедления моторики желудка, способствуя длительному чувству насыщения и снижая аппетит. Однако несмотря на их клиническую эффективность применение агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 связано с повышенным риском заболеваний желчного пузыря, особенно при длительном использовании и высоких дозах.

Цель работы. Представить современные клинические данные о частоте и тяжести побочных эффектов со стороны желчного пузыря и желчевыводящих путей у пациентов, получающих терапию агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, возможностях профилактики, эффективности применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты у данной категории больных. В обзоре рассматриваются потенциальные механизмы, посредством которых агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 могут способствовать развитию заболеваний желчевыводящих путей. Результаты систематических обзоров и метаанализов, рандомизированных клинических исследований последних лет свидетельствуют о повышении риска заболеваний желчного пузыря и билиарной системы на фоне терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1. Риск наиболее высок при использовании высоких доз, длительной терапии и у пациентов, принимающих препараты для снижения веса и лечения сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида, урсодезоксихолевая кислота

Для цитирования: Лялюкова Е. А. Профилактика билиарной патологии на фоне терапии агонистами глюкагоноподобного пептида-1. Лечащий Врач. 2026; 4 (29): 101-108. <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.014>

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

Prevention of biliary diseases associated with GLP-1 receptor agonist therapy

Elena A. Ljaljukova

Omsk State Medical University, Omsk, Russia, lyalykova@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4878-0838>

Abstract

Background. In recent years, glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1a) have emerged as pivotal therapeutic agents in the management of metabolic disorders, particularly type 2 diabetes mellitus and obesity. This is due to their ability to improve glycemic control and facilitate weight loss by enhancing insulin secretion, suppressing glucagon release and delaying gastric emptying by promoting prolonged satiety and reducing appetite. However, despite their clinical efficacy, therapy with GLP-1RAs has been associated with an increased risk of gallbladder disease, especially with prolonged use and higher doses.

Objective. The aim of this study is to evaluate current clinical data regarding the incidence and severity of adverse effects involving gallbladder and biliary tract in patients receiving GLP-1 α therapy, to evaluate potential prevention strategies and to assess the efficacy of ursodeoxycholic acid (UDCA) in this patient population. The objective of this review is to examine the potential mechanisms through which GLP-1 receptor agonists may contribute to the development of biliary tract diseases. Recent systematic reviews, meta-analyses and Randomized Controlled Trials (RCTs) indicate an increased risk of gallbladder and biliary tract diseases with GLP-1 receptor agonist therapy. The risk is highest with high-dose and long-term therapy, as well as in patients treated for weight loss and type 2 diabetes mellitus (T2DM). The increased risk of gallbladder diseases associated with GLP-1 receptor agonists therapy has important clinical implications necessitating careful monitoring of the gallbladder and biliary tract before initiation, as well as of patients receiving GLP-1 receptor agonist

therapy. UDCA positively affects cholestasis, reduces the inflammation and improves metabolic parameters; therefore, it is recommended for the prevention and treatment of adverse events associated with GLP-1 receptor agonist therapy.

Keywords: cholelithiasis, GLP-1 receptor agonists, ursodeoxycholic acid

For citation: Ljaljukova E. A. Prevention of biliary diseases associated with GLP-1 receptor agonist therapy. *Lechaschi Vrach*. 2026; 4 (29): 101-108. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.014>

Conflict of interests. Not declared.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (ар-ГПП-1) представляют собой синтетически произведенные рекомбинантные полипептиды, разработанные для имитации эффектов природного ГПП-1, но с более длительным действием. В отличие от природного ГПП-1, который быстро расщепляется дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4), ар-ГПП-1 структурно модифицированы и сохраняют устойчивость к деградации под действием ДПП-4. Эта модификация позволяет им оставаться активными в течение более длительного времени, обеспечивая пролонгированный терапевтический эффект [1].

Ар-ГПП-1 оказывают системное действие на органы и ткани: через механизмы центральной регуляции эти препараты способствуют снижению потребления пищи и воды и нормализуют поведение, связанное с насыщением, одновременно способствуя нейропротекции. В печени агонисты рецепторов ГПП-1 снижают глюконеогенез и стеатоз, одновременно усиливая гликолиз и синтез гликогена [2].

Воздействие на мышцы включает повышение чувствительности к инсулину и поглощения глюкозы. Ар-ГПП-1 улучшают сократительную способность миокарда, увеличивают сердечный выброс, поглощение глюкозы, усиливают вазодилатацию и защищают миоциты от апоптоза [2]. Препараты способствуют также диурезу и натрийурезу, улучшая функцию почек [2], снижают моторику и замедляют опорожнение желудка, что способствует улучшению гликемического контроля и продлению чувства сытости [2].

В поджелудочной железе ар-ГПП-1 увеличивают синтез и секрецию инсулина, а также пролиферацию и выживаемость β -клеток, одновременно снижая секрецию глюкагона и апоптоз. Наконец, в костной ткани данные препараты стимулируют костеобразование и увеличивают кост-

ную массу. Перечисленные эффекты демонстрируют многогранный терапевтический потенциал ар-ГПП-1 в лечении метаболических расстройств с особым акцентом на необходимость мониторинга осложнений, связанных с желчным пузырем, моторика и сократительная способность которого снижаются [2].

Учитывая влияние на снижение веса, моторику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сократительную способность желчного пузыря, применение ар-ГПП-1 может усиливать риски развития желчнокаменной болезни (ЖКБ) [2]. Механизмы, посредством которых ар-ГПП-1 способствуют формированию заболеваний желчного пузыря, не полностью изучены.

Целью данного обзора было представить современные клинические данные о частоте и тяжести побочных эффектов со стороны желчного пузыря и желчевыводящих путей (ЖВП) у пациентов, получающих терапию ар-ГПП-1, в возможностях профилактики и эффективности применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) у данной категории пациентов. В обзоре рассматриваются потенциальные механизмы, посредством которых ар-ГПП-1 могут способствовать развитию заболеваний ЖВП с акцентом на роль подавления холецистокинина, сигнализации рецепторов желчных кислот (ЖК) и др. В обзоре представлен алгоритм снижения риска развития заболеваний ЖВП у пациентов, получающих ар-ГПП-1.

Недавно проведенные метаанализы и систематические обзоры подтвердили связь между применением ар-ГПП-1 и повышенным риском заболеваний ЖВП и желчного пузыря, особенно ЖКБ [1-5].

Анализ данных FAERS за 2005-2021 гг. выявил 36 случаев острого холецистита, связанных с применением ар-ГПП-1, причем почти половина случаев возникла в течение 90 дней после начала терапии [2].

Проведены систематический обзор и метаанализ рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых в общей сложности было включено 76 исследований при участии 103 371 пациента (средний возраст $57,8 \pm 6,2$ года; 40,5% женщин). Во всех включенных исследованиях рандомизация к лечению ар-ГПП-1 была связана с повышенным риском заболеваний желчного пузыря или ЖВП (относительный риск, ОР, равнялся 1,37; 95% доверительного интервала, ДИ, составили 1,23-1,52), в частности ЖКБ (ОР 1,27; 95% ДИ 1,10-1,47), холецистита (ОР 1,36; 95% ДИ 1,14-1,62) и заболевания ЖВП (ОР 1,55; 95% ДИ 1,08-2,22).

Применение ар-ГПП-1 также было связано с повышенным риском заболеваний желчного пузыря или ЖВП в исследованиях, посвященных снижению веса ($n = 13$; ОР 2,29; 95% ДИ 1,64-3,18) и сахарному диабету (СД) 2-го типа ($n = 63$; ОР 1,27; 95% ДИ 1,14-1,43; $p < 0,001$ для взаимодействия). В ходе всех включенных исследований применение ар-ГПП-1 было связано с более высоким риском заболеваний желчного пузыря или ЖВП при более высоких дозах (ОР 1,56; 95% ДИ 1,36-1,78) по сравнению с более низкими дозами (ОР 0,99; 95% ДИ 0,73-1,33; $p = 0,006$ для взаимодействия) и с более длительным применением (ОР 1,40; 95% ДИ 1,26-1,56) по сравнению с более коротким применением (ОР 0,79; 95% ДИ 0,48-1,31; $p = 0,03$ для взаимодействия) [3].

Исследование взаимосвязи между ар-ГПП-1 и ингибиторами ДПП-4 и заболеваниями ЖВП в формате анализа фармаконадзора Китая опубликовано в 2025 году [1]. Выявлено 2215 сообщений о побочных эффектах со стороны ЖВП, 1709 из которых были связаны с ар-ГПП-1 и 506 — с ингибиторами ДПП-4. Ингибиторы ДПП-4 показали значительную связь с заболеваниями ЖВП (отношение шансов, ОШ, 3,09; 95% ДИ 2,83-3,37), особенно ситаглиптин (ОШ 3,46; 95% ДИ 3,13-

3,83). Хотя общая связь для ар-ГПП-1 (ОШ 1,60; 95% ДИ 1,52-1,68) не была статистически значимой, семаглутид (ОШ 4,06; 95% ДИ 3,76-4,39) и лираглутид (ОШ 3,88; 95% ДИ 3,50-4,29) показали существенный риск. Авторами сделан вывод, что применение ингибиторов ДПП-4 потенциально связано с заболеваниями ЖВП, что требует контроля за терапией. Хотя общая связь с ар-ГПП-1 не была статистически значимой, в отношении отдельных препаратов были выявлены факторы, указывающие на необходимость повышения осведомленности врачей о риске побочных эффектов со стороны ЖВП [1].

С. Тао и соавт. (2025) опубликовали данные о нежелательных явлениях, связанных с холециститом и ЖКБ, вызванных ар-ГПП-1, из базы данных Системы отчетности о нежелательных явлениях FDA (англ. Food and Drug Administration — Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств Министерства здравоохранения и социальных служб США) с первого по второй квартал 2024 года. Выявлено 1829 сообщений, в которых ар-ГПП-1 были указаны в качестве основного препарата, вызвавшего развитие патологии желчного пузыря и ЖВП у 1651 пациента. Большинство случаев наблюдалось у пациентов в возрасте 45 лет и старше, при этом значительно более высокая распространенность отмечалась у женщин. Медианное время начала холецистита и ЖКБ, вызванных ар-ГПП-1, составило 182 дня, при этом наблюдались вариации в зависимости от препарата, пола и возрастной группы [4].

Эти и некоторые другие клинические данные свидетельствуют об острой необходимости изучения основных механизмов, посредством которых ар-ГПП-1 могут повышать риски, связанные с патологией желчного пузыря и ЖВП [1-5].

Хотя потеря веса сама по себе является признанным фактором образования камней в желчном пузыре, она не полностью объясняет увеличение частоты их появления, наблюдаемое при применении ар-ГПП-1.

Ар-ГПП-1 влияют на функцию желчного пузыря посредством нескольких механизмов, которые могут увеличить риск заболеваний ЖВП (рис. 1).

Важным механизмом является подавление секреции холецистокинина (ХЦК) — гормона, необходимого для сокращения желчного пузыря, чья основная физиологическая функция заключается в депонировании и концентрировании желчи, поступающей из печени. Вне приемов пищи желчный пузырь накапливает желчь, концентрируя ее путем всасывания воды и электролитов [6, 7]. В ответ на прием пищи, особенно содержащей жиры, энтероэндокринными клетками тонкого кишечника вырабатывается ХЦК, и желчь поступает в кишечник, обеспечивая эмульгирование и всасывание пищевых жиров.

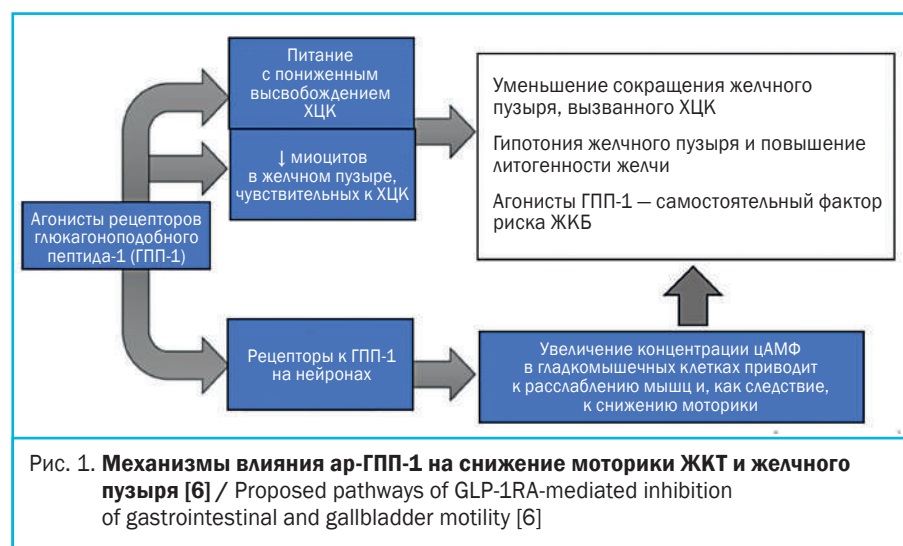
ХЦК играет ключевую роль в регуляции функции желчного пузыря. Связываясь с рецепторами ХЦК на гладкомышечных клетках стенки желчного пузыря, ХЦК вызывает его сокращение и выводит концентриро-

ванную желчь через пузырный проток в общий желчный проток, а затем в тонкий кишечник. В то же время ХЦК вызывает расслабление сфинктера Одди — клапана, контролирующего поток желчи и ферментов поджелудочной железы в тонкий кишечник. Помимо прямого воздействия на сокращение желчного пузыря и расслабление сфинктера Одди, ХЦК действует на нейронные пути, регулирующие как функцию желчного пузыря, так и чувство насыщения [6, 7].

В тонком кишечнике ХЦК связывается с соответствующими рецепторами на афферентных нейронах блуждающего нерва, инициируя передачу сигналов в ядро в стволе головного мозга. Эта сигнализация запускает высвобождение нейромедиаторов, вызывающих чувство насыщения, одновременно координируя высвобождение желчи в зависимости от содержания жира в пище [5, 6].

J. F. Rehfeld с соавт. (2018) показали, что ар-ГПП-1 снижают постпрандиальное высвобождение ХЦК, что приводит к недостаточному постпрандиальному опорожнению желчного пузыря. Это нарушение сократительной функции вызывает застой желчи, в результате которого она остается в желчном пузыре в течение длительного времени, что увеличивает вероятность кристаллизации холестерина и образования камней. Кроме того, снижение активности ХЦК влияет на нейронные пути, участвующие в насыщении, что может косвенно влиять на моторику желчного пузыря, изменяя обратную связь между ЖКТ и мозгом [5].

Фарнезоидный X-рецептор (Farnesoid X receptor, FXR) играет решающую роль в функционировании желчного пузыря, поддерживая баланс ЖК и регулируя моторику. FXR — это ядерный рецептор, активируемый ЖК, который контролирует их синтез и транспорт посредством механизма обратной связи. Его активация подавляет выработку ЖК путем ингибирования ключевых ферментов, таких как холестерол-7 α -гидроксилаза и стерол-12 α -гидроксилаза. FXR модулирует ключевые транспортеры ЖК для поддержания надлежащего потока и состава желчи, а также индуцирует транспорт ЖК из гепатоцитов [2].



Помимо своей роли в пищеварении, ЖК также функционируют как сигнальные молекулы, регулирующие метаболические процессы, включая секрецию инкретиновых гормонов, таких как ГПП-1 [2]. В частности, активация рецептора желчных кислот, связанная с G-белком TGR5 (Takeda G-receptor 5), стимулирует высвобождение ГПП-1 из L-клеток кишечника. После приема пищи ЖК высвобождаются из желчного пузыря в тонкий кишечник, где они активируют рецепторы TGR5 на энтероэндокринных клетках [2].

Помимо применения ар-ГПП-1 существуют другие факторы риска (ФР) заболеваний желчного пузыря. Понимание этих ФР имеет решающее значение для выявления и лечения пациентов из группы высокого риска, проходящих лечение ар-ГПП-1. Эти ФР можно условно разделить на демографические, метаболические, фармакологические и факторы образа жизни. К демографическим факторам относятся пол и возраст, которые существенно влияют на риск заболеваний желчного пузыря. Женщины подвержены повышенному риску из-за воздействия эстрогена, который увеличивает насыщенность желчи холестерином, тем самым способствуя образованию желчных камней.

Точно так же пожилой возраст связан со снижением моторики желчного пузыря и изменениями состава желчи, располагая пожилых людей к осложнениям, связанным с желчным пузырем. Метаболические факторы играют важную роль в риске заболеваний желчного пузыря, при этом ожирение является одним из основных факторов. Ожирение увеличивает секрецию холестерина в желчь, что приводит к ее перенасыщению и повышению вероятности осаждения кристаллов холестерина. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, характерные для СД 2-го типа, изменяют моторику желчного пузыря и метаболизм ЖК, еще больше повышая предрасположенность к образованию желчных камней.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является еще одним важным ФР, поскольку имеет общие метаболические нарушения с заболеваниями желчного пузыря (дислипидемия и центральное ожирение), которые усиливают билиарные ослож-

нения. Более того, факторы образа жизни могут повышать метаболические риски, усугубляя вероятность билиарных заболеваний у восприимчивых лиц. Пищевые привычки, такие как диета, богатая жирами и холестерином, способствуют перенасыщению желчи холестерином, ускоряя образование его кристаллов и способствуя образованию желчных камней.

Низкое потребление пищевых волокон связано с нарушением метаболизма ЖК и снижением моторики желчного пузыря, что еще больше увеличивает риск застоя желчи. Низкая физическая активность является еще одним важным фактором образа жизни, поскольку малоподвижность коррелирует с замедлением опорожнения желчного пузыря и повышенной секрецией холестерина с желчью, что повышает вероятность образования камней в желчном пузыре.

Генетическая предрасположенность и семейный анамнез играют решающую роль в риске заболеваний желчевыводящих путей. Вариации в генах, связанных с метаболизмом ЖК, транспортом холестерина и моторикой желчного пузыря, могут существенно влиять на предрасположенность к данной патологии. Полиморфизмы в генах, кодирующих белок для транспорта стеролов (холестерина и растительных стеридов) из печени и кишечника в желчь/просвет кишечника (англ. ATP-binding cassette subfamily G member 8,5 — белок подсемейства АТФ-связывающих кассет G, 8,5; *ABCG8*, *ABCG5*), участвующие в поступлении холестерина в желчь, связаны с повышенным риском образования камней в желчном пузыре [2].

