



ISSN 1682-5527 (Print)
ISSN 1682-5535 (Online)

Научно-практический журнал Союза педиатров России
Academic Journal of the Union of Pediatricians of Russia

Вопросы современной педиатрии

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)

2023 / том 22 / № 4



Online версия журнала
www.vsp.spr-journal.ru

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Союз
педиатров
России

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г. Выходит один раз в два месяца

ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)

www.vsp-journal.ru

Учредитель

Общероссийская общественная организация «Союз педиатров России»

Главный редактор

Баранов А.А., д.м.н., проф., академик РАН (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Ван Ден Анкер Д., проф.

(Базель, Швейцария);

Намазова-Баранова Л.С., д.м.н., проф.,

академик РАН (Москва, Россия)

Научный редактор

Сайгитов Р.Т., д.м.н.

Ответственный секретарь

Ламасова А.Д., vsp@spr-journal.ru

Выпускающий редактор

Ткачёва Н.И., redactorspr@spr-journal.ru

Отдел рекламы

Иванчикова Н.Ю., rek@spr-journal.ru

Телефон (916) 129-35-36

Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru

Телефон (499) 132-02-07

Верстка

Труханова Е.А.

Корректор

Претро Э.Р.

Перевод

Сладков Д.Г.

Адрес редакции

117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1, этаж 2, помещение № XLIX, офис 2–8

Телефон (499) 132-02-07,

(916) 650-07-42

E-mail: redactorspr@spr-journal.ru

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Индексируется в базе данных Scopus

Редколлегия

Альбицкий В.Ю. (Москва), д.м.н., проф.

Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

Балыкова Л.А. (Саранск), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

Беляева И.А. (Москва), д.м.н., проф. РАН

Ваганов Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Вашакмадзе Н.Д. (Москва), д.м.н., доцент

Вишнева Е.А. (Москва), д.м.н.

Волгина С.Я. (Казань) д.м.н., проф.

Деев И.А. (Томск), д.м.н., проф.

Захарова Е.Ю. (Москва), д.м.н.

Зельман В.Л. (Лос-Анджелес, США), проф., иностранный член РАН

Иванов Д.О. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Катаргина Л.А. (Москва), д.м.н., проф.

Клочкова О.А. (Москва), к.м.н.

Ковтун О.П. (Екатеринбург), д.м.н., проф., академик РАН

Козлов Р.С. (Смоленск), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

Корсунский А.А. (Москва), д.м.н., проф.

Куличенко Т.В. (Москва), д.м.н., проф. РАН

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.

Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

Новик Г.А. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Петеркова В.А. (Москва), д.м.н., проф. акад. РАН

Петтоэлло-Мантовани М. (Фоджия, Италия), проф.

Полунина Н.В. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН

Поляков В.Г. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

Рычкова Л.В. (Иркутск), д.м.н., член-корр. РАН, проф. РАН

Сурков А.Н. (Москва), д.м.н.

Талалаев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Устинова Н.В. (Москва), д.м.н.

Харит С.М. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Шен К. (Пекин, Китай), проф., иностранный член РАН

Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.

Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

Янг Я. (Пекин, Китай), проф., иностранный член РАН

Издатель

Издательство «Педиатр»
117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1, этаж 2, помещение № XLIX, офис 2–8.
www.spr-journal.ru
Телефон: (499) 132-02-07, (916) 650-07-42



Печатное периодическое издание «Вопросы современной педиатрии» зарегистрировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и массовых коммуникаций 22 октября 2001 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № 77-9996), перерегистрировано Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия СМИ 15 декабря 2005 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-22768). Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является неза-

конным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. Отпечатано в ООО «Объединенный полиграфический комплекс» 115114, Москва, Дербеневская наб., д. 7 с. 2, тел.: +7 (499) 130-60-19, www.opk.bz. Знаком информационной продукции не маркируется. Дата выхода в свет 30.08.2023. Тираж 7000 экземпляров. Подписной индекс в каталоге «Почта России» — П4843. Свободная цена.



ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2023 / ТОМ 22 / № 4

СОДЕРЖАНИЕ

ИЗ ИСТОРИИ ПЕДИАТРИИ

- 286 А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий
**ВЫДАЮЩЕЕСЯ СОБЫТИЕ В ИСТОРИИ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ РОССИЙСКИХ ДЕТЕЙ
(К 260-ЛЕТИЮ СО ДНЯ ОСНОВАНИЯ ИМПЕРАТОРСКОГО МОСКОВСКОГО
ВОСПИТАТЕЛЬНОГО ДОМА)**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 289 А.С. Колбин, К.С. Радаева
ДОЗИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПЕДИАТРИИ: ВОЗМОЖНЫЕ ПОДХОДЫ
- 298 И.А. Беляева, Е.П. Бомбардирова, Т.В. Турти
**ЙОГУРТЫ В ПИТАНИИ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ: ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ
ИНФЕКЦИОННЫХ И НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**
- 305 О.С. Куприянова, Г.А. Каркашадзе, Н.В. Журкова, Л.С. Намазова-Баранова, А.М. Мамедъяров
**ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННОЙ АНИРИДИЕЙ
И РАХ6-АССОЦИИРОВАННЫМИ СИНДРОМАМИ**

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 311 Т.С. Адылов, Е.В. Шестак
**СИНДРОМ ВРОЖДЕННОЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГИПОВЕНТИЛЯЦИИ («СИНДРОМ ПРОКЛЯТИЯ УНДИНЫ»):
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**
- 319 Л.В. Адамян, Е.В. Сибирская, И.В. Караченцова, Л.Г. Пивазян, М.А. Лошкарева, Ю.А. Кириллова,
С.К. Мурватова, К.К. Мурватова
**ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ АНОМАЛЬНОГО МАТОЧНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ
ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА, ОСЛОЖНИВШЕГОСЯ АНЕМИЕЙ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ**
- 324 Н.Д. Вашакмадзе, Н.В. Журкова, Е.Ю. Захарова, Л.К. Михайлова, М.А. Бабайкина
**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИДУРСУЛЬФАЗЫ БЕТА (ХАНТЕРАЗЫ) У ПАЦИЕНТА
С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ II ТИПА**

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- 331 Т.С. Бельшева, Т.В. Наседкина, Т.Т. Валиев, Е.В. Шарапова, В.В. Семенова, В.М. Козлова,
С.Н. Михайлова, И.С. Клецкая, А.В. Бутузов, Я.В. Вишневская, В.В. Лозовая, О.А. Гусарова,
А.О. Туманян, О.А. Малихова, С.Р. Варфоломеева
**РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ И КОМПЛЕКСНОГО ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО
ОБСЛЕДОВАНИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ПОЛИПОЗОВ
У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО И ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА: ДЕСЯТИЛЕТНИЙ ОПЫТ КЛИНИКИ**

ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

- 343 **РЕЗОЛЮЦИЯ XXIV КОНГРЕССА ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»**
- 346 **РЕЗОЛЮЦИЯ II ВСЕРОССИЙСКОЙ ВАКЦИНАЛЬНОЙ АССАМБЛЕИ «ЗАЩИЩАЯ ПОКОЛЕНИЯ»**
- 352 **РЕЗОЛЮЦИЯ НЕЗАВИСИМОГО ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА СОЮЗА ЭКСПЕРТОВ
В СФЕРЕ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ**

ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

- 358 **ВЫДАЮЩИЙСЯ ДЕТСКИЙ ХИРУРГ ЮРИЙ ФЕДОРОВИЧ ИСАКОВ
(К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)**

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2002. Issued once in two months
ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)
www.vsp.spr-journal.ru

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

Baranov A.A., PhD, professor, academician
of RAS (Moscow, Russian Federation)

Deputy editors-in-chief

Namazova-Baranova L.S., PhD,
professor, academician of RAS
(Moscow, Russian Federation);
Van Den Anker D., MD, PhD, prof.
(Basel, Switzerland)

Research editor

Saygitov R.T., MD, PhD

Editorial secretary

Lamasova A.D., vsp@spr-journal.ru

Publishing editor

Tkacheva N.I., redactorspr@spr-journal.ru

Advertising department

Ivanichkina N.Yu., rek@spr-journal.ru
Phone: (916) 129-35-36
Senyukhina A.B., rek1@spr-journal.ru
Phone: (499) 132-02-07

Designer

E.A. Trukhtanova

Proof-reader

E.R. Pretro

Translator

D.G. Sladkov

Correspondence address

«Paediatrician» Publishers LLC
Office 2–8, Unit № XLIX, 81–1
Vavilova Street, 2nd floor, 117335,
Moscow, Russian Federation
Phone: (499) 132-02-07,
(916) 650-07-42
E-mail: redactorspr@spr-journal.ru

The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications
of the Supreme Examination Board
(VAK), which are to publish the results
of doctorate theses. The journal is
indexed in Scopus.