На этом фоне быстрая потеря веса, будь то за счет строгого ограничения калорий, бариатрической хирургии или применения ар-ГПП-1, усугубляет традиционные ФР, связанные с билиарной патологией.

Оценка и стратификация риска заболеваний желчного пузыря у пациентов, получающих лечение ар-ГПП-1, должны включать тщательный анализ всех указанных ФР, существующих у больного до начала лечения (табл. 1): демографических (возраст, пол, семейный анамнез), медицинских (анамнез заболеваний желчного пузыря, метаболических нарушений, таких как СД 2-го типа, НАЖБП, ожирение, инсу-

линорезистентность и анамнез быстрой потери веса) и факторов образа жизни (состав рациона питания, потребление клетчатки и уровень физической активности).

Рекомендуется определять несколько уровней риска у пациентов, планирующих терапию ар-ГПП-1 [2]:

1. Низкий риск: пациенты с минимальными проявлениями или отсутствием значимых ФР, требующие базового обучения, рекомендаций по образу жизни и рутинного клинического наблюдения.

2. Умеренный риск: пациенты с ФР в одной или двух областях, требующие дополнительных рекомендаций по образу жизни и питанию, обучения и исходной оценки функции желчного пузыря.

3. Высокий риск: пациенты с множественными ФР в демографической, медицинской и поведенческой областях, требующие всестороннего консультирования, исходной оценки функции желчного пузыря, регулярного биохимического мониторинга и рассмотрения профилактической терапии УДХК.

Учитывая, что пациенты — кандидаты на терапию ар-ГПП-1 относятся к группе больных с умеренным или высоким риском, хотя бы потому что показанием для лечения является наличие ожирения и/или СД 2-го типа, всем больным до начала терапии показано проведение ультразвукового исследования (УЗИ) для оценки функции желчного пузыря (с желчегонным завтраком) и решение вопроса о терапии препаратами УДХК. Билиарный сладж может встречаться на любой стадии заболеваний ЖВП, в том числе на фоне функциональных расстройств.

Свойства всех ЖК обусловлены их физико-химическими характеристиками, в первую очередь гидрофильностью и гидрофобностью [7].

ЖК — стероиды, состоящие из 24 углеродных атомов и образующиеся из холестерина в печени. Им принадлежит ведущая роль в стабилизации физико-коллоидных свойств желчи. ЖК, как и лецитины желчи и холестерин, являются амфифильными соединениями, поэтому на границе раздела двух сред (вода/воздух, вода/липид, вода/углеводород) гидрофильная часть их молекулы будет направлена в водную,

Таблица. **Факторы, предрасполагающие к образованию билиарного сладжа и желчных камней [19]** / Factors predisposing to biliary sludge and gallstone formation [19]

Холестериновые камни	
Факторы	Механизмы
1. Демографические/генетические факторы: • более высокая распространенность в Северной Европе и Северной Америке по сравнению с Азией; • семейная предрасположенность, предрасположенность при дислипидемии IIa, IIb, III, IV типов	Наследственные особенности ферментов, контролирующих синтез и транспорт компонентов желчи (мутации генов <i>ABCG8</i> , <i>ABCG5</i> , <i>ABCB4</i> , <i>ABCB11</i> , <i>ApoB100</i> и <i>ApoE4</i> , <i>CYP7A1</i> , муцина, <i>Lith13</i> , <i>HMG-CoA</i> -редуктазы). В большинстве случаев заболевания наблюдается полигенное происхождение
2. Метаболические факторы: • питание с высоким содержанием жира и простых углеводов; • ожирение, метаболический синдром, СД	↑ образования и секреции холестерина в желчь; ↓ моторики желчного пузыря
3. Похудение на фоне низкокалорийной, особенно очень низкокалорийной диеты (≤ 800 ккал в сутки)	Мобилизация холестерина из тканей с ↑ его секреции в желчь; ↓ энтерогепатической циркуляции ЖК
4. Женский пол, прием препаратов эстрогенов	Эстрогены стимулируют печеночные липопротеиновые рецепторы, ↑ захвата холестерина из кишечника и его секреции в желчь; ↓ превращения холестерина в его эфиры; ↓ секреции ЖК
5. Нарушение опорожнения желчного пузыря: • продолжительное полное парентеральное питание; • продолжительное голодание, низкожировая диета; • повреждения спинного мозга, автономная нейропатия; • беременность; • влияние лекарств (октреотид*); • бариатрические операции (в отсутствие профилактической ХЭ)	Застой желчи создает условия для нуклеации холестерина
6. Терапия фибратами	↑ секреции холестерина в желчь
7. Нарушения обмена ЖК: • хронические заболевания печени; • поражение терминального отдела подвздошной кишки	↓ секреции ЖК; ↑ пула дезоксихолевой кислоты
Пигментные камни	
Демографические/генетические факторы (проживание в сельской местности, в странах Азии) Хронический гемолиз Цирроз печени (чаще алкогольный) Муковисцидоз Хронический бактериальный и паразитарный холангит Заболевания/резекция подвздошной кишки, обходные кишечные анастомозы Доброкачественная гипербилирубинемия Жильбера	↑ секреции муцинов, иммуноглобулинов Деконъюгация билирубина в желчи под влиянием β-глюкуронидазы бактерий (<i>Escherichia coli</i>) и паразитов (<i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Opisthorchis sinensis</i>) Деконъюгация билирубина в желчи под влиянием β-глюкуронидазы холангиоцитов (особенно при нарушении функции эпителия желчного пузыря по поддержанию pH желчи) ↑ всасывания деконъюгированного билирубина в толстой кишке Гидролиз фосфолипидов желчи до лизолецитина и ЖК, участвующих в образовании матрикса камней

Примечание. *Кристаллизация цефтриаксона в желчи.

а липофильная — в липидную среду. На этом основании их подразделяют на гидрофобные (липофильные) и гидрофильные. К первой группе относятся холевая, дезоксихолевая и литохолевая, а ко второй — урсодезоксихолевая и хенодесоксихолевая. Гидрофобные ЖК оказывают важные пищеварительные эффекты (эмульгация жиров, стимуляция панкреатической липазы, образование мицелл с ЖК и др.), стимулируют выход в желчь холестерина и фосфолипидов, снижают синтез альфа-интерферона гепатоцитами, а также обладают выраженными детергентными свойствами. Гидрофильные ЖК также обладают пищеварительными эффектами, но снижают кишечную абсорбцию холестерина, его синтез в гепатоцитах и поступление в желчь, уменьшают детергентное действие

гидрофобных ЖК, стимулируют выработку гепатоцитами альфа-интерферона [7].

УДХК — природная вторичная ЖК, гепатопротекторное и желчегонное средство, применяемое для лечения широкого спектра заболеваний печени и улучшения оттока желчи [7]. УДХК образуется в кишечнике человека в небольших количествах (около 5% от общего пула), но в отличие от токсичных первичных кислот обладает выраженными гидрофильными, нетоксичными и гепатопротекторными свойствами. УДХК снижает уровень холестерина, обладает иммуномодулирующим эффектом в отношении клеток печени. Помимо холеретического и гепатопротекторного действия, УДХК оказывает широкий спектр плеiotропных эффектов [7-16].

УДХК снижает насыщение желчи холестерином, ингибируя его всасывание в кишечнике и его секрецию в желчь, что демонстрируется снижением фракции холестерина. Цитопротекторное действие УДХК объясняется ее способностью защищать гепатоциты и холангиоциты от повреждения, вызванного гидрофобными первичными ЖК. УДХК обеспечивает цитопротекцию в эпителии печени, сохраняя клеточные структуры, включая плазматические мембраны и митохондрии, и одновременно стимулируя антиапоптотические пути. Кроме того, УДХК может препятствовать образованию активных форм кислорода клетками Купфера, резидентными макрофагами в печени, тем самым снижая уровень оксидантного стресса в гепатоцитах.

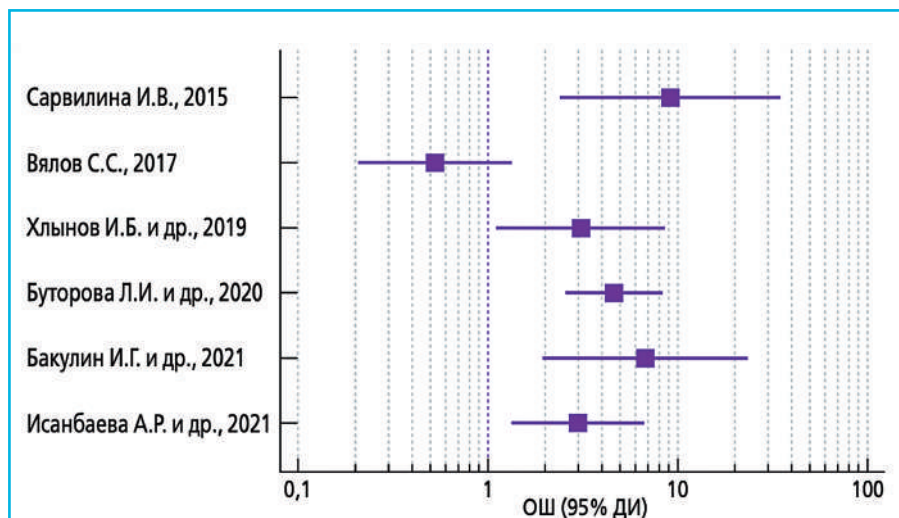


Рис. 2. **Оценка терапевтической эффективности референтного препарата УДХК и его аналогов в растворении билиарного сладжа: метаанализ [8] / Assessment of therapeutic efficacy of the reference ursodeoxycholic acid drug and its analogs in biliary sludge dissolution: a meta-analysis [8]**

УДХК конкурентно вытесняет эндогенные ЖК на уровне подвздошной кишки или на уровне гепатоцитов, тем самым снижая концентрацию токсичных гидрофобных ЖК и одновременно увеличивая абсорбцию гидрофильных ЖК. УДХК уменьшает содержание холестерина в желчи преимущественно путем его дисперсии и формирования жидкокристаллической фазы, а также оказывает влияние на энтерогепатическую циркуляцию желчных солей, уменьшая реабсорбцию в кишечнике эндогенных более гидрофобных и потенциально токсичных соединений. Оказывает влияние на иммунологические реакции, уменьшая патологическую экспрессию HLA-антигенов класса I на гепатоцитах и подавляя продукцию цитокинов и интерлейкинов. Снижает литогенный индекс желчи, увеличивая содержание в ней ЖК. Способствует частичному или полному растворению холестериновых желчных камней при пероральном применении. Оказывает холеретическое действие.

Референтным препаратом УДХК в Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС), включая Российскую Федерацию, является Урсофальк с доказанной эффективностью и безопасностью, который входит в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Подтверждением

более высокой терапевтической эффективности референтного препарата Урсофальк по сравнению с другими препаратами УДХК являются данные недавнего отечественного метаанализа [8]. По его результатам Урсофальк оказался значимо эффективнее других препаратов УДХК в растворении билиарного сладжа как при оценке через 3 месяца терапии (ОШ 3,183; 95% ДИ 1,495-6,777), так и при 6-месячном курсе (ОШ 4,614; 95% ДИ 2,881-7,388) [8] (рис. 2).

Исследования последних лет показали, что, помимо профилактики ЖКБ, УДХК позволяет улучшить метаболические параметры у пациентов (индекс массы тела, ИМТ; артериальное давление, контроль гликемии), потенцируя эффекты ар-ГПП-1.

В. Lakić и соавт. (2024) продемонстрировали, что лечение пациентов с метаболическим синдромом препаратами

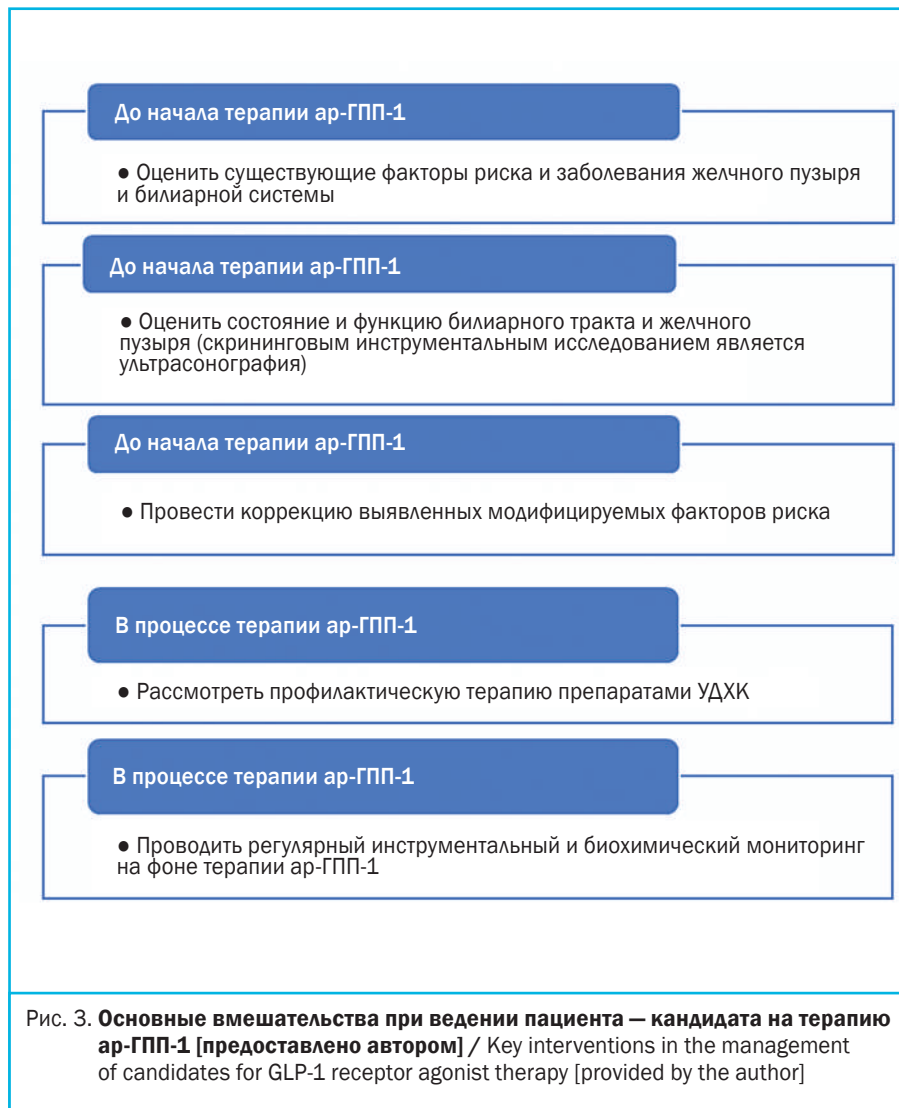


Рис. 3. **Основные вмешательства при ведении пациента — кандидата на терапию ар-ГПП-1 [предоставлено автором] / Key interventions in the management of candidates for GLP-1 receptor agonist therapy [provided by the author]**

УДХК позволило улучшить основные составляющие метаболического синдрома: антропометрические показатели (снижение индекса массы тела, ИМТ, окружности талии, диастолического артериального давления), отмечено среднее снижение уровня глюкозы после двух месяцев терапии, снижение активности ферментов печени. Обнаружено значительное снижение выраженности оксидативного стресса [10].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании также отмечено значительное снижение ИМТ при приеме УДХК по сравнению с группой плацебо. В это исследование вошли женщины с ИМТ > 30 и НАЖБП. Ежедневное добавление 1200 мг УДХК в течение шести недель привело к значительному снижению ИМТ в группе, получавшей УДХК [11].

В 2025 году опубликован систематический обзор и метаанализ влияния УДХК на ИМТ, окружность талии, артериальное давление (АД) и провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6). В систематический обзор было включено 12 исследований, 11 из которых входили в метаанализ, с 17 группами и 1796 участниками. Исследования показали, что применение УДХК оказывает значительное положительное влияние на ИМТ и диастолическое АД. Согласно анализу подгрупп, ИМТ значительно снижался в возрасте ≥ 40 лет [12].

Механизм снижения веса, вызванного приемом УДХК, обусловлен воздействием ЖК на G-белковый рецептор ЖК 1 (Transmembrane G protein-coupled receptor for bile acids, GPBAR1/Takeda G-protein receptor 5, *TGR5*), который активируется ЖК. Рецепторы играют ключевую роль в метаболизме, регулируя обмен глюкозы, энергетический баланс и воспалительные процессы. Рецепторы локализованы в печени, кишечнике и жировой ткани, являясь перспективной мишенью для лечения метаболических заболеваний [12].

В экспериментальном исследовании J. A. Winston и соавт. (2021) наблюдалось значительное снижение массы тела животных, получавших УДХК в дозах 50 и 450 мг/кг/день [13].

Рецепторы, активируемые ЖК, стимулируют также метаболизм гормонов

щитовидной железы, что приводит к увеличению уровня потребления энергии, увеличивает трансформацию гормонов щитовидной железы из неактивной формы в активную с помощью фермента йодотирониновой дейодиназы. *TGR5* играет роль в регуляции таких функций, как термогенез и расход энергии в состоянии покоя [14].

Другой механизм изменения массы тела связан с *FXR*, который вызывает изменение метаболического ответа человека, регулируя метаболизм глюкозы, инсулина и липидов [14]. ЖК увеличивают секрецию фактора роста фибробластов 19 (fibroblast growth factor, *FGF19*), который активирует *FXR*, ингибирует липогенез и увеличивает окисление жиров в печени. *FXR* контролирует экспрессию различных генов, которые снижают печеночный синтез различных жиров.

Еще один механизм, который может играть роль в изменении массы тела, связан с микробиомом ЖКТ. Доказано, что применение УДХК может изменить экосистему ЖКТ и структуру микробиоты кишечника. Доказано, что некоторые типы бактерий связаны с избыточным весом и ожирением. Так, *Parabacteroides distasonis* может увеличивать секрецию вторичных ЖК и контролировать увеличение веса, влияя на кишечный глюконеогенез и путь *FXR-FGF15* [15].