Editorial board

Albitsky V.Yu. (Moscow), PhD, prof.

Bakulev A.L. (Saratov), PhD, prof.

Balykova L.A. (Saransk), PhD, prof.,
corresponding member of RAS

Belyaeva I.A. (Moscow), PhD, RAS prof.

Deev I.A. (Tomsk), PhD, prof.

Eygenmann F. (Zurich, Switzerland), MD,
PhD, prof.

Ivanov D.O. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Katargina L.A. (Moscow), PhD, prof.

Kharit S.M. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Klochkova O.A. (Moscow), MD, PhD

Korsunskiy A.A. (Moscow), PhD, prof.

Kovtun O.P. (Ekaterinburg), PhD, prof.,
academician of RAS

Kozlov R.S. (Smolensk), PhD, prof.,
corresponding member of RAS

Kulichenko T.V. (Moscow), PhD, RAS prof.

McIntosh D. (London, United Kingdom), MD,
PhD, prof.

Murashkin N.N. (Moscow), PhD, prof.

Nisevich L.L. (Moscow), PhD, prof.

Novik G.A. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Peterkova V.A. (Moscow), PhD, prof.,
academician of RAS

Pettoello-Mantovani M. (Foggia, Italy), MD,
PhD, prof.

Polunina N.V. (Moscow), PhD, prof.,
academician of RAS

Polyakov V.G. (Moscow), PhD, prof.,
academician of RAS

Rakhmanina N. (Washington, USA), MD,
PhD, prof.

Roshal' L.M. (Moscow), PhD, prof.

Rychkova L.V. (Irkutsk), PhD, corresponding
member of RAS, RAS prof.

Shen K. (Beijing, China), MD, PhD, prof.,
foreign member of RAS

Surkov A.N. (Moscow), PhD

Talalaev A.G. (Moscow), PhD, prof.

Ustinova N.V. (Moscow), PhD

Vaganov N.N. (Moscow), PhD, prof.

Vashakmadze N.D. (Moscow), PhD,
assistant professor

Vishneva E.A. (Moscow), PhD

Volgina S.Ya. (Kazan'), PhD, prof.

Yakovleva T.V. (Moscow), PhD, prof.

Yang Y. (Beijing, China), MD, PhD, prof.,
foreign member of RAS

Zakharova E.Yu. (Moscow), PhD

Zel'man V.L. (Los Angeles, USA), prof.,
foreign member of RAS

Publisher

«Paediatrician» Publishers LLC
Office 2–8, Unit № XLIX, 81–1
Vavilova Street, 2nd floor, 117335,
Moscow, Russian Federation
www.spr-journal.ru
Phone: (499) 132-02-07, (916) 650-07-42



Mass media registration certificate dated July 25, 2003.
Series ПИ № 77-159878 Federal service for surveil-
lance over non-violation of the legislation in the sphere
of mass communications and protection of cultural
heritage.

Editorial office takes no responsibility for the contents
of advertising material.

No part of this issue may be reproduced without
permission from the publisher.

While reprinting publications one must make

reference to the journal «Current pediatrics».

Printed at LLC United Printing Complex
7/2 Derbenevskaya nab., 115114, Moscow,
tel.: +7(499) 130-60-19,
www.opk.bz.

Signed for printing 30/08/2023.

Edition 7000 copies

Subscription indices are in catalogue «Pochta
Rossii» 4843. Free price.



CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2023 / V. 22 / N° 4

CONTENT

HISTORY OF PEDIATRICS

- 286 Alexander A. Baranov, Valery Yu. Albitskiy
**REMARKABLE EVENT IN THE HISTORY OF RUSSIAN CHILDREN HEALTHCARE
(TO THE 260TH ANNIVERSARY OF THE IMPERIAL MOSCOW ORPHANAGE FOUNDATION)**

REVIEW

- 289 Alexey S. Kolbin, Kseniya S. Radaeva
DRUG DOSING IN PEDIATRICS: POSSIBLE APPROACHES
- 298 Irina A. Belyaeva, Elena P. Bombardirova, Tatyana V. Turti
**YOGHURTS IN INFANTS' NUTRITION: OPPORTUNITIES OF INFECTIOUS
AND NON-COMMUNICABLE DISEASES' PREVENTION**
- 305 Olga S. Kupriyanova, George A. Karkashadze, Natalia V. Zhurkova, Leila S. Namova-Baranova,
Ayaz M. Mamedyarov
**PSYCHONEUROLOGICAL DISORDERS IN CHILDREN WITH CONGENITAL ANIRIDIA
AND PAX6-ASSOCIATED SYNDROMES**

CLINICAL OBSERVATION

- 311 Teimur S. Adylov, Evgenii V. Shestak
CONGENITAL CENTRAL HYPOVENTILATION SYNDROME (ONDINE'S CURSE): CLINICAL CASE
- 319 Leila V. Adamyan, Elena V. Sibirskaya, Irina V. Karachentsova, Laura G. Pivazyan, Maria A. Loshkareva,
Yuliya A. Kirillova, Sabina K. Murvatova, Kamila K. Murvatova
**ABNORMAL UTERINE BLEEDING IN ADOLESCENCE BURDENED WITH SEVERE ANEMIA:
CLINICAL CASE**
- 324 Nato D. Vashakmadze, Nataliya V. Zhurkova, Ekaterina Yu. Zakharova, Ludmila K. Mikhaylova,
Marina A. Babaykina
**IDURSULFASE BETA (HUNTERASE) THERAPEUTIC EXPERIENCE IN A PATIENT
WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE II**

ORIGINAL ARTICLE

- 331 Tatiana S. Belysheva, Tatiana V. Nasedkina, Timur T. Valiev, Elena V. Sharapova, Vera V. Semenova,
Valentina M. Kozlova, Svetlana N. Mikhaylova, Irina S. Kletskaya, Alexey V. Butuzov, Yana V. Vishnevskaja,
Valeria V. Lozovaya, Olga A. Gusarova, Armen O. Tumanyan, Olga A. Malichova, Svetlana R. Varfolomeeva
**ROLE OF GENETIC TESTING AND COMPLEX ENDOSCOPIC EXAMINATION IN DIFFERENTIAL
DIAGNOSIS OF HEREDITARY POLYPOSES IN PEDIATRIC AND ADOLESCENT PATIENTS:
10 YEARS CLINICAL EXPERIENCE**

INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA

- 343 **RESOLUTION OF THE XV CONGRESS OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA WITH INTERNATIONAL
PARTICIPATION "ACTUAL PROBLEMS OF PEDIATRICS"**
- 346 **RESOLUTION OF THE II ALL-RUSSIAN VACCINE ASSEMBLY "PROTECTING GENERATIONS"**
- 352 **RESOLUTION OF THE INDEPENDENT EXPERT COUNCIL OF THE UNION OF EXPERTS
IN THE FIELD OF IMMUNOPROPHYLAXIS**

MEMORABLE DATES

- 358 **OUTSTANDING PEDIATRIC SURGEON YURI FEDOROVICH ISAKOV
(ON THE 100TH ANNIVERSARY OF HIS BIRTH)**

А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий

НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

Выдающееся событие в истории охраны здоровья российских детей (к 260-летию со дня основания Императорского Московского воспитательного дома)

Контактная информация:

Альбицкий Валерий Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела социальной педиатрии и организации мультидисциплинарного сопровождения детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1

Статья поступила: 30.05.2023, принята к печати: 11.08.2023

286

Для цитирования: Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Выдающееся событие в истории охраны здоровья российских детей (к 260-летию со дня основания Императорского Московского воспитательного дома). *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(4):286–288. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i4.2590>

1 сентября (12 сентября по новому стилю) 1763 года навсегда вошло как красная дата в историю развития российской системы охраны здоровья матери и ребенка, отечественной педиатрической науки и практики. В этот день 260 лет назад императрица Екатерина Вторая подписала Манифест об учреждении в Москве «Сиропитального дома» с госпиталем для бедных родильниц, названного Императорским Московским воспитательным домом (ИМВД). Данное учреждение, без преувеличения будет сказано, сыграло уникальную роль в становлении педиатрии и акушерства, благотворительности и педагогики в России.