Показано также, что применение УДХК положительно влияет на гемодинамику. Так, длительное применение УДХК снижает портальное давление за счет индуцируемой NO-синтазы (iNOS) и тромбосана A2 (TXA2) [16-17].

Введение 70 мг/кг/день УДХК мышам вызывало снижение АД через 24 недели из-за снижения уровня ангиотензина II [16]. Аналогично результатам данного экспериментального исследования, P. Schiedermaier и соавт. (2000) показали, что потребление УДХК в дозировке 750 мг/день в течение четырех недель хорошо переносилось 20 здоровыми добровольцами и вызвало умеренное снижение диастолического АД из-за воздействия на гладкие мышцы сосудов [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты систематических обзоров и метаанализов, РКИ последних лет свидетельствуют о повышении

риска заболеваний желчного пузыря и билиарной системы на фоне терапии ар-ГПП-1. Риск наиболее высок при применении высоких доз, при длительной терапии и у лиц, принимающих препараты для снижения веса и терапии СД 2-го типа. Повышенный риск заболеваний желчного пузыря, связанный с применением ар-ГПП-1, имеет важные клинические последствия, требующие выявления всех ФР до начала терапии ар-ГПП-1, проведение скринингового обследования, включающего ультразвукографию, и регулярного мониторинга состояния желчного пузыря и билиарного тракта у пациентов, получающих эту терапию (рис. 3).

Регулярный прием УДХК как терапии сопровождения ар-ГПП-1 положительно влияет на процессы холереза, позволяет уменьшить степень воспаления в желчном пузыре, улучшает метаболические процессы, нормализует микробиоценоз кишечника и рекомендуется для профилактики и терапии нежелательных явлений, связанных с применением ар-ГПП-1.

Основные эффекты, позволяющие рассматривать препарат Урсофальк в качестве терапии сопровождения ар-ГПП-1 [18]:

- УДХК уменьшает содержание холестерина в желчи преимущественно путем дисперсии холестерина и формирования жидкокристаллической фазы. Оказывает влияние на энтерогепатическую циркуляцию желчных солей, уменьшая реабсорбцию в кишечнике эндогенных более гидрофобных и потенциально токсичных соединений.
- УДХК оказывает прямое гепатопротекторное действие и уменьшает гепатотоксичность гидрофобных солей желчи.
- УДХК оказывает влияние на иммунологические реакции, уменьшая патологическую экспрессию HLA-антигенов на гепатоцитах, подавляя продукцию цитокинов и интерлейкинов.
- УДХК снижает литогенный индекс желчи, увеличивая содержание в ней ЖК. Способствует частичному или полному растворению холестериновых желчных камней при пероральном применении. Оказывает холеретическое действие.

• УДХК позволяет улучшить основные составляющие метаболического синдрома и добиться более выраженного эффекта при лечении ожирения. **ЛВ**

Литература/References

1. He L., Li J., Cheng X., Luo L., Huang Y. Association between GLP-1 RAs and DPP-4 inhibitors with biliary disorders: pharmacovigilance analysis. *Front Pharmacol.* 2025; 16: 1509561. DOI: 10.3389/fphar.2025.1509561. PMID: 40041492; PMCID: PMC11878242.
2. Woronow D., Chamberlain C., Niak A., Avigan M., Houstoun M., Kortepeter C. Acute Cholecystitis Associated With the Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Reported to the US Food and Drug Administration. *JAMA Intern Med.* 2022; 182 (10): 1104-1106. DOI: 10.1001/jamainternmed.2022.3810. PMID: 36036939; PMCID: PMC9425280.
3. He L., Wang J., Ping F., Yang N., Huang J., Li Y., Xu L., Li W., Zhang H. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med.* 2022; 182 (5): 513-519. DOI: 10.1001/jamainternmed.2022.0338. PMID: 35344001; PMCID: PMC8961394
4. Tao C., Zhang Y., Wan T., Zhao W., Chen J., Wang K., Yang L., Wang G., Ding Q., Shang J., Zhou M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist-induced cholecystitis and cholelithiasis: a real-world pharmacovigilance analysis using the FAERS database. *Front Pharmacol.* 2025; 16: 1557691. DOI: 10.3389/fphar.2025.1557691. PMID: 40697657; PMCID: PMC12279493.
5. Rehfeld J. F., Knop F. K., Asmar A., Madsbad S., Holst J. J., Asmar M. Cholecystokinin secretion is suppressed by glucagon-like peptide-1: clue to the mechanism of the adverse gallbladder events of GLP-1-derived drugs. *Scand J Gastroenterol.* 2018; 53 (12): 1429-1432. DOI: 10.1080/00365521.2018.1530297. Epub 2018 Nov 19. PMID: 30449207.
6. Physiology and Pharmacology of Effects of GLP-1-based Therapies on Gastric, Biliary and Intestinal Motility. Ryan J Jalleh and others. *Endocrinology.* 2025; 1 (166): 155. <https://doi.org/10.1210/endocr/bqae155>.
7. Ильченко А. А. Желчные кислоты в норме и при патологии. *ЭнКГ.* 2010; 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zhelchnye-kisloty-v-norme-i-pri-patologii> (дата обращения: 05.06.2025).
Ilchenko A. A. Bile acids in normal and pathological conditions. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya (EiKG).* 2010. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zhelchnye-kisloty-v-norme-i-pri-patologii> (assessed: 05.06.2025). (In Russ.)
8. Кучерявый Ю. А., Черемушкин С. В. Оценка терапевтической эффективности референтного препарата урсодезоксихолевой кислоты и его аналогов в растворении билиарного сладжа: метаанализ. *Consilium Medicum.* 2022; 24 (12): 860-864. DOI: 10.26442/20751753.2022.12.201429.
Kucheryavy Yu. A., Cheremushkin S. V. Therapeutic efficacy evaluation of the reference drug ursodeoxycholic acid and its analogues in the biliary sludge dissolution: a meta-analysis. *Consilium Medicum.* 2022; 24(12): 860-864. (In Russ.) DOI: 10.26442/20751753.2022.12.201429
9. Carotti S., Guarino M. P., Cicala M., Perrone G., Alloni R., Segreto F., Rabitti C., Morini S. Effect of ursodeoxycholic acid on inflammatory infiltrate in gallbladder muscle of cholesterol gallstone patients. *Neurogastroenterol Motil.* 2010; 22 (8): 866-873, e232. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01510.x. Epub 2010 Apr 20. PMID: 20426797.
10. Lakić B., Škrbić R., Uletilović S., Mandić-Kovačević N., Grabež M., Šarić M. P., Stojiljković M. P., Soldatović I., Janjetović Z., Stokanović A., Stojaković N., Mikov M. Beneficial Effects of Ursodeoxycholic Acid on Metabolic Parameters and Oxidative Stress in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Study. *J Diabetes Res.* 2024; 2024: 4187796. DOI: 10.1155/2024/4187796. PMID: 38455850; PMCID: PMC10919985.
11. Méndez-Sánchez N., González V., Chávez-Tapia N., Ramos M. H., Uribe M. Weight reduction and ursodeoxycholic acid in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Hepatol.* 2004; 3 (3): 108-112.
12. Rashidbeygi E., Rasaei N., Amini M. R., Salavatizadeh M., Mohammadizadeh M., Hekmatdoost A. The effects of ursodeoxycholic acid on cardiometabolic risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2025; 25 (1): 125. DOI: 10.1186/s12872-025-04549-3. PMID: 39984850; PMCID: PMC11844182.
13. Winston J. A., Rivera A., Cai J., Patterson A. D., Theriot C. M. Secondary bile acid ursodeoxycholic acid alters weight, the gut microbiota, and the bile acid pool in conventional mice. *PLoS ONE.* 2021; 16 (2): e0246161.
14. Wahlström A., Kovatcheva-Datchary P., Ståhlman M., Bäckhed F., Marshall H.-U. Crosstalk between bile acids and gut microbiota and its impact on farnesoid X receptor signalling. *Dig Dis.* 2017; 35 (3): 246-250.
15. Fiorucci S., Distrutti E. Bile acid-activated receptors, intestinal microbiota, and the treatment of metabolic disorders. *Trends Mol Med.* 2015; 21 (11): 702-714.
16. Al-Salami H., Mamo J., Mooranian A., Negrulj R., Lam V., Elahy M., Takechi R. Long-term supplementation of microencapsulated ursodeoxycholic acid prevents hypertension in a mouse model of insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2017; 125 (01): 28-32.
17. Schiedermaier P., Hansen S., Asdonk D., Brensing K.-A., Sauerbruch T. Effects of ursodeoxycholic acid on splanchnic and systemic hemodynamics. *Digestion.* 2000; 61 (2): 107-112.
18. Государственный реестр лекарственных средств. <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. State Register of Medicines. <http://www.grls.rosminzdrav.ru>.
19. Клинические рекомендации «Желчнокаменная болезнь», одобренные Минздравом России, 2024 г. Clinical guidelines "Gallstone disease", Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. (In Russ.)

Сведения об авторе:

Лялюкова Елена Александровна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины факультета дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 644037, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; lyalykova@rambler.ru

Information about the author:

Elena A. Ljaljukova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine and Family Medicine of the Faculty of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia; lyalykova@rambler.ru

Поступила/Received 06.02.2026

Поступила после рецензирования/Revised 16.03.2026

Принята в печать/Accepted 18.03.2026

Экспериментальная оценка онкопротективных свойств низкомолекулярного хитозана и его влияния на цитостатическую и радиационную миелосупрессию

А. В. Троицкий¹ ✉

Т. Н. Быстрова²

К. А. Рожкова³

Н. Н. Мамонтова⁴

¹ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия, pharm2008@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9407-5377>

² Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия, tanibi1@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2719-6328>

³ Инновационные технологии здоровья, Новосибирск, Россия, Rozhkovak2607@gmail.com

⁴ Инновационные технологии здоровья, Новосибирск, Россия, 3340035@mail.ru

Резюме

Введение. В настоящее время таргетная терапия является наиболее перспективным методом лечения злокачественных новообразований. Она применяется в основном в качестве второй линии, наряду с классическими методами химио- и лучевой терапии. Из всех видов таргетной терапии злокачественных новообразований наиболее интенсивно развиваются направления по созданию моноклональных антител и низкомолекулярных биологически активных веществ, блокаторов тирозинкиназы, рецепторов фолиевой кислоты и серин-/треонинкиназы. Существует еще одно направление таргетной терапии, которое основано на селективной активации клеточного звена иммунитета, прежде всего макрофагов. Макрофаги и Т-лимфоциты являются основным генетически детерминированным звеном для элиминации опухолевых клеток с помощью естественных патофизиологических механизмов.

Цель работы. Оценить онкопротективное действие низкомолекулярного хитозана на модели перевиваемой злокачественной опухоли *in vivo* и исследовать эффективность терапевтического действия хитозана при лейкопении, индуцированной цитостатиками и гамма-излучением.

Материалы и методы. 15 аутобредных нелинейных лабораторных ICR (CD-1) мышей (самцов) со средней массой тела 20–22 г разделили на 3 группы по 5 животных в каждой группе. Цитостатическую лейкопению моделировали однократным внутривентральным введением животным всех групп раствора циклофосфана из расчета 250 мг/кг массы тела животного. 10 аутобредных нелинейных лабораторных ICR (CD-1) мышей (самцов) со средней массой тела 20–22 г разделили на 2 группы по 5 животных в каждой. Пострадиационную лейкопению средней степени тяжести моделировали однократным облучением тормозным гамма-излучением в дозе 0,9 Гр на импульсном линейном ускорителе ИЛУ-10. Для исследования противоопухолевой активности низкомолекулярного хитозана на модели перевиваемой опухоли *in vivo* в качестве перевиваемой опухоли использовали устойчивую к циклофосфамиду солидную форму лимфосаркомы мышей RLS 40. Для формирования солидной опухоли 22 аутобредным нелинейным лабораторным ICR (CD-1) мышам (самцам) была перевита лимфосаркома мышей RLS 40.

Результаты. В результате проведенного исследования установлено, что низкомолекулярный хитозан обладает терапевтической эффективностью при цитостатической лейкопении, причем его эффективность оказалась более выраженной при энтеральном введении. Исходя из результатов исследования, можно утверждать, что энтеральное введение низкомолекулярного хитозана начиная со вторых суток после введения цитостатика может быть весьма перспективным способом компенсации цитостатической миелосупрессии и существенно повысить эффективность лечения и качество жизни онкологических больных. Наблюдается выраженный терапевтический эффект от применения низкомолекулярного хитозана при компенсации пострадиационной лейкопении средней степени тяжести. Низкомолекулярный хитозан обладает выраженным онкопротективным действием на экспериментальной модели солидной формы лимфосаркомы мышей. Объем и вес солидной опухоли в опытной группе 1 оказались почти в два раза ниже, чем в контрольной группе.

Заключение. Полученные данные позволяют рассматривать низкомолекулярный хитозан как весьма перспективное вспомогательное средство при лечении злокачественных опухолей традиционными методами химиолучевой терапии. Низкомолекулярный хитозан входит в состав энтеросорбентов. За счет уникальной технологии этот компонент стабилен в среде тонкого и толстого кишечника при pH до 8,2, что отличает его от аналогов, которые стабильны только при кислых значениях pH. Компенсация цитостатической и радиационной лейкопении за счет приема водного раствора низкомолекулярного хитозана в составе энтеросорбентов может быть эффективным и безопасным способом снижения осложнений химиолучевой терапии и повышения качества жизни онкологических больных. Предварительные данные оценки онкопротективного действия низкомолекулярного хитозана и энтеросорбентов на его основе позволяют рассматривать его в качестве безопасного средства профилактики онкозаболеваний, особенно на начальной стадии. Однако этот вывод требует дальнейших исследований на различных моделях перевиваемых опухолей.

Ключевые слова: хитозан, цитостатическая миелосупрессия, радиационная лейкопения, онкопротекция, перевиваемые опухоли, химиотерапия

Для цитирования: Троицкий А. В., Быстрова Т. Н., Рожкова К. А., Мамонтова Н. Н. Экспериментальная оценка онкопротективных свойств низкомолекулярного хитозана и его влияния на цитостатическую и радиационную миелосупрессию. Лечащий Врач. 2026; 4 (29): 110-115. <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.015>

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

Experimental assessment of the oncoprotective properties of low-molecular chitosan and its effects on cytostatic and radiation myelosuppression

Aleksander V. Troitskii¹ ✉

Tatyana N. Bystrova²

Kristina A. Rozhkova³

Natalya N. Mamontova⁴

¹ Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia, pharm2008@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9407-5377>

² Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia, tanibi1@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2719-6328>

³ Innovative Technologies of Health, Novosibirsk, Russia, Rozhkovak2607@gmail.com

⁴ Innovative Technologies of Health, Novosibirsk, Russia, 3340035@mail.ru

Abstract

Background. Currently, targeted therapy is the most promising method of treating malignant neoplasms. It is mainly used as a second-line therapy, along with classical methods of chemotherapy and radiation therapy. Among the areas of targeted cancer therapy, the most intensively developing areas are monoclonal antibodies and low-molecular-weight biologically active substances, tyrosine kinase blockers, folic acid receptors and serine/threonine kinase blockers. There is another area of targeted therapy, which is based on the selective activation of the cellular component of the immune system, primarily macrophages. Macrophages and T-lymphocytes are the main, genetically determined link for the elimination of tumor cells using natural pathophysiological mechanisms. The purpose of this work is to evaluate the oncoprotective effect of low-molecular-weight chitosan on an *in vivo* model of a transferable malignant tumor and to investigate the effectiveness of the therapeutic effect of chitosan in leukopenia induced by cytostatics and gamma radiation.

Materials and methods. Cytostatic leukopenia: 15 outbred nonlinear laboratory ICR (CD-1) mice (males) With an average body weight of 20-22 g, they were divided into 3 groups of 5 animals in each group. Cytostatic leukopenia was modeled by a single intraperitoneal injection of cyclophosphamide solution to animals of all groups at the rate of 250 mg cyclophosphamide per 1 kg of animal body weight. Radiation leukopenia: 10 outbred nonlinear laboratory ICR (CD-1) mice (males) With an average body weight of 20-22 g, they were divided into 2 groups of 5 animals in each group. Radiative leukopenia of moderate severity was modeled by a single exposure to gamma braking radiation at a dose of 0.9 Gy on an ILU-10 pulsed linear accelerator. Investigation of the antitumor activity of low-molecular-weight chitosan on an *in vivo* transferable tumor model: a cyclophosphamide-resistant solid form of mouse lymphosarcoma RLS 40 was used as a transferable tumor. To form a solid tumor, 22 outbred nonlinear laboratory ICR (CD-1) mice (males) were transplanted with lymphosarcoma from RLS 40 mice.

Results. As a result of the study, it was found that low-molecular-weight chitosan has therapeutic efficacy in cytostatic leukopenia, and its effectiveness was more pronounced with enteral administration. Based on the results of the study, it can be argued that enteral administration of low-molecular-weight chitosan, starting 2 days after administration of cytostatic, may be a very promising way to compensate for cytostatic myelosuppression and may significantly improve the effectiveness of treatment and quality of life of cancer patients. There is a pronounced therapeutic effect from the use of low-molecular-weight chitosan in compensation of moderate-grade radiation leukopenia. Low molecular weight chitosan has a pronounced oncoprotective effect on an experimental model of a solid form of mouse lymphosarcoma. The volume and weight of a solid tumor in the experimental group 1 is almost two times lower than in the control group.

Conclusion. The data obtained allow us to consider low molecular weight chitosan as a very promising auxiliary agent in the treatment of malignant tumors by traditional methods of chemoradiotherapy. Low molecular weight chitosan is a part of enterosorbents. Due to its

unique technology, this component is stable in the environment of the small and large intestines at a pH of up to 8.2, which distinguishes it from analogues that are stable only at acidic pH values. Compensation of cytostatic and radiation leukopenia by taking an aqueous solution of low molecular weight chitosan as part of enterosorbents. It can be an effective and safe way to reduce the complications of chemoradiotherapy and improve the quality of life of cancer patients. Preliminary data on the assessment of the oncoprotective effect of low-molecular-weight chitosan and enterosorbents based on it allow us to consider it as a safe means of preventing cancer, especially at the initial stage, but this requires further research on various models of transferable tumors.

Keywords: chitosan, cytostatic myelosuppression, radiation leukopenia, oncoprotection, transplantable tumors, chemotherapy

For citation: Troitskii A. V., Bystrova T. N., Rozhkova K. A., Mamontova N. N. Experimental assessment of the oncoprotective properties of low-molecular chitosan and its effects on cytostatic and radiation myelosuppression. *Lechaschi Vrach*. 2026; 4 (29): 110-115. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.015>

Conflict of interests. Not declared.

В настоящее время таргетная терапия является наиболее перспективным методом лечения злокачественных новообразований (ЗНО) и применяется в основном в качестве второй линии наряду с классическими методами химио- и лучевой терапии (ХТ и ЛТ). Из всех видов таргетной терапии ЗНО наиболее интенсивно развиваются направления по созданию моноклональных антител и низкомолекулярных биологически активных веществ, блокаторов тирозинкиназы, рецепторов фолиевой кислоты и блокаторов серин-/треонинкиназы [1-5]. Существует еще одно направление таргетной терапии, основанное на селективной активации клеточного звена иммунитета, прежде всего макрофагов.

Макрофаги и Т-лимфоциты являются основным генетически детерминированным звеном для элиминации опухолевых клеток с помощью естественных патофизиологических механизмов. В Японии до сих пор применяется препарат Лентина, созданный на основе β -1,3-гликанов базидиального гриба *Lentinus edodes*. Упомянутые β -1,3-гликаны являются специфическими активаторами макрофагов через гликановые рецепторы, локализованные на поверхности клеточной мембраны [6-8]. В результате такой активации возможна динамическая трансформация фенотипов тканевых макрофагов от M_1 до M_2 и M_{ox} .

Широкий спектр цитокинов, продуцируемых макрофагами различных фенотипов, способен не только создавать в зоне опухолевого роста высокий цитотоксический потенциал, но и обеспечивать на системном уровне противовоспалительный эффект и детоксикацию от продуктов, возникших вследствие распада опухолевой ткани. Если добавить к эффектам β -1,3-гликанов их способность стимулировать лейкопоз на уровне костного мозга, то они могут выступать не только в роли противоопухолевых препаратов, но также в качестве средств для компенсации цитостатической и радиационной миелосупрессии в стандартных схемах химиолучевой терапии (ХЛТ) ЗНО.

В последнее время в качестве аналога со свойствами β -1,3-гликанов базидиальных грибов стали рассматривать природный аминополисахарид хитозан. Он также проявляет иммуномодулирующие эффекты в отношении клеточного звена иммунитета, но при этом обладает дополнительными антимикробными свойствами и может быть получен в высокоочищенном виде, в отличие от β -1,3-гликанов базидиальных грибов, которые содержат множество пирогенных и аллергенных полифенолов. При создании противоопухо-

левых препаратов хитозан в основном используется как таргетный носитель активной противоопухолевой субстанции, которая может быть представлена как цитостатиком, так и моноклональным антителом [9]. Об исследованиях прямого онкопротективного действия хитозана в настоящее время практически нет данных. Также нет данных о влиянии хитозана на лейкопоз в условиях химиолучевой миелосупрессии, которые позволили бы оценить перспективность его применения для лечения осложнений при стандартных схемах терапии ЗНО.

Целью настоящей работы было оценить онкопротективное действие низкомолекулярного хитозана (НХ) на модели перевиваемой злокачественной опухоли *in vivo* и исследовать эффективность терапевтического действия хитозана при лейкопении, индуцированной цитостатиками и гамма-излучением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Цитостатическая лейкопения. 15 аутбредных нелинейных лабораторных ICR (CD-1) мышей (самцов) со средней массой тела 20-22 г разделили на 3 группы по 5 животных в каждой. Цитостатическую лейкопению моделировали однократным внутрибрюшинным введением животным всех групп раствора циклофосфана (ЦФ) из расчета 250 мг/кг массы тела животного. Через 10 минут после введения ЦФ первой группе животных (контрольной) внутрибрюшинно вводили физиологический раствор (250 мкл), а второй и третьей (экспериментальной) — однократно внутрибрюшинно и однократно подкожно по 250 мкл 0,1%-го водного раствора НХ с молекулярной массой до 50 кДа. Начиная с 4 суток до 7 суток эксперимента включительно животным экспериментальных групп заменяли воду для питья на 0,1%-й водный раствор НХ. У животных всех трех групп ежедневно определяли общее количество лейкоцитов в 1 мл периферической крови. Значимость различий показателя «количество лейкоцитов» между группами оценивали с использованием непараметрического критерия Крамера — Уэлча. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Пострадиационная лейкопения. 10 аутбредных нелинейных лабораторных ICR (CD-1) мышей (самцов) со средней массой тела 20-22 г разделили на 2 группы по 5 животных в каждой. Пострадиационную лейкопению средней степени тяжести моделировали однократным облучением тормозным гамма-излучением в дозе 0,9 Гр на импульсном линейном ускорителе ИЛУ-10. После облучения экспериментальной

группе заменяли воду для питья на 0,1%-й водный раствор НХ. У животных обеих групп в течение 6 дней определяли общее количество лейкоцитов в 1 мл периферической крови. Значимость различий показателя «количество лейкоцитов» между группами оценивали с использованием непараметрического критерия Крамера – Уэлча. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ХИТОЗАНА НА МОДЕЛИ ПЕРЕВИВАЕМОЙ ОПУХОЛИ *IN VIVO*

В качестве перевиваемой опухоли использовали устойчивую к циклофосамиду солидную форму лимфосаркомы мышей RLS 40. Для формирования солидной опухоли 22 аутбредным нелинейным лабораторным ICR (CD-1) мышам (самцам) была перевита лимфосаркома мышей RLS 40. Пассаж проводили во внешнюю верхнюю часть правого бедра в количестве 1×10^6 опухолевых клеток на особь в физиологическом растворе в объеме 0,1 мл. Все мыши были разделены на 3 группы. Первой группе (контрольной), состоявшей из 8 особей, после пассажа опухолевых клеток начиная со второго дня через день в течение 28 суток вводили внутривенно 0,1 мл физиологического раствора. Второй группе (опытной 1, оценка онкопротективного действия), состоявшей из 8 особей, после пассажа опухолевых клеток начиная со второго дня через день в течение 28 суток вводили внутривенно 0,1 мл 0,85%-го раствора НХ. Третьей группе (опытной 2, оценка терапевтического действия), состоявшей из 6 особей, после пассажа опухолевых клеток начиная с седьмого дня через день в течение 21 суток вводили внутривенно 0,1 мл 0,85%-го раствора гидратированных комплексов НХ. Массу и объем солидной опухоли во всех трех группах определяли на 28-е сутки после эвтаназии мышей (дислокация шейных позвонков) и экстирпации опухоли.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка динамики падения общего содержания лейкоцитов в крови, исходя из полученных результатов исследова-

ния, показывает, что 0,1%-й водный раствор НХ, введенный после внутривенной инъекции ЦФ, обладает отчетливо выраженным профилактическим действием в отношении цитостатической лейкопении. При этом в ранние сроки до трех суток эксперимента профилактический эффект НХ при цитостатической лейкопении более выражен при внутривенном введении НХ по сравнению с подкожным.

К четвертым суткам эксперимента значения общего содержания лейкоцитов в крови мышей второй и третьей групп уравниваются. Это может свидетельствовать о том, что при внутривенном введении НХ он сразу поступает в системный кровоток и в течение первых суток выводится, а при подкожном введении НХ в несколько меньших дозах он постепенно, в течение трех суток диффундирует из подкожной клетчатки в системный кровоток, обеспечивая постоянную фоновую стимуляцию лейкопоза.

Начиная с четвертых суток исследования для животных второй и третьей группы эффект восстановления лейкопоза был изучен при энтеральном введении НХ. Как видно из полученных результатов, у животных второй группы восстановление общего содержания лейкоцитов в периферической крови происходит более эффективно. К седьмым суткам эксперимента в этой группе содержание лейкоцитов в периферической крови полностью восстановилось, в то время как в третьей группе к седьмым суткам эксперимента общее содержание лейкоцитов в периферической крови было несколько снижено по сравнению с исходными значениями (на 8%), а в контрольной группе к седьмым суткам эксперимента снижение общего содержания лейкоцитов в периферической крови оставалось на уровне 31% от исходного значения.

Таким образом, в результате проведенного исследования было установлено, что НХ обладает терапевтической эффективностью при цитостатической лейкопении, причем его эффективность оказалась более выраженной при энтеральном введении (табл. 1). Исходя из полученных результатов, можно утверждать, что энтеральное введение НХ со вторых суток после введения цитостатика может быть весьма пер-

Таблица 1. Количество лейкоцитов в крови у мышей после внутривенного введения ЦФ в дозе 250 мг/1 кг массы тела. Опытная группа 1 — подкожное введение 0,1%-го водного раствора НХ в дозе 250 мкл/мышь, опытная группа 2 — внутривенное введение 0,1%-го водного раствора НХ в дозе 250 мкл/мышь [11] / The number of leukocytes in the blood of mice after intraperitoneal administration of cyclophosphamide at a dose of 250 mg per 1 kg of body weight. Experimental group 1 — subcutaneous administration of a 0.1% aqueous solution of low molecular weight chitosan at a dose of 250 μ l/mouse, experimental group 2 — intraperitoneal administration of a 0.1% aqueous solution of low molecular weight chitosan at a dose of 250 μ l/mouse [11]

Время забора крови	Контрольная группа		Опытная группа 1		Опытная группа 2	
	Количество лейкоцитов в крови, $\times 10^9$ мл, $\bar{x} \pm SE$	Снижение, %	Количество лейкоцитов в крови, $\times 10^9$ мл, $\bar{x} \pm SE$	Снижение, %	Количество лейкоцитов в крови, $\times 10^9$ мл, $\bar{x} \pm SE$	Снижение, %
До введения	4,76 $\pm$ 0,8		3,4 $\pm$ 0,3		4,05 $\pm$ 0,95	
Через 1 сутки	1,66 $\pm$ 0,7	65%	1,36 $\pm$ 0,3	60%	2,3 $\pm$ 0,5	43%
Через 2 суток	1,2 $\pm$ 0,2	75%	1,2 $\pm$ 0,1	65%	1,65 $\pm$ 0,2	59%
Через 4 суток	0,6 $\pm$ 0,1	87%	0,8 $\pm$ 0,16	76%	0,8 $\pm$ 0,2	80%
Через 5 суток	1,46 $\pm$ 0,3	69%	1,46 $\pm$ 0,3*	57%	1,2 $\pm$ 0,3**	70%
Через 6 суток	1,9 $\pm$ 0,4	60%	1,8 $\pm$ 0,4	47%	2,3 $\pm$ 0,8	43%
Через 7 суток	3,28 $\pm$ 0,6	31%	3,9 $\pm$ 1,06	0%	3,7 $\pm$ 1,06	8%

Примечание. * Через 4 суток в питье добавили 0,1%-й водный раствор НХ. ** Через 4 суток в питье добавили 0,1%-й водный раствор НХ.

Таблица 2. **Количество лейкоцитов у мышей после облучения в дозе 0,9 Гр. Опытной группе после облучения в питье вводили 0,1%-й раствор НХ [11]** / The number of leukocytes in mice after irradiation at a dose of 0.9 Gy. The experimental group was given a 0.1% solution of low molecular weight chitosan in their drinking water after irradiation [11]

Время забора крови	Контрольная группа		Опытная группа	
	Количество лейкоцитов в крови, $\times 10^9$ мл, $\bar{x} \pm SE$	Снижение, %	Количество лейкоцитов в крови, $\times 10^9$ мл, $\bar{x} \pm SE$	Снижение, %
До введения	4,56 $\pm$ 1,2		3,62 $\pm$ 0,7	
Через 1 сутки	2,48 $\pm$ 0,5	46	2,26 $\pm$ 0,4	38
Через 2 суток	3,16 $\pm$ 0,6	30	3,0 $\pm$ 0,6	17
Через 4 суток	3,34 $\pm$ 0,9	27	3,06 $\pm$ 0,6	15
Через 6 суток	3,94 $\pm$ 0,8	14	3,42 $\pm$ 0,7	6

Таблица 3. **Результаты исследования онкопротективного и терапевтического действия НХ на модели солидной формы лимфосаркомы мышей RLS 40 [11]** / Results of the study of the oncoprotective and therapeutic effects of NH on the model of solid lymphosarcoma in mice RLS 40 [11]

Контроль		Опыт 1 (оценка онкопротективного действия)		Опыт 2 (оценка терапевтического действия)	
Вес опухоли, г	Объем опухоли, см ³	Вес опухоли, г	Объем опухоли, см ³	Вес опухоли, г	Объем опухоли, см ³
3,69	2,212	1,01	0,942	2,18	2,029
2,39	1,282	2,05	1,567	2,78	1,923
1,78	1,429	0,02	0,534	4,99	3,432
2,71	1,811	1,62	1,037	3,87	1,847
5,73	5,014	3,11	2,403	2,78	2,492
1,44	1,609	3,08	1,847	3,9	2,513
4,3	3,721	1,88	1,371		
2,8	3,133	2,85	2,403		
3,105 $\pm$ 1,4	2,53 $\pm$ 0,47	1,952 $\pm$ 1,08	1,51 $\pm$ 0,24	3,417 $\pm$ 1,03	2,37 $\pm$ 0,25

спективным способом компенсации цитостатической миелосупрессии и способно существенно повысить эффективность лечения и качество жизни онкологических больных.

Пострадиационная лейкопения. Наблюдается выраженный терапевтический эффект от применения НХ при компенсации пострadiационной лейкопении средней степени тяжести (табл. 2). В онкологической практике, как правило, встречается пострadiационная лейкопения средней и легкой степени тяжести, поэтому моделирование лейкопении при облучении 100% поверхности тела мышей тормозным гамма-излучением в дозе 0,9 Гр наиболее приближено к распространенным осложнениям со стороны крови при ЛТ у онкологических больных.

Исследование противоопухолевой активности НХ на модели перевиваемой опухоли

В табл. 3 представлены результаты исследования онкопротективного и терапевтического действия НХ на модели солидной формы лимфосаркомы мышей RLS 40. Как видно из представленных результатов, НХ обладает выраженным онкопротективным действием на экспериментальной модели солидной формы лимфосаркомы мыши. Объем и вес солидной опухоли в опытной группе 1 оказались почти в два раза ниже, чем в контрольной группе. Терапевтический эффект от применения гидратированных комплексов НХ на данной модели слабый, что может быть связано с низкой васкуляризацией солидных опухолей.

ВЫВОДЫ

Полученные данные позволяют рассматривать НХ как весьма перспективное вспомогательное средство при лечении злокачественных опухолей традиционными методами ХЛТ. НХ входит в состав энтеросорбентов. За счет уникальной технологии этот компонент стабилен в среде тонкого и толстого кишечника при pH до 8,2, что отличает его от аналогов, которые стабильны только при кислых значениях pH. Компенсация цитостатической и радиационной лейкопении за счет приема водного раствора НХ в составе энтеросорбентов может быть эффективным и безопасным способом снижения осложнений ХЛТ и повышения качества жизни онкологических больных. Предварительные данные по оценке онкопротективного действия НХ и энтеросорбентов на его основе позволяют рассматривать его в качестве безопасного средства профилактики онкозаболеваний, особенно на начальной стадии, однако это требует дальнейших исследований на различных моделях перевиваемых опухолей. **ЛВ**

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Vermorken J. B. Cetuximab: Its unique place in head and neck cancer treatment. *Biologics Targets and Therapy*. 2013; 7 (1): 77-90. DOI: 10.2147/btt.s43628.
2. Zhang J., Zong Y., Xu G. Z., Xing K. Erlotinib for advanced hepatocellular carcinoma. A systematic review of phase II/III clinical trials. *Saudi Med J*. 2016; 37 (11): 1184-1190. DOI: 10.15537/smj.2016.11.16267.
3. Greenhalgh J., Bagust A., Boland A., Dwan K., Beale S., Hockenhull J., Proudlove C., Dundar Y., Richardson M., Dickson R., Mullard A., Marshall E. Erlotinib and gefitinib for treating non-small cell lung cancer that has progressed following prior chemotherapy (review of NICE technology appraisals 162 and 175): a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2015; 19 (47): 1-134. DOI: 10.3310/hta19470.
4. Bouabdallah K., Ribrag V., Terriou L., Soria J. C., Delarue R. Temsirolimus in the treatment of mantle cell lymphoma: frequency and management of adverse effects. *Curr Opin Oncol*. 2013; 25 Suppl 2: S1-12. DOI: 10.1097/CCO.0b013e32835de8ee.
5. Ambrosio A. J., Suzin D., Palmer E. L., Penson R. T. Vintafolide (EC145) for the treatment of folate-receptor-alpha positive platinum-resistant ovarian cancer. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014; 7 (4): 443-450. DOI: 10.1586/17512433.2014.909723.
6. Zhang Y., Zhang M., Jiang Y., Li X., He Y., Zeng P., Guo Z., Chang Y., Luo H., Liu Y., Hao C., Wang H., Zhang G., Zhang L. J Lentinan as an immunotherapeutic for treating lung cancer: a review of 12 years clinical studies in China. *Cancer Res Clin Oncol*. 2018; 144 (11): 2177-2186. DOI: 10.1007/s00432-018-2718-1.
7. Motta F., Gershwin M. E., Selmi C. J Mushrooms and immunity. *Autoimmun*. 2021; 117: 102576. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102576.
8. Taek Joon Yoon, Sushruta Koppula, Kwang Ho Lee. The effects of β -glucans on cancer metastasis. *Anticancer Agents Med Chem*. 2013; 13 (5): 699-708. DOI: 10.2174/1871520611313050004.
9. Albeituni S. H., Jun Yan. The effects of β -glucans on dendritic cells and implications for cancer therapy, *Anticancer Agents Med Chem*. 2013; 13 (5): 689-698. DOI: 10.2174/1871520611313050003.
10. Горшенин Д. С., Жернов Ю. В., Кривцов Г. Г., Хаитов М. Р. Применение хитозана и его производных в иммунотерапии злокачественных новообразований. *Иммунология*. 2020; 41 (5): 470-478. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-5-470-478.
Gorshenin D. S., Zhernov Yu. V., Krivtsov G. G., Khaitov M. R. Application of chitosan and its derivatives in immunotherapy of malignant neoplasms. *Immunologiya*. 2020; 41 (5): 470-478. (In Russ.) doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-5-470-478
11. A. V. Troitsky., et al. Experimental Assessment of the Oncoprotective. *Acta Scientific Medical Sciences* 8.8 (2024): 177-181. DOI: 10.31080/ASMS.2024.08.1894.

Сведения об авторах:

Троицкий Александр Васильевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории биосовместимых

наночастиц, наноматериалов и средств адресной доставки
Научно-исследовательского института экспериментальной и клинической медицины, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»; Россия, 630060, Новосибирск, ул. Тимакова, 2; pharm2008@yandex.ru

Быстрова Татьяна Николаевна, научный сотрудник лаборатории биосовместимых наночастиц, наноматериалов и средств адресной доставки Научно-исследовательского Института экспериментальной и клинической медицины, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»; Россия, 630060, Новосибирск, ул. Тимакова, 2; tanibi1@rambler.ru

Рожкова Кристина Андреевна, научный сотрудник, Общество с ограниченной ответственностью «Инновационные технологии здоровья»; Россия, 630007, Новосибирск, ул. Фабричная, 55, офис 813; Rozhkovak2607@gmail.com

Мамонтова Наталья Николаевна, научный сотрудник, Общество с ограниченной ответственностью «Инновационные технологии здоровья»; Россия, 630007, Новосибирск, ул. Фабричная, 55, офис 813; 3340035@mail.ru

Information about the authors:

Aleksander V. Troitskii, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Head of the Laboratory of Biocompatible Nanoparticles, Nanomaterials and Targeted Delivery Facilities at the Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Federal State Budgetary Scientific Institution Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; 2 Timakova str., Novosibirsk, 630060, Russia; pharm2008@yandex.ru

Tatyana N. Bystrova, Researcher of the Laboratory of Biocompatible Nanoparticles, Nanomaterials, and Targeted Delivery Systems, Federal State Budgetary Scientific Institution Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; 2 Timakova str., Novosibirsk, 630060, Russia; tanibi1@rambler.ru

Kristina A. Rozhkovak, Researcher, Innovative Technologies of Health Limited Liability Company; 55 of. 813 Fabrichnaya str., Novosibirsk, 630007, Russia; Rozhkovak2607@gmail.com

Natalya N. Mamontova, Researcher, Innovative Technologies of Health Limited Liability Company; 55 of. 813 Fabrichnaya str., Novosibirsk, 630007, Russia; 3340035@mail.ru

Поступила/Received 20.02.2026

Поступила после рецензирования/Revised 17.03.2026

Принята в печать/Accepted 19.03.2026

Прогностическое значение депрессивных нарушений в формировании степени восстановления способности к самообслуживанию у больных ишемическим инсультом

О. Н. Бахарева¹ ✉

Д. В. Ганзя²

С. А. Бахарев³

¹ Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия, bakharevaon@tvgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0442-4524>, SPIN: 9522-3233

² Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия, info@tvgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3376-6585>

³ Московский ордена Почета университет Министерства внутренних дел Российской Федерации имени В. Я. Кикотя, Тверской филиал, Тверь, Россия, ustass73@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3490-2243>

Резюме

Введение. Инсульт, особенно в остром периоде, приводит к выраженному угнетению когнитивной функции, при этом наличие такой мощной психотравмирующей ситуации усугубляет течение цереброваскулярного процесса. По результатам многочисленных исследований выявлено, что депрессия распространена примерно у 1/3 пациентов после инсульта, а это приводит к значительному повышению риска негативных функциональных результатов, повторного инсульта и смерти пациентов. Постинсультная депрессия и деменция оказывают негативное влияние на процесс реабилитационных мероприятий, которые значительно ухудшают прогноз заболевания, а также восстановление повседневной активности и качество жизни.

Цель работы. Спрогнозировать степень восстановления способности к самообслуживанию у больных ишемическим инсультом в зависимости от тяжести депрессивных нарушений.

Материал и методы. Обследовано 199 больных ишемическим инсультом в остром периоде ($2,2 \pm 0,4$ дня). Динамическое наблюдение осуществлено через $12,4 \pm 0,9$ дня. Проведено исследование тяжести нейросоматического статуса по шкалам депрессии Бека, MMSE, NIHSS, MRS, реабилитационной маршрутизации и индексу Бартела. Выраженность артропатии оценивали по данным рентгеновского и ультразвукового исследования. Определение содержания в сыворотке крови маркеров апоптоза TRAIL и sCD95 проводили с использованием реактивов ELISA Human (Bender Medsystems GmbH, Austria). Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы StatSoft Statistica 10.0.1011.0 Russian Portable.

Результаты. Установленное прогностическое значение выраженности депрессивных нарушений в формировании ограничений к восстановлению способности к самообслуживанию, а также маскирующих критериев когнитивного дефекта у больных ишемическим инсультом диктует необходимость раннего привлечения медицинских психологов не только на уровне стационара, но и для преемственного ведения пациентов на амбулаторном этапе.

Ключевые слова: депрессия, ишемический инсульт, TRAIL, sFasL, когнитивные нарушения

Для цитирования: Бахарева О. Н., Ганзя Д. В., Бахарев С. А. Прогностическое значение депрессивных нарушений в формировании степени восстановления способности к самообслуживанию у больных ишемическим инсультом. Лечащий Врач. 2026; 4 (29): 116-121. <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.016>

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

Prognostic value of depression in patients with ischemic stroke

Olga V. Bakhareva¹ ✉

Denis V. Ganzya²

Stanislav A. Bakharev³

¹ Tver State Medical University, Tver, Russia, bakharevaon@tvngmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0442-4524>, SPIN: 9522-3233

² Tver State Medical University, Tver, Russia, info@tvngmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3376-6585>

³ Moscow Order of Honor University of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation named after V. Ya. Kikot, Tver branch, Tver, Russia, ustass73@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3490-2243>

Abstract

Background. Stroke, especially in the acute phase, leads to significant cognitive impairment. At the same time, such an intense psychologically traumatic event exacerbates the course of cerebrovascular process. Numerous studies have demonstrated that post-stroke depression affects approximately one-third of stroke survivors and serves as a predictor for significantly worse functional recovery, recurrent stroke and death. Post-stroke depression and dementia adversely affect the rehabilitation process, impair the recovery of activities of daily living and quality of life, as well as are associated with a significantly poorer prognosis.

Objective. To predict the recovery of the ability to self-care in stroke patients depending on the severity of depression

Materials and methods. A study of 199 patients with stroke in the acute period (2.2 ± 0.4 days) was conducted. Dynamic observation was performed after 12.4 ± 0.9 days. The severity of neurosomatic status was studied on the NIHSS scale, on the SHRM scale and the Bartel index; on the MRS scale, on the Beck depression scale, on the Spielberger anxiety scale, on the MMSE scale. The severity of arthropathy was assessed by X-ray and ultrasound examination. The serum levels of TRAIL and sCD95 were determined

Results. The established prognostic significance of the severity of depressive disorders in the formation of restrictions on the restoration of the ability to self-care, as well as masking criteria for cognitive defect in patients with ischemic stroke dictates the need for early involvement of medical psychologists not only at the hospital level, but also for the continuous management of patients at the outpatient stage.

Keywords: depression, ischemic stroke, TRAIL, sFasL, cognitive impairment

For citation: Bakhareva O. N., Ganzya D. V., Bakharev S. A. Prognostic value of depression in patients with ischemic stroke. *LechaschiVrach*. 2026; 4 (29): 116-121. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.016>

Conflict of interests. Not declared.

Выявление ранних признаков психоэмоциональных нарушений в остром периоде заболевания является актуальной задачей многих медицинских специальностей, так как они могут значимо искажать и отягощать клиническую картину соматических заболеваний. Инсульт сам по себе как глобальная катастрофа, с одной стороны, приводит к выраженному угнетению когнитивной функции, особенно в остром периоде, а с другой стороны — наличие мощной психотравмирующей ситуации усугубляет течение цереброваскулярного процесса, вследствие чего поиск ранних маркеров формирования психоэмоционального и когнитивного дефекта является особенно актуальным [1-4].

Локальное ишемическое поражение головного мозга сопровождается изменением межклеточных взаимодействий, влекущим за собой апоптоз не только в перифокальной области, но также и в других отделах ипси- и контралатерального полушарий. Одними из внешних индукторов апоптоза, задействованных в патогенезе ишемического инсульта (ИИ), являются рецепторы смерти суперсемейства факторов некроза опухолей, ФНО (от англ. tumor necrosis factor, TNF), включая Fas, и их лиганды [5-8].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что депрессия распространена примерно у 1/3 пациентов после инсульта, что приводит к значительному повышению риска негативных функциональных результатов, повторного инсульта и смерти. Постинсультная депрессия и деменция оказывают негативное влияние на процесс реабилитационных мероприятий, значительно ухудшают прогноз заболевания, а также восстановление повседневной активности и качество жизни. Поэтому представляется особенно важным уточнить взаимовлияние психоэмоциональных и когнитивных расстройств в остром и раннем восстановительном периоде ИИ для прогнозирования его исходов [9-15].

Цель исследования: спрогнозировать степень восстановления способности к самообслуживанию у больных ИИ в зависимости от тяжести депрессивных нарушений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основе работы по решению задач, направленных на выявление набора утраченных функций (двигательного, речевого, когнитивного, психоэмоционального дефектов), использована база данных собственного исследования больных в остром периоде ИИ. Проведено одноцентровое проспективное исследование тяжести нейросоматического статуса 199 больных с ИИ в остром периоде ($2,2 \pm 0,4$ дня). Объектом исследования являлись больные с ИИ старше 18 лет с 3-6 баллами по шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ). Критериями исключения были больные с геморрагическим инсультом, онкологическими, психическими, воспалительными и демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы. Динамическое наблюдение проведено в исходе стационарного лечения ($12,4 \pm 0,9$ дня), а также в исходе раннего восстановительного периода ($192,4 \pm 2,9$ дня).

Для формирования групп риска инвалидизирующих критериев пациентов с ИИ был применен метод кластерного анализа (метод k-средних). С этой целью нами разработана компьютерная программа «Программный комплекс для определения степени тяжести больных с ишемическим инсультом для выбора терапевтических стратегий». Свидетельство о регистрации программы ЭВМ № 2024612693 от 5.02.2024.

Всем больным кроме оценки неврологического статуса проведено исследование тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS, степени ограничения способности к самообслуживанию и уровня повседневной активности по шкале ШРМ и индексу Бартела. Выраженность артропатии оцени-

вали по данным рентгеновского и ультразвукового исследования заинтересованного сустава верхней конечности, силу мышц — по шкале MRS. Анализ выраженности депрессивного дефекта проводили по шкале депрессии Бека, а когнитивного дефицита — по шкале MMSE. Содержание в сыворотке крови маркеров апоптоза TRAIL и sCD95 определяли с использованием реактивов ELISA Human (Bender Medsystems GmbH, Austria) на автоматическом анализаторе «Униплан» ЗАО Пикон (Россия). Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы StatSoft Statistica 10.0.1011.0 Russian Portable.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В формировании необходимого уровня повседневной активности и степени ограничения способности к самообслуживанию особое значение приобретает выраженность депрессивных нарушений. Прогностически самой перспективной является когорта больных с оценкой по ШРМ 4 и 5 баллов, где исход заболевания зависит от множества факторов, начиная от степени органического поражения головного мозга и выраженности неврологического дефицита и заканчивая влиянием среды в виде семейного окружения, бытовых условий и возможностей преемственного лечебно-реабилитационного сопровождения больных с ИИ. Изучение структуры исследуемой выборки больных с ИИ в острейшем периоде в зависимости от степени ограничения способности к самообслуживанию (рис. 1) показало преобладание пациентов с оценкой по ШРМ 4 балла 103 (52%) и 5 баллов 80 (40%), а также в равных долях выявлены больные с оценкой 3 и 6 баллов — 8 (4%) и 8 (4%).

Анализ исследуемого массива данных показал, что среди больных ($n = 199$) в острейшем периоде ИИ ($2,2 \pm 0,4$ дня) нормального уровня психоэмоционального фона не выявлено вовсе даже среди больных с оценкой по ШРМ 3 балла. Легкая депрессия (14-19 баллов) выявлена всего у 15 (8%), умеренная депрессия (20-28 баллов) — у 75 (37%, $p \leq 0,05$), а у половины обследованных — 109 (55%, $p \leq 0,05$) обнаружены признаки тяжелых (29-63 балла) нарушений. Причем если легкая депрессия превалировала среди мужчин — 9 (60%, $p \leq 0,05$), то тяжелая — в равной степени распределялась среди женщин и мужчин. При этом возраст больных прогрессировал от легкой ($61,7 \pm 2,7$ года) к тяжелой ($66,1 \pm 1,8$, $p \leq 0,05$) степени, отражая влияние возрастного фактора на формирование депрессивного компонента у больных с ИИ.

Оценка степени ограничения способности к самообслуживанию выявила прогрессию уровня ШРМ от легкой к тяжелой степени. Таким образом, понимая, что в исследуемой выборке

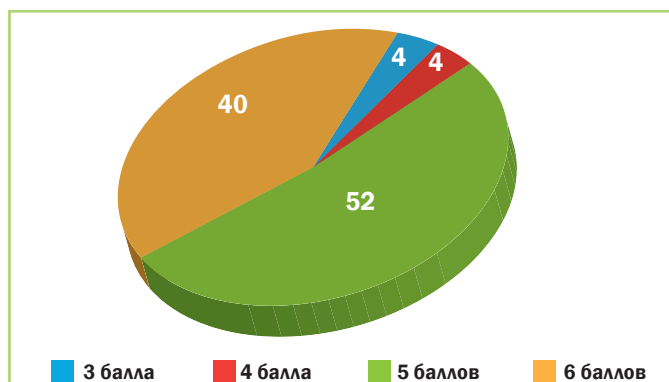


Рис. 1. Структура ШРМ больных ИИ [предоставлено авторами] / Distribution of RRS scores in ischemic stroke patients [provided by the authors]

Таблица 1. Структура тяжести больных ИИ в зависимости от выраженности депрессии, абс. (%) [таблица составлена авторами] / Ischemic stroke severity distribution by depression levels, abs (%) [table compiled by the authors]

Всего ($n = 199$)	14-19 баллов	20-28 баллов	29-63 балла
Всего, человек	15 (8%)	75 (37%, $p \leq 0,05$)	109 (55%, $p \leq 0,05$)
Мужчины	9 (60%, $p \leq 0,05$)	41 (55%, $p \leq 0,05$)	53 (47%)
Женщины	6 (40%)	33 (45%)	57 (53%)
Возраст, лет	$61,7 \pm 2,7$	$65,9 \pm 2,1$	$66,1 \pm 1,8$, $p \leq 0,05$
ШРМ, баллов	$3,73 \pm 0,4$	$4,07 \pm 0,3$	$4,75 \pm 0,1$
Бартела, баллов	$80,7 \pm 7,6$, $p \leq 0,05$	$63,7 \pm 5,7$, $p \leq 0,05$	$34,45 \pm 6,3$

Примечание. Достоверность различий указана между уровнем депрессивных нарушений, $p \leq 0,05$.

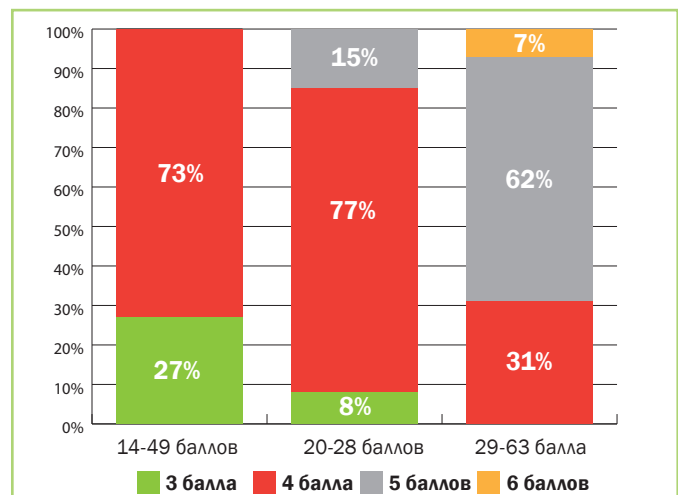


Рис. 2. Структура тяжести ШРМ в зависимости от выраженности депрессии [предоставлено авторами] / Distribution of RRS scores by depression severity [provided by the authors]

преобладали больные с ШРМ 4-5 баллов, мы видим, насколько значима доля выраженных депрессивных нарушений в острейшем периоде ИИ.

Напротив, уровень индекса Бартела достоверно уменьшался от легкой ($80,7 \pm 7,6$ балла, $p \leq 0,05$) к тяжелой степени ($34,45 \pm 6,3$ балла), закрепив значение депрессивных нарушений в формировании инвалидизирующих критериев ИИ. При этом уровень депрессии по шкале Бека обратно коррелировал ($r = -0,71$) с выраженностью индекса Бартела (табл. 1).

Детальное изучение структуры уровня баллов по ШРМ (рис. 2) показало достоверную его прогрессию в зависимости от тяжести депрессии, подтвердив ее значение в формировании степени ограничения способности к самообслуживанию. Так, среди больных с низким уровнем депрессии преобладала оценка по ШРМ 4 балла — 11 человек (73%, $p \leq 0,05$) по отношению к оценке по ШРМ 3 балла — 4 человека (27%), а больных с оценкой по ШРМ 5-6 баллов не выявлено вовсе.

Среди больных со средним уровнем депрессии при сопоставимом уровне оценки по ШРМ 4 балла — 57 человек (77%,

$p \leq 0,05$) появились пациенты с оценкой по ШРМ 5 баллов — 11 человек (15%), что диктует необходимость пристального внимания медицинских психологов к больным уже в острейшем периоде ИИ. При тяжелой депрессии уровень оценки по ШРМ 4 балла составил всего 34 (31%) за счет достоверного роста оценок по ШРМ 5 баллов — 68 человек (62%, $p \leq 0,05$) и 6 баллов — 7 человек (7%), что подчеркивает влияние депрессивных расстройств на степень ограничения способности к самообслуживанию.

Оценка структуры индекса Бартела (табл. 2) подтвердила данную тенденцию. Оказалось, что среди больных с легкой депрессией преобладали пациенты с умеренной зависимостью в повседневной жизни — 14 человек (93%, $p \leq 0,05$), тогда как среди больных со средним уровнем депрессии доля пациентов с умеренной зависимостью — 50 человек (68%, $p \leq 0,05$) — достоверно снизилась за счет роста доли пациентов с выраженной зависимостью — 23 человека (31%). Среди пациентов с тяжелой депрессией увеличилась доля не только больных с выраженной зависимостью — 44 человека (40%, $p \leq 0,05$), но и полной зависимостью — 41 (38%), что требует особого внимания со стороны врачей физической и реабилитационной медицины при формировании индивидуальной программы реабилитации пациентов с ИИ.

При детализации причин выявленной корреляции инвалидизирующих критериев и уровня депрессии выяснилось, что выраженность неврологического дефицита по шкале NIHSS достоверно нарастала в соответствии с ее тяжестью: $7,6 \pm 0,7$; $9,2 \pm 0,4$; $13,4 \pm 0,8$ балла, $p \leq 0,05$.

Обратная корреляция выявлена между уровнем депрессии и выраженностью когнитивного дефицита по шкале MMSE: $21,3 \pm 3,6$; $20,2 \pm 2,9$; $17,03 \pm 1,8$ балла соответственно, $p \leq 0,05$, что заставляет обратить внимание на взаимоотношающее действие когнитивных и психоэмоциональных расстройств и требует их своевременной коррекции в остром периоде.

При оценке структуры когнитивных нарушений в зависимости от выраженности депрессии обнаружено, что среди больных с легкой депрессией преобладали пациенты с предоминантными расстройствами — 13 человек (86%), тогда как в когорте с умеренной депрессией у трети пациентов — 22 человека (30%) — зарегистрированы признаки деменции умеренной степени. По данным психологических опросников и тестов, среди страдавших тяжелой депрессией преобладали пациенты с умеренной деменцией — 86 человек (79%, $p \leq 0,05$, табл. 3).

Оценка структуры факторов апоптоза в зависимости от тяжести депрессии выявила достоверное снижение уровня TRAIL ($133 \pm 7,6$, $p \leq 0,05$) с ростом глубины депрессии (табл. 4).

Маркер sCD95, напротив, достоверно увеличивался ($411,6 \pm 9,1$, $p \leq 0,05$) в соответствии с ростом тяжести депрессии, что свидетельствует об активном иммунопатологическом процессе среди данной когорты пациентов в острейшем периоде ИИ, а также о четкой органической и функциональной зависимости формирования психоэмоциональных нарушений у больных с ИИ.

Анализ тяжести больных ИИ в зависимости от уровня депрессии в исходе стационарного лечения в первичном сосудистом отделении ($12,4 \pm 0,9$ дня) показал изменение структуры депрессивного компонента у обследованных больных, продемонстрировав достоверное увеличение доли пациентов с легкой — 38 (19%, $p \leq 0,05$) и умеренной — 103 (52%, $p \leq 0,05$) депрессией, за счет снижения доли больных с тяжелой депрессией — 58 (29%, $p \leq 0,05$, табл. 5). Однако стоит обратить внимание клинических психологов как на сохранение выраженности депрессивного компонента у больных ИИ в остром периоде, так и значимой доли больных с признаками выраженной депрессии.

Таблица 2. Структура индекса Бартела в зависимости от выраженности депрессии, абс. (%) [таблица составлена авторами] / Distribution of Barthel Index scores by depression severity, abs (%) [table compiled by the authors]

Индекс Бартела	14-19 баллов	20-28 баллов	29-63 балла
0 до 20		1 (1%)	41 (38%)
21 до 60		23 (31%)	44 (40%, $p \leq 0,05$)
61 до 90	14 (93%, $p \leq 0,05$)	50 (68%, $p \leq 0,05$)	24 (22%)
91 до 100	1 (7%)		

Примечание. Достоверность различий указана внутри группы с депрессивными нарушениями, $p \leq 0,05$.

Таблица 3. Структура уровня MMSE в зависимости от выраженности депрессии, абс. (%) [таблица составлена авторами] / Distribution of MMSE scores by depression severity, abs (%) [table compiled by the authors]

MMSE	14-19 баллов	20-28 баллов	29-63 балла
24-27 баллов	1 (7%)	1 (1%)	
20-23 балла	13 (86%)	51 (69%, $p \leq 0,05$)	23 (21%)
11-19 баллов	1 (7%)	22 (30%)	86 (79%, $p \leq 0,05$)

Примечание. Достоверность различий указана внутри группы с депрессивными нарушениями, $p \leq 0,05$.

Таблица 4. Структура маркеров апоптоза в зависимости от выраженности депрессии, абс. (%) [таблица составлена авторами] / Distribution of apoptosis markers by depression severity, abs (%) [table compiled by the authors]

Факторы апоптоза	14-19 баллов	20-28 баллов	29-63 балла
TRAIL	$133 \pm 7,6$, $p \leq 0,05$	$125,96 \pm 5,9$	$120,57 \pm 6,7$
sCD95	$386,73 \pm 7,9$	$394,13 \pm 8,2$	$411,6 \pm 9,1$, $p \leq 0,05$

Примечание. Достоверность различий указана между группами с депрессивными нарушениями, $p \leq 0,05$.

Выявленная динамика выраженности депрессивного компонента была связана с изменением структуры степени ограничения способности к самообслуживанию среди больных ИИ (рис. 3).

Так, зарегистрировано заметное преобладание больных ИИ с ШРМ 3-4 балла как за счет достоверного роста доли ШРМ 3 балла — 46 (23%, $p \leq 0,05$), ШРМ 4 балла остался неизменным — 97 (49%), так и за счет снижения доли ШРМ 5 баллов — 44 (22%, $p \leq 0,05$) и незначительного роста доли ШРМ 6 баллов — 12 (6%).

При оценке динамической структуры тяжести в исходе стационарного лечения ($12,4 \pm 0,9$ дня) (табл. 6) выявлено, что среди пациентов с тяжелой и умеренной депрессией не было достоверных изменений степени ограничения способности к самообслуживанию.

Однако среди больных с легкой депрессией достоверно улучшился статус как индекса Бартела, так и выраженности когнитивных расстройств, что свидетельствует не только об обратимом характере когнитивного дефекта в острейшем периоде, а скорее всего, о необходимости коррекции диффе-

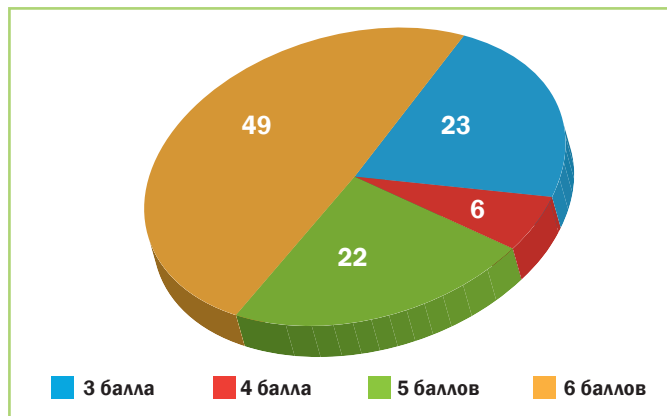


Рис. 3. Динамическая структура ШРМ больных ИИ [предоставлено авторами] / Changes in the distribution of RRS scores in ischemic stroke patients [provided by the authors]

Таблица 5. Структура выраженности депрессии больных ИИ в динамике ($12,4 \pm 0,9$ дня), абс. (%) [таблица составлена авторами] / Distribution of depression severity levels in ischemic stroke patients over time (mean $12,4 \pm 0,9$ days), abs (%) [table compiled by the authors]

Всего (n = 199)	14-19 баллов	20-28 баллов	29-63 балла
	15 (8%)	75 (37%)	109 (55%)
	38 (19%, $p \leq 0,05$)	103 (52%, $p \leq 0,05$)	58 (29%, $p \leq 0,05$)

Примечание. Достоверность различий указана между уровнем депрессивных нарушений в динамике, $p \leq 0,05$.

Таблица 6. Динамическая структура тяжести индекса Бартела больных ИИ в зависимости от выраженности депрессии, абс. (%) [таблица составлена авторами] / Changes in the distribution of Barthel index dependency levels in ischemic stroke patients, stratified by depression severity, abs (%) [table compiled by the authors]

Всего (n = 199)	14-19 баллов	20-28 баллов	29-63 балла
Индекс Бартела исходно	$80,7 \pm 7,6$	$63,7 \pm 5,7$	$34,45 \pm 6,3$
Индекс Бартела в динамике	$92,6 \pm 5,6$, $p \leq 0,05$	$70,2 \pm 4,2$	$39,6 \pm 4,4$

Примечание. Достоверность различий указана между уровнем индекса Бартела в динамике, $p \leq 0,05$.

Таблица 7. Динамическая структура тяжести когнитивных нарушений в зависимости от выраженности депрессии ($12,4 \pm 0,9$ дня) [таблица составлена авторами] / Changes in the distribution of cognitive impairment severity levels by depression severity (mean $12,4 \pm 0,9$ days) [table compiled by the authors]

Всего (n = 199)	14-19 баллов	20-28 баллов	29-63 балла
MMSE исходно	$21,3 \pm 3,6$	$20,2 \pm 2,9$	$17,03 \pm 1,8$
MMSE в динамике	$26,2 \pm 2,4$, $p \leq 0,05$	$23,8 \pm 2,5$	$17,9 \pm 1,4$

Примечание. Достоверность различий указана между уровнем MMSE в динамике, $p \leq 0,05$.

ренцированных подходов к диагностике ранних депрессивных расстройств, которые маскируют когнитивный дефект на фоне дезориентированности больного в связи с острой сосудистой катастрофой (табл. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Особое значение в остром периоде ИИ приобретает оценка влияния депрессивных нарушений на формирование уровня повседневной активности и степени ограничения способности к самообслуживанию у пациентов с оценкой по ШРМ 4-5 баллов как самой перспективной группы пациентов, где исход заболевания зависит от множества факторов и своевременности проведения лечебно-реабилитационных мероприятий. Так, было зафиксировано, что уровень индекса Бартела достоверно уменьшался от легкой ($80,7 \pm 7,6$ балла, $p \leq 0,05$) к тяжелой степени депрессии, обозначив ее значение в формировании инвалидизирующих критериев ИИ. Причем среди пациентов с тяжелой депрессией значима доля не только выраженной — 44 (40%, $p \leq 0,05$), но и полной зависимости — 41 (38%) по индексу Бартела, что требует раннего привлечения медицинских психологов для своевременной коррекции психоэмоциональных расстройств.

Кроме того, в остром периоде ИИ выявлена обратная корреляция между уровнем депрессии и выраженностью когнитивного дефицита, что заставляет обратить внимание на взаимоотягивающее действие когнитивных и психоэмоциональных расстройств и требует их своевременной коррекции в остром периоде.

Оценка структуры факторов апоптоза в зависимости от тяжести депрессии выявила достоверное снижение значения TRAIL ($133 \pm 7,6$, $p \leq 0,05$) с ростом ее уровня, что подтверждает данные о том, что низкие уровни TRAIL связаны с высокими рисками прогрессирования сердечно-сосудистой патологии. А маркер sCD95, напротив, достоверно увеличивался ($411,6 \pm 9,1$, $p \leq 0,05$) в соответствии с ее ростом, подтверждая значение иммунопатологического процесса в формировании тяжести инфаркта мозга и четкой органической и функциональной зависимости формирования психоэмоциональных нарушений у больных с ИИ.

При оценке динамической структуры тяжести ИИ в исходе стационарного лечения ($12,4 \pm 0,9$ дня) среди больных с легкой депрессией, доля которых значимо увеличилась, достоверно улучшился статус как индекса Бартела ($92,6 \pm 5,6$ балла, $p \leq 0,05$), так и выраженности когнитивных расстройств ($26,2 \pm 2,4$ балла, $p \leq 0,05$), что свидетельствует не столько об обратимом характере когнитивного дефекта в остром периоде, сколько о необходимости коррекции дифференцированных подходов к диагностике ранних депрессивных расстройств, которые, скорее всего, маскируют выявление когнитивного дефекта по данным психологических тестов на фоне дезориентированности больного в связи с острой сосудистой катастрофой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установленное прогностическое значение выраженности депрессивных нарушений в формировании ограничений к восстановлению способности к самообслуживанию, а также маскирующих критериев когнитивного дефекта у больных с ИИ диктует необходимость раннего привлечения медицинских психологов не только на уровне стационара, но и для преемственного ведения пациентов на амбулаторном этапе. **ЛВ**

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. *Winstein C. J., Liu B., Dromerick A., et al.* A comprehensive imaging informatics system with decision-support tools for the interdisciplinary comprehensive arm rehabilitation trial. *Stroke*. 2012; (43): A2379. URL: <http://www.stroke.ahajournals.org>.
2. *McDonnell M., Koblar S., Ward N. S., et al.* An investigation of cortical neuroplasticity following stroke in adults: is there evidence for a critical window for rehabilitation. *BMC Neurology*. 2015; 15 (109). URL: <http://10.1186/s12883-015-0356-7>.
3. *Дамулин И. В.* Основные механизмы нейропластичности и их клиническое значение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2009; 109 (4): 4-8.
Damulin I. V. Neuroplasticity: Main mechanisms and their clinical significance. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 2009, Vol. 4, no. 109, pp. 4-8. (In Russ.)
4. *Хутиева Л. С., Кодзоева Т. И., Евлоев Р. Ю.* Психоэмоциональные расстройства, клинические особенности и факторы их развития у больных, перенесших ишемический инсульт. *Современные проблемы науки и образования*. 2021; 3. DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.30824>.
Khutueva L. S., Kodzoeva T. I., Evloev R. Yu. Psychoemotional disorders, clinical features and factors of their development in patients with ischemic stroke. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2021, no. 3. DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.30824>. (In Russ.)
5. *Desbarats J., Birge R. B., Mimouni-Rongy M., Weinstein D. E., Palerme J. S., Newell M. K.* Fas engagement induces neurite growth through ERK activation and p35 upregulation. *Nature cell biology*. 2003; 5 (2): 118-125. DOI: 10.1038/ncb916.
6. *Ломоносова О. В., Владимиров О. Н., Помников В. Г. и др.* Современные тенденции первичной инвалидности вследствие цереброваскулярных болезней в мегаполисе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2019; 6 (119): 91-95.
Lomonosova O. V., Vladimirova O. N., Pomnikov V. G., et al. Modern trends in primary disability due to cerebrovascular diseases in a large city. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 2019, Vol. 119, no. 6, pp. 91-95. (In Russ.)
7. Клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых». МЗ РФ, 2024. 260 с.
"Clinical guidelines for Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults". Ministry of Health of the Russian Federation, 2024, p. 260. (In Russ.)
8. *Чичановская Л. В., Бахарева О. Н., Меньшикова Т. В. и др.* Неврология: учебник. Под общ. ред. Л. В. Чичановской. Тверь: Ред.-изд. центр Твер. гос. мед. ун-та, 2022. 607 с.
Chichanovskaya L. V., Bakhareva O. N., Menshikova T. V. et al. Chichanovskaya L. V., editor. *Neurology: textbook*. Tver: Publishing and Editorial Centre of Tver State Medical University, 2022, p. 607. (In Russ.)
9. Association of the Scientific Medical Societies in Germany. Rehabilitative Therapie bei Armparese nach Schlaganfall. der DGNR. Langversion. 2020. 204 s. Accessed November 19, 2020. https://www.awmf.org/uploads/txszleitlinien/080001_S3_.
10. *Ансаров К. Ш., Курушина О. В., Барулин А. Е.* Постинсультные артропатии, клиника, особенности лечения. *Лекарственный вестник*. 2017; 1 (11): 28-31.
Ansarov Kh. Sh., Kurushina O. V., Barulin A. E. Poststroke arthropathies, clinic, features of treatment. *Lekarstvenny vestnik*, 2017, Vol. 11, no. 1, pp. 28-31. (In Russ.)
11. *Григорьева О. В.* Комплексный подход к реабилитации двигательных расстройств в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2012. 23 с.
Grigorieva O. V. Comprehensive approach to the rehabilitation of motor disorders in the early recovery period of ischemic stroke. Autoabstract of the cand. med. sc. thesis. Kazan, 2012. p. 23. (In Russ.)
12. *Иванова Г. Е., Мельникова Е. В., Белкин А. А. и др.* Как организовать медицинскую реабилитацию? *Вестник восстановительной медицины*. 2018; 84 (2): 2-12.
Ivanova G. E., Melnikova E. V., Belkin A. A., et al. How to organise medical rehabilitation? *Vestnik vosstanovitelnoi meditsiny*, 2018, Vol. 2, no. 84, pp. 2-12. (In Russ.)
13. *Wang H., Camicia M., Terdiman J., et al.* Therapeutic Intensity and Functional Gains of Stroke Patients during Inpatient Rehabilitation. *Stroke*. 2012; 43: A2303. URL: <http://www.stroke.ahajournals.org>.
14. *Bustamante A., García Berrocoso T., Rodríguez N., et al.* Ischemic stroke outcome: A review of the influence of post-stroke complications within the different scenarios of stroke care. *European Journal of Internal Medicine*. 2016; 29: 9-21. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.11.030.
15. *Бахарева О. Н., Чичановская Л. В., Фомина Е. Е., Ганзя Д. В.* Способ прогнозирования восстановления повседневной активности пациента после ишемического инсульта в остром периоде. Свидетельство о государственной регистрации патента на изобретение № 2825965 от 5 апреля 2024 г.
Bakhareva O. N., Chichanovskaya L. V., Fomina E. E., Ganzya D. V. Method for prediction of recovery of daily activity of patient after ischemic stroke in acute period. Russian Federation Patent RU 2 825 965, April 05, 2024. (In Russ.)

Сведения об авторах:

Бахарева Ольга Николаевна, к.м.н., заведующая кафедрой физической, реабилитационной и спортивной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4; bakharevaon@tvgtmu.ru

Ганзя Денис Викторович, ассистент кафедры физической, реабилитационной и спортивной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4; info@tvgtmu.ru

Бахарев Станислав Александрович, преподаватель кафедры тактико-специальной, огневой и физической подготовки, Федеральное государственное казенное образовательное учреждение высшего образования «Московский ордена Почета университет Министерства внутренних дел Российской Федерации имени В. Я. Кикотя», Тверской филиал; Россия, 170030, Тверь, Кривичская ул., 12; ustass73@yandex.ru

Information about the authors:

Olga V. Bakhareva, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Physical, Rehabilitation and Sports Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Tver State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Sovetskaya str., Tver, 170100, Russia; bakharevaon@tvgtmu.ru

Denis V. Ganzya, Assistant of the Department of Physical, Rehabilitation and Sports Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Tver State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Sovetskaya str., Tver, 170100, Russia; info@tvgtmu.ru

Stanislav A. Bakharev, Lecturer of the Department of Tactical, Special, Weapon and Physical Training, Federal State-funded Educational Institution of Higher Education Moscow Order of Honor University of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation named after V. Ya. Kikot, Tver branch; 12 Krivichskaya str., Tver, 170030, Russia; ustass73@yandex.ru

Поступила/Received 03.05.2025

Поступила после рецензирования/Revised 27.06.2025

Принята в печать/Accepted 29.06.2025

Особенности течения экстрапульмонарной формы туберкулеза у беременных (клинический случай)

Г. В. Каменских¹ ✉О. А. Шаповалова²Е. И. Ткаченко³Е. В. Проценко⁴Л. Г. Дряева⁵

¹ Краевая клиническая больница № 2, Перинатальный центр, Краснодар, Россия, gaene@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0948-3964>

² Краевая клиническая больница № 2, Перинатальный центр, Краснодар, Россия, shapovalova_25@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1811-3970>

³ Краевая клиническая больница № 2, Перинатальный центр, Краснодар, Россия, egortek@gmail.com

⁴ Краевая клиническая больница № 2, Перинатальный центр, Краснодар, Россия, elenaprotsenko42@gmail.com

⁵ Краевая клиническая больница № 2, Краснодар, Россия, luda_dom@mail.ru

Резюме

Введение. Внелегочный туберкулез (экстрапульмонарный туберкулез) представляет собой поражение тканей и органов бактерией *Mycobacterium tuberculosis*, которое происходит независимо от легких или в сочетании с ними. Туберкулез способен затрагивать любые органы, за исключением мышечной ткани, ногтей и волос. Среди возможных локализаций — периферические лимфатические узлы, кости, почки, глаза и среднее ухо. После первичного заражения даже при успешном лечении инфекция может активироваться вновь в любой момент и в любой части организма. Внелегочный туберкулез у беременных связан с серьезными диагностическими и терапевтическими сложностями, обусловленными физиологическими изменениями во время беременности и зачастую неспецифическими клиническими проявлениями. Внелегочный туберкулез может поражать различные органы, включая лимфатические узлы, кости, почки и репродуктивную систему, что затрудняет своевременную диагностику. Это состояние создает риски как для матери, так и для плода, такие как преждевременные роды, низкая масса тела новорожденного и материнская заболеваемость. Раннее выявление и адекватное лечение имеют решающее значение для улучшения исходов. Понимание особенностей внелегочного туберкулеза при беременности важно для медицинских специалистов для своевременного вмешательства, предотвращения осложнений и защиты здоровья матери и ребенка.

Результаты. В научной статье были произведены комплексный клинический разбор случая беременной с внелегочной формой туберкулеза, выявление особенностей течения заболевания, оценка диагностических и лечебных подходов, а также определение факторов, влияющих на исход беременности и здоровье матери и плода.

Заключение. Пациенткам с множественными инфекционными эпизодами и признаками хронического воспаления, включая казеозный лимфаденит, требуется комплексное и длительное наблюдение, а при подтверждении туберкулеза — противотуберкулезная терапия. Важны своевременная диагностика и лечение для обеспечения благоприятного исхода для матери и ребенка.

Ключевые слова: внелегочные формы туберкулеза, казеозный лимфаденит, противотуберкулезная терапия, гестация

Для цитирования: Каменских Г. В., Шаповалова О. А., Ткаченко Е. И., Проценко Е. В., Дряева Л. Г. Особенности течения экстрапульмонарной формы туберкулеза у беременных (клинический случай). Лечащий Врач. 2026; 4 (29): 123-128. <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.017>

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

Features of the course of extrapulmonary tuberculosis in pregnant women (clinical case)

Gayane V. Kamenskikh¹✉

Olga A. Shapovalova²

Egor I. Tkachenko³

Elena V. Protsenko⁴

Luydmila G. Dryaeva⁵

¹ Regional Clinical Hospital No. 2, Perinatal Center, Krasnodar, Russia, gaene@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0948-3964>

² Regional Clinical Hospital No. 2, Perinatal Center, Krasnodar, Russia, shapovalova_25@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1811-3970>

³ Regional Clinical Hospital No. 2, Perinatal Center, Krasnodar, Russia, egortck@gmail.com

⁴ Regional Clinical Hospital No. 2, Perinatal Center, Krasnodar, Russia, elenaprotsenko42@gmail.com

⁵ Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia, luda_dom@mail.ru

Abstract

Background. Extrapulmonary tuberculosis represents organ and tissue damage caused by *Micobacterium tuberculosis*. It can occur in the absence of pulmonary tuberculosis or it can be associated with concurrent pulmonary involvement. Tuberculosis can affect any organ system, with the exception of muscle tissue, nails and hair. The potential sites of involvement include peripheral lymph nodes, bones, kidneys, eyes and middle ear. Following primary infection, notwithstanding successful therapy, the infection can reactivate at any time and in any part of the body. Extrapulmonary tuberculosis in pregnant women presents unique diagnostic and therapeutic challenges due to physiological changes during pregnancy and the often nonspecific clinical manifestations. Extrapulmonary tuberculosis can affect various organs, including lymph nodes, bones, kidneys, and the reproductive system, complicating timely diagnosis. The condition poses risks to both mother and fetus, such as preterm birth, low birth weight, and maternal morbidity. Early detection and appropriate treatment are crucial to improve outcomes. Understanding the features of extrapulmonary tuberculosis in pregnancy is essential for healthcare providers to ensure prompt management, prevent complications, and safeguard the health of both mother and child.

Results. A comprehensive clinical case analysis was conducted in a scientific article on a pregnant woman with extrapulmonary tuberculosis, identifying the features of the disease course, evaluating diagnostic and therapeutic approaches, and determining the factors influencing pregnancy outcomes and the health of the mother and fetus.

Conclusion. In a patient with multiple infectious episodes and signs of chronic inflammation, including caseous lymphadenitis, a comprehensive and long-term monitoring is necessary. If tuberculosis is confirmed, anti-tuberculosis therapy should be initiated. Timely diagnosis and treatment are crucial to ensure a favorable outcome for both mother and child.

Keywords: extrapulmonary tuberculosis, caseous lymphadenitis, anti-tuberculosis therapy, gestation

For citation: Kamenskikh G. V., Shapovalova O. A., Tkachenko E. I., Protsenko E. V., Dryaeva L. G. Features of the course of extrapulmonary tuberculosis in pregnant women (clinical case). *Lechaschi Vrach*. 2026; 4 (29): 122-128. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.017>

Conflict of interests. Not declared.

Наиболее распространенной формой туберкулезной инфекции является легочный туберкулез [1], приобретенный при вдыхании туберкулезных микобактерий, распространяющихся при кашле, чихании, разговоре или манипуляциях с инфицированными тканями. В результате образуются гранулемы в легочной ткани путем выброса иммунных клеток хозяина для сдерживания патогена с последующим некрозом, казеозом и кавитацией, что приводит к распространению патологии. Лимфатическое и гематогенное распространение может вызывать внелегочные формы туберкулеза (ВЛТБ) [2, 3].

ВЛТБ (экстрапульмонарный туберкулез) представляет собой поражение тканей и органов бактерией *Mycobacterium tuberculosis* независимо от поражения легких или в сочетании с ним. Туберкулез способен затрагивать любые органы за исключением мышечной ткани, ногтей и волос. Среди возможных локализаций — периферические лимфатические узлы, кости, почки, глаза и среднее ухо. После первичного заражения даже при успешном лечении инфекция способна активироваться вновь в любой момент и в любой части организма [4-6].

Общие признаки, характерные для всех форм внелегочного туберкулеза, включают слабость, усталость, субфебрильную температуру (от 37,1 до 38,0 °C), снижение веса и гипергидроз

ночью. Также для всех локализаций характерно развитие местного воспалительного процесса. Его проявления — боль, отек, покраснение, повышение температуры в области поражения и нарушения функции соответствующего органа — варьируют в зависимости от специфики заболевания и особенностей пораженной ткани.

При туберкулезе костей дополнительно отмечается ограничение движений, деформации костных структур, мышечная слабость и возможные параличи. При поражении мочеполовой системы наблюдаются боли в поясничной области и учащенное мочеиспускание. При глазных формах туберкулеза часто встречаются покраснение глаз, снижение остроты зрения и ощущение инородного тела. Для поражения периферических лимфатических узлов типично острое начало: узлы быстро увеличиваются, становятся плотными и болезненными, кожа над ними краснеет. Температура тела может достигать 38,1-39 °C. В некоторых случаях развивается свищевой ход. Обычно при туберкулезном поражении наблюдается увеличение нескольких лимфоузлов, вероятнее всего связанное с туберкулезом, тогда как при неспецифическом процессе чаще воспаляется один лимфатический узел [2, 6-8].

Гестация сама по себе не увеличивает восприимчивость к заболеванию и не ускоряет его течение, включая переход

из латентной формы в активную, а также реакцию на лечение туберкулеза [9]. Тем не менее туберкулез негативно влияет на исходы беременности, что зависит от локализации и тяжести заболевания, реакции на противотуберкулезную терапию, осложнений, связанных с туберкулезом, гестационного возраста при постановке диагноза и статуса ВИЧ-инфекции.

В многочисленных исследованиях активного туберкулеза было выявлено значительное увеличение осложнений: госпитализации во время беременности, самопроизвольного аборта, анемии, сепсиса, послеродовых кровотечений, тяжелой преэклампсии [7, 10–12]. Без лечения туберкулез также приводил к повышенной частоте преждевременных родов, низкой массе новорожденных, фетальному стрессу, низкому баллу по шкале Апгар через одну минуту, асфиксии новорожденных и перинатальной смертности. Также необходимо отметить повышенный риск серьезных осложнений у матери вплоть до летальных исходов и передачи заболевания новорожденным независимо от статуса ВИЧ или истории контакта. Активный туберкулез значительно ускоряется в течение первых шести месяцев после родов — примерно на 95%, что связано с восстановлением воспалительного процесса вследствие снижения пролиферативных ответов Т-хелперов типа I после родов. У женщин с латентной формой заболевания также отмечается усиленная активация неспецифических Т-клеток — биомаркер прогрессирования латентной инфекции в активную форму. Поэтому контроль за состоянием здоровья матерей в послеродовом периоде в эндемичных регионах особенно важен [2, 4, 10, 13–15].

Целью данной работы было проведение комплексного клинического разбора случая беременной с внелегочной формой туберкулеза, выявление особенностей течения заболевания, оценка диагностических и лечебных подходов, а также определение факторов, влияющих на исход беременности и здоровье матери и плода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования была беременная с многократной историей госпитализаций и комплексным обследованием в условиях стационара, в рамках которого использовались клинические, лабораторные и инструментальные методы диагностики. Клиническое обследование включало сбор анамнеза, оценку гинекологического статуса, а также мониторинг симптомов и состояния пациентки в динамике. Особое внимание уделялось выявлению признаков инфекционных заболеваний, осложнений беременности и лимфаденопатии. Лабораторные методы состояли из общего анализа крови (ОАК), определения уровня С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина, а также биохимических показателей. В качестве дополнительных исследований использовались серологические тесты на инфекционные агенты (IgA, IgM, IgG к *Mycoplasma pneumoniae*), а также иммунологические маркеры (антистрептолизин-О). Проводились бактериологические посевы крови, мочи и отделяемого из носа с идентификацией возбудителей. Вирусологические исследования включали диагностику с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) РНК вирусов COVID-19, гриппа А и В, а также ДНК *M. tuberculosis*, цитомегаловируса, вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ).

Инструментальные методы включали ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости, почек, щитовидной железы и лимфатических узлов; компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (ОГК) и головного мозга; рентгенографию ОГК. Для оценки состояния сосудов нижних конечностей применялась ультразвуковая доплерография.

В связи с лимфаденопатией выполнена биопсия доступного лимфатического узла с последующей морфологической оценкой. Гистологическое исследование включало стандартную окраску гистологических срезов по Цилю — Нильсену для выявления казеозных некрозов и гигантских клеток Лангханса.

Консультации специалистов проводились по показаниям: ревматолога — для оценки лимфаденопатии; гематолога — для исключения системных заболеваний крови; онколога — для дифференциальной диагностики опухолевых процессов; фтизиатра — для подтверждения или исключения туберкулеза.

Обследование и лечение осуществлялись в соответствии с протоколами ведения инфекционных заболеваний у беременных и стандартами диагностики лимфаденопатий различной этиологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным медицинской документации пациентка С., 27 лет, была госпитализирована в Перинатальный центр государственного бюджетного учреждения здравоохранения министерства здравоохранения Краснодарского края «Краснодарская краевая больница № 2» (ПЦ ГБУЗ «ККБ № 2»). В анамнезе указано, что она находится в стадии гестации, роды первые. Хронические заболевания отсутствуют. В детстве перенесла острые респираторные вирусные инфекции, вредных привычек не имеет, травмы и операции отрицала. Гинекологический анамнез: регулярные менструации с 14 лет по 5 дней с интервалом 28 дней, безболезненные и умеренной интенсивности. Встала на учет в женскую консультацию на восьмой неделе беременности.

С 22 по 28 марта 2023 года проходила стационарное лечение в инфекционном отделении с диагнозом: беременность 18–19 недель, острая инфекция верхних дыхательных путей средней тяжести и инфекция мочевыводящих путей неопределенной этиологии. Также выявлена анемия первой степени. Заболевание началось остро 20 марта: появились жалобы на слабость, недомогание, першение в горле и повышение температуры до 38,2 °С. Самостоятельное применение нестероидных противовоспалительных средств не принесло улучшения состояния. В последующие дни отмечалось усиление симптомов: высокая температура (свыше 38,2 °С), слабость, снижение аппетита, тошнота и периодические боли в животе. Обратилась за медицинской помощью в инфекционное отделение.

Проведено тестирование на РНК COVID-19 методом ПЦР — результат отрицательный. В ОАК: лейкоциты — $13 \times 10^9/\text{л}$; гемоглобин — 96 г/л; тромбоциты — $383 \times 10^9/\text{л}$; нейтрофилы — $11,1 \times 10^9/\text{л}$; лимфоциты — $0,83 \times 10^9/\text{л}$; моноциты — $0,82 \times 10^9/\text{л}$; эозинофилы — $0,13 \times 10^9/\text{л}$; базофилы — $0,004 \times 10^9/\text{л}$. Уровень СРБ — 51 мг/л. Общий анализ мочи (ОАМ): удельный вес — 1,01; лейкоциты и эритроциты отсутствовали; белок — 0,25 г/л. Обследование грудной клетки методом КТ не выявило патологии. УЗИ брюшной полости и почек также без отклонений. Эхокардиография (ЭхоКГ) — без патологии. Назначены цефтриаксон (по 2 г в сутки) и Вильпрафен по 1,5 г в сутки, а также Гриппферон (10 000 МЕ). После курса терапии пациентка была выписана с выздоровлением, симптомы острой респираторной вирусной инфекции полностью купированы, даны рекомендации по дальнейшему наблюдению: контроль ОАК, уровня СРБ и ОАМ, а также проведение иммуноферментного анализа на антитела к *Mycoplasma pneumoniae* (IgA, IgM и IgG) через неделю по месту жительства, прием железосодержащих препаратов для коррекции анемии.

С 29 мая по 5 июня 2023 года пациентка повторно госпитализировалась в инфекционное отделение с диагнозом: беременность 28–29 недель, острое воспаление верхних дыхательных путей

средней тяжести, острый бронхит и легкая анемия I степени. Заболевание началось 27 мая с появления общей слабости, недомогания, повышения температуры до 37,4 °С, заложенности носа и першения в горле. 28 мая температура поднялась до 38 °С, появился сухой кашель. В связи с этим женщину госпитализировали.

ОАК: лейкоциты — $11,68 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин — 100 г/л, тромбоциты — $320 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы — $8,8 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты — $1,04 \times 10^9/\text{л}$, моноциты — $0,97 \times 10^9/\text{л}$. Уровень СРБ составил 6,7 мг/л. ОАМ: удельный вес — 1,015; лейкоциты и белок отсутствовали; бактерии — 1+. ПЦР-тесты на COVID-19 и грипп (А и В) дали отрицательный результат. Проведено лечение цефтриаксоном по 2 г в сутки, назначен Гриппферон (10 000 МЕ), полоскания раствором фурацилина (1:5000). В результате терапии состояние улучшилось, выписана с рекомендациями продолжить промывания носа физраствором (NaCl 0,9%) четыре раза в сутки и принимать Канефрон по две таблетки трижды в день в течение двух недель. Также рекомендовано наблюдение у уролога.

Со 2 по 14 июля 2023 года пациентка вновь обратилась в инфекционное отделение с жалобами на повышение температуры до 38 °С. В течение недели дома отмечала слабость и головную боль при температуре около 37,7 °С по вечерам. При госпитализации проведено обследование: рентгенография ОГК — без патологии; УЗИ брюшной полости выявило гемангиому правой доли печени; УЗИ почек и ЭхоКГ — без отклонений. ПЦР-тесты на COVID-19 и грипп снова оказались отрицательными. Обследование крови показало отсутствие малярии, LE-клеток и ДНК *M. tuberculosis*; также исключены ВЭБ и цитомегаловирус. Посев крови выявил *Staphylococcus hominis*. В анализе мочи обнаружен *Enterococcus faecalis* с концентрацией до 105 КОЕ/мл. Проведена консультация у нефролога (данные за возможный нефрит), уролога (без патологии). В связи с сохраняющейся лихорадкой назначена терапия меропенемом (3 г/сутки) и Гриппфероном.

На сроке 37 недель пациентка вновь госпитализирована с жалобами на лихорадку неясной этиологии. Заболевание началось с общего недомогания и повышения температуры до 37,5 °С вечером 30 июля; к утру следующего дня температура достигла 38,5 °С. Обследование включало ПЦР на COVID-19 — отрицательный результат; в ОАК — повышение СОЭ (до 28–33 мг/мл), лейкоцитоз (до $\sim 15 \times 10^9/\text{л}$), а также повышенный уровень СРБ. В связи с угрозой преждевременных родов и наличием предвестниковых болей беременная была переведена в наблюдательное отделение ПЦ ГБУЗ «ККБ № 2» для дальнейшего наблюдения и лечения.

В течение первых дней августа у пациентки сохранялась высокая температура (до 38 °С) дважды в сутки несмотря на проводимую терапию: ОАК показывали лейкоцитоз ($\sim 12\text{--}15 \times 10^9/\text{л}$), СОЭ оставалась повышенной ($\sim 34\text{--}39$ мг/мл), показатели воспаления были стабильно высокими. Обследование включало КТ легких — без признаков патологии; УЗИ щитовидной железы и вен нижних конечностей — без отклонений; проведена консультация отоларинголога — без патологии.

На фоне сохраняющейся лихорадки было решено сменить антибиотикотерапию: назначен эртапенем по схеме (1 г один раз в сутки) и флуконазол для профилактики грибковой инфекции. В ходе лечения у пациентки появился увеличенный паховый лимфоузел справа с болезненностью при пальпации; проведена ультразвуковая диагностика лимфатических узлов — признаки лимфаденопатии в области шеи справа, подчелюстных узлах слева, подмышечных и паховых лимфоузлах. К концу госпитализации у пациентки появился увеличенный паховый лимфоузел справа с болезненностью при пальпации. Назначено УЗИ лимфатических узлов — признаки лимфаденопатии шейных справа, подчелюстных слева, подмышечных и паховых

узлов. В результате биопсии доступного лимфатического узла обнаружены множественные гранулемы с казеозным некрозом в центре и гигантскими клетками Лангханса вокруг очагов некроза — типичная картина казеозного лимфаденита. Окраска по Цилю — Нильсену оказалась отрицательной для туберкулеза.

С 11 по 14 августа у пациентки развилась прогрессирующая плацентарная недостаточность (снижение нарушения гемодинамики в маточных артериях и артериях пуповины), что привело к оперативному родоразрешению.

В дальнейшем пациентка была переведена для продолжения лечения в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинический противотуберкулезный диспансер» минздрава Краснодарского края для дальнейшей терапии и наблюдения за состоянием здоровья как матери, так и новорожденного после оперативного родоразрешения в условиях реанимации с учетом выявленных осложнений беременности и инфекционного процесса.

ОБСУЖДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Данный клинический случай демонстрирует сложность диагностики и ведения инфекционных заболеваний у беременных, а также важность комплексного подхода к пациенткам с подозрением на туберкулез и сопутствующие инфекции. В ходе наблюдения у пациентки выявлены множественные воспалительные процессы, включая казеозный лимфаденит, что указывает на возможную активную туберкулезную инфекцию несмотря на отрицательную окраску по Цилю — Нильсену.

Одной из ключевых особенностей данного случая является наличие казеозных гранул в лимфатическом узле при отрицательной окраске на туберкулез. Это свидетельствует о важности использования морфологических методов исследования в сочетании с клиническими данными для постановки диагноза. Казеозный лимфаденит является классическим проявлением туберкулеза периферических лимфатических узлов, однако отрицательный результат окраски по Цилю — Нильсену не исключает активную инфекцию, особенно в случаях с низкой бактериальной нагрузкой или при атипичных формах.

Поэтому мы считаем необходимым динамический контроль уровня прокальцитонина, который является биомаркером для оценки наличия и степени выраженности бактериальных инфекций в организме. Динамика уровня прокальцитонина у пациентки представлена на рис. 1.

Повышенные уровни прокальцитонина свидетельствуют о наличии системной бактериальной инфекции, особенно тяжелых форм, таких как сепсис или тяжелое воспаление. Уровень данного маркера коррелирует со степенью выраженности воспалительного процесса и может использоваться для мониторинга эффективности терапии. Важно отметить, что прокальцитонин не является специфичным маркером конкретного заболевания, однако его использование помогает принимать обоснованные решения о необходимости антибиотикотерапии и оценивать динамику воспаления в клинической практике [16, 17].

Кроме того, в данном случае отмечается повторяющаяся инфекционная симптоматика с развитием септических состояний и положительных бактериальных посевов, что свидетельствует о наличии мультибактериальной инфекции и возможной иммуносупрессии, связанной с беременностью. Беременность сама по себе является состоянием временной иммуносупрессии, что увеличивает риск перехода латентных инфекций в активные формы и способствует их распространению. В связи с этим графически представлена динамика СРБ [18, 19] в течение всего времени динамического наблюдения (рис. 2).

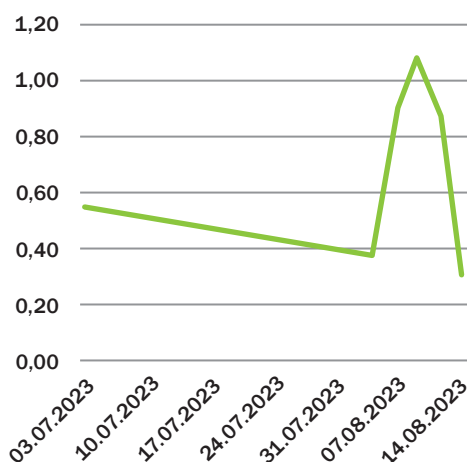


Рис. 1. **Графическое изображение динамики уровня прокальцитонина у беременной с ВЛТБ [предоставлено авторами]** / Graphical representation of the dynamics of procalcitonin levels in a pregnant patient with extrapulmonary tuberculosis [provided by the authors]

Дифференциальная диагностика казеозного лимфаденита проводится с туберкулезом, саркоидозом, некротической лимфомой и другими гранулематозными заболеваниями. В данном случае морфологические признаки типичны для казеозного лимфаденита при туберкулезе, подтвержденном консультацией фтизиатра. Отрицательная окраска по Цилю – Нильсену может быть связана с низкой бактериальной нагрузкой или техническими особенностями исследования.

Важным аспектом является влияние инфекционного процесса на течение беременности [21, 22]. В данном случае отмечены признаки прогрессирующей плацентарной недостаточности и необходимость оперативного родоразрешения. Инфекции у беременных могут приводить к осложнениям как для матери, так и для плода, включая преждевременные роды, низкую массу тела новорожденных и риск передачи инфекции.

Лечение включало использование широкого спектра антибиотиков и противовирусных средств, что соответствует современным рекомендациям при сложных инфекционных ситуациях у беременных. Однако лечение туберкулеза требует особого подхода: оно должно быть комплексным и включать противотуберкулезные препараты, безопасные для плода, а также регулярное наблюдение за состоянием матери и ребенка.

В целом данный случай свидетельствует о необходимости междисциплинарного взаимодействия между акушерами-гинекологами, фтизиатрами, инфекционистами и морфологами для своевременной диагностики и эффективного ведения таких сложных случаев. Также он демонстрирует важность использования различных методов диагностики — от морфологических исследований до молекулярных тестов — для подтверждения диагноза при сомнительных результатах окраски.

Своевременное выявление казеозного лимфаденита у беременной требует высокой бдительности и комплексного подхода для предотвращения прогрессирования заболевания и обеспечения благополучного исхода беременности.

ВЫВОДЫ

У пациентки имелись многократные эпизоды инфекционных заболеваний, включая острое воспаление верхних дыхатель-



Рис. 2. **Графическое изображение динамики СРБ у беременной с ВЛТБ [предоставлено авторами]** / Graphical representation of the dynamics of C-reactive protein in a pregnant patient with extrapulmonary tuberculosis [provided by the authors]

ных путей, бронхит и сепсис, что свидетельствует о сниженной иммунологической резистентности. В течение наблюдения выявлены признаки хронического воспалительного процесса, в том числе казеозный лимфаденит с морфологическими признаками туберкулеза, однако тесты на туберкулез оказались отрицательными, тем не менее диагноз был подтвержден фтизиатром. Беременность на поздних сроках осложнилась развитием плацентарной недостаточности и угрозой преждевременных родов, что потребовало оперативного вмешательства. Обнаруженные инфекции и воспалительные процессы требуют комплексного подхода к лечению и постоянного наблюдения.

В случае своевременного и адекватного лечения инфекционных осложнений, а также при контроле за состоянием беременной есть вероятность благоприятного исхода для матери и ребенка. Однако наличие хронических воспалительных изменений и признаки казеозного лимфаденита требуют длительного наблюдения и терапии противотуберкулезными препаратами. В дальнейшем необходимо продолжать мониторинг состояния иммунной системы, профилактику рецидивов инфекций и контроль за состоянием новорожденного. Общий прогноз зависит от эффективности проводимого лечения, своевременности диагностики и отсутствия новых осложнений. **ЛВ**

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

The authors declare that their authorship meets the international criteria of the ICMJE.

Литература/References

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2022. [Доступно на сайте ВОЗ: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/publications/global-tuberculosis-report>].
2. Lönnroth K., Jaramillo E., Williams B. G., Dye C., Ravigne M. Drivers of tuberculosis epidemics: The role of risk factors and social determinants. Social Science & Medicine. 2020; 68 (12): 2240-2246. DOI: 10.1016/j.socscimed.2010.03.041.

3. Zumla A., Raviglione M., Hafner R., von Reyn C. F. Tuberculosis. The Lancet. 2013; 378 (9785): 57-72. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62173-3.
4. Dheda K., Gumbo T., Maartens G., et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. The Lancet Respiratory Medicine. 2017; 5 (10): 291-360. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30079-6.
5. Афанасьев Е. И., Русских О. Е. Современные тенденции в эпидемиологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции в мире и в Российской Федерации. ПМЖ. 2021; 3 (29): 24-26.
Afanasyev E. I., Russkikh O. E. Modern trends in the epidemiology of tuberculosis and HIV infection worldwide and in the Russian Federation. Rossiiskii meditsinskii zhurnal. 2021; 3 (29): 24-26. (In Russ.)
6. Мышкова Е. П., Петренко Т. И., Колпакова Т. А. Сравнительный анализ эффективности и безопасности различных схем противотуберкулезной терапии больных с МЛУ/ШЛУ-туберкулезом. Туберкулез и болезни легких. 2022; 5 (100): 35-42.
Myshkova E. P., Petrenko T. I., Kolpakova T. A. Comparative analysis of efficacy and safety of various anti-tuberculosis therapy regimens in patients with MDR/XDR tuberculosis. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2022; 5 (100): 35-42. (In Russ.)
7. Иванова Д. А., Борисов С. Е., Рыжов А. М., Иванушкина Т. Н. Частота и риск развития тяжелых нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом. Туберкулез и болезни легких. 2012; 12 (89): 15-22.
Ivanova D. A., Borisov S. E., Ryzhov A. M., Ivanushkina T. N. Frequency and risk of severe adverse reactions development in the treatment of new tuberculosis patients. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2012; 12 (89): 15-22. (In Russ.)
8. Внелегочный туберкулез: руководство для врачей. Под ред. Н. А. Браженко. СПб: СпецЛит, 2013. 395 с.
Extrapulmonary Tuberculosis: rukovodstvo dlya vrachev [guidelines for physicians]. Ed. N. A. Brazhenko. Saint Petersburg: Spetslit, 2013. p. 395. (In Russ.)
9. Диагностика и лечение туберкулеза у беременных и родильниц в медицинских учреждениях Департамента здравоохранения Москвы. Сост.: Е. М. Богородская, М. И. Борисова, А. Е. Грабарник и др. М.: ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», 2024. 50 с.
Diagnosis and treatment of tuberculosis in pregnant women and puerperas in medical organizations of the state healthcare system of the city of Moscow. Comps.: E. M. Bogorodskaya, M. I. Borisova, A. E. Grabarnik, et al. Moscow: State Budgetary Healthcare Institution "Moscow Scientific and Practical Centre for Combating Tuberculosis of the Moscow Healthcare Department", 2024. p. 50. (In Russ.)
10. Нестеренко А. В., Зиминова В. Н., Каюкова С. И. Влияние туберкулеза на течение беременности, роды и перинатальные исходы. Туберкулез и болезни легких. 2018; 96 (7): 62-63. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-7-62-63>.
Nesterenko A. V., Zimina V. N., Kayukova S. I. Impact of tuberculosis on the course of pregnancy, delivery and perinatal outcomes. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2018; 96 (7): 62-63. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-7-62-63>. (In Russ.)
11. Hui S. Y. A., Lao T. T. Tuberculosis in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2022; 85 (Pt A): 34-44. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2022.07.006. Epub 2022 Jul 31. PMID: 36002371; PMCID: PMC9339097.
12. Miele K., Bamrah Morris S., Tepper N. K. Tuberculosis in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2020; 135 (6): 1444-1453. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003890. PMID: 32459437; PMCID: PMC7975823.
13. Pop L. G., Bacalbasa N., Suciu I. D., Jonescu P., Toader O. D. Tuberculosis in pregnancy. J Med Life. 2021; 14 (2): 165-169. DOI: 10.25122/jml-2021-0001. PMID: 34104238; PMCID: PMC8169139.
14. Loto O. M., Awowole I. Tuberculosis in pregnancy: a review. J Pregnancy. 2012; 2012: 379271. DOI: 10.1155/2012/379271. Epub 2011 Nov 1. PMID: 22132339; PMCID: PMC3206367.
15. Gould J. M., Aronoff S. C. Tuberculosis and Pregnancy-Maternal, Fetal, and Neonatal Considerations. Microbiol Spectr. 2016; 4 (6). DOI: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0016-2016. PMID: 28084207.
16. Hamade B., Huang D. T. Procalcitonin: Where Are We Now? Crit Care Clin. 2020; 36 (1): 23-40. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.08.003. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31733680; PMCID: PMC6866676.
17. Horns H., Draenert R., Nistal M. Procalcitonin (PCT) [Procalcitonin]. MMW Fortschr Med. 2021; 163 (11): 54-55. German. DOI: 10.1007/s15006-021-9959-7. PMID: 34086237; PMCID: PMC8175922.
18. Sproston N. R., Ashworth J. J. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. Front Immunol. 2018; 9: 754. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00754. PMID: 29706967; PMCID: PMC5908901.
19. Pathak A., Agrawal A. Evolution of C-Reactive Protein. Front Immunol. 2019; 10: 943. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00943. PMID: 31114584; PMCID: PMC6503050.
20. Alene K. A., Murray M. B., van de Water B. J., Becerra M. C., Atalell K. A., Nicol M. P., Clements A. C. A. Treatment Outcomes Among Pregnant Patients With Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2022; 5 (6): e2216527. DOI: 10.1001/jamanet-workopen.2022.16527. PMID: 35687333; PMCID: PMC9187956.
21. Nguyen H. T., Pandolfini C., Chiodini P., Bonati M. Tuberculosis care for pregnant women: a systematic review. BMC Infect Dis. 2014; 14: 617. DOI: 10.1186/s12879-014-0617-x. PMID: 25407883; PMCID: PMC4241224.

Сведения об авторах:

Каменских Гаянэ Валериевна, к.м.н., акушер-гинеколог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2», Перинатальный центр; Россия, 350012, Краснодар, ул. Красных Партизан, 6, корпус 2; gaene@mail.ru

Шаповалова Ольга Александровна, к.м.н., врач высшей категории, акушер-гинеколог, заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2», Перинатальный центр; Россия, 350012, Краснодар, ул. Красных Партизан, 6, корпус 2; shapovalova_25@mail.ru

Ткаченко Егор Игоревич, акушер-гинеколог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2», Перинатальный центр; Россия, 350012, Краснодар, ул. Красных Партизан, 6, корпус 2; egortck@gmail.com

Проценко Елена Владимировна, акушер-гинеколог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2», Перинатальный центр; Россия, 350012, Краснодар, ул. Красных Партизан, 6, корпус 2; elenaprotsenko42@gmail.com

Дряева Людмила Геннадиевна, к.м.н., патологоанатом, заведующая патологоанатомическим отделением, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2»; Россия, 350012, Краснодар, ул. Красных Партизан, 6, корпус 2; luda_dom@mail.ru

Information about the authors:

Gayane V. Kamenskikh, Cand. of Sci. (Med.), obstetrician-gynecologist, State Budgetary Healthcare Institution Regional Clinical Hospital No. 2, Perinatal Center; 6, bld 2 Krasnykh Partizan str., Krasnodar, 350012, Russia; gaene@mail.ru

Olga A. Shapovalova, Cand. of Sci. (Med.), Highest category physician, obstetrician-gynecologist, Deputy Chief Physician for Obstetrics and Gynecology, State Budgetary Healthcare Institution Regional Clinical Hospital No. 2, Perinatal Center; 6, bld 2 Krasnykh Partizan str., Krasnodar, 350012, Russia; egortck@gmail.com

Egor I. Tkachenko, obstetrician-gynecologist, State Budgetary Healthcare Institution Regional Clinical Hospital No. 2, Perinatal Center; 6, bld 2 Krasnykh Partizan str., Krasnodar, 350012, Russia; egortck@gmail.com

Elena V. Protzenko, obstetrician-gynecologist, State Budgetary Healthcare Institution Regional Clinical Hospital No. 2, Perinatal Center; 6, bld 2 Krasnykh Partizan str., Krasnodar, 350012, Russia; elenaprotsenko42@gmail.com

Ludmila G. Dryaeva, Cand. of Sci. (Med.), pathologist, Head of Anatomical Pathology Department, State Budgetary Healthcare Institution Regional Clinical Hospital No. 2; 6, bld 2 Krasnykh Partizan str., Krasnodar, 350012, Russia; luda_dom@mail.ru

Поступила/Received 30.05.2025

Поступила после рецензирования/Revised 25.11.2025

Принята в печать/Accepted 29.11.2025