В Российской Империи во второй половине XVIII века проблема сбережения жизни младенцев привлекает к себе внимание общества [1]. Здесь прежде всего следует сказать о письме М.В. Ломоносова под названием «О размножении и сохранении российского народа» (1761) выдающемуся государственному деятелю графу Ивану Ивановичу Шувалову, в котором великий ученый

в целях снижения крайне высокой детской смертности предлагал создавать воспитательные дома, запретить крестить детей в холодной воде, а среди повивальных бабок распространять специальную литературу. Необходимость создания воспитательных домов диктовалась значительным числом детей, рождающихся вне брака, что сопровождалось чрезвычайной социальной проблемой — подкидыванием новорожденных, а порой и их убийством. В трактате профессора Московского университета С.Г. Зыбелина «Слово о способе, как предупредить можно немаловажную между прочими медленного умножения народа причину, состоящую в неприличной пище, младенцам даваемой в первые месяцы их жизни» (1780) обсуждалась проблема правильного вскармливания младенцев для предупреждения их смертности. Профессор Петербургской госпитальной школы Н.М. Максимович-Амбодик в первом отечественном руководстве по акушерству «Искусство повивания, или Наука о бабичьем деле» (1784) представил большой

Alexander A. Baranov, Valery Yu. Albitskiy

Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

Remarkable Event in the History of Russian Children Healthcare (to the 260th Anniversary of the Imperial Moscow Orphanage Foundation)

For citation: Baranov Alexander A., Albitskiy Valery Yu. Remarkable Event in the History of Russian Children Healthcare (to the 260th Anniversary of the Imperial Moscow Orphanage Foundation). *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(4):286–288. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i4.2590>

раздел о болезнях новорожденных. Таким образом, создание Императорского воспитательного дома в Москве, а спустя 7 лет, в 1770 году, в Петербурге стало своего рода конкретным ответом государства на запрос времени — необходимость принятия мер медико-социального характера в области охраны здоровья детей.

В Манифесте о создании воспитательного дома прямо указывалось: «...определяем быть ему государственным учреждением». Спустя уже 9 месяцев после появления Манифеста, 21 апреля (2 мая по новому стилю) 1764 года, под первый камень фундамента начавшегося его строительства заложили медную доску с вырезанной на латинском и русском языках надпись: «Екатерина II, императрица и самодержица всероссийская, для сохранения жизни и воспитания в пользу общества в бедности рожденных младенцев... повелела соорудить сие здание...». Следовательно, можно обоснованно заявить, что **учреждение Императорских воспитательных домов положило начало созданию в России государственной системы охраны здоровья детей, находящихся в опасной для жизни ситуации** [2]. Исходя из данного посыла, 10 лет назад педиатрическая общественность посвятила 250-летнему юбилею этого события в истории России научно-практическую конференцию «Фармакотерапия и диетология в педиатрии», торжественная часть которой прошла в Зале церковных соборов храма Христа Спасителя. В ознаменование юбилея Союз педиатров России учредил свою почетную награду — медаль в память одного из основоположников российской системы здравоохранения — академика Г.Н. Сперанского [3].

Вторым по важности значением создания ИМВД является то, что его деятельность способствовала формированию в России врачебной педиатрической практики. В 1799 году в окружном здании Воспитательного дома начинает функционировать так называемая Окружная больница. В ней открываются отделения на 50 коек для служащих Воспитательного дома и кормилиц, а также на 100 коек для детей — воспитанников дома. Фактически детское отделение стало **первым многопрофильным педиатрическим стационаром в России**. Нужно помнить и о следующем важном обстоятельстве, связанном с организацией Императорских воспитательных домов, а также с открытием в России в первой половине XIX века первых трех детских больниц. Приходя ежедневно для работы в этих учреждениях, врач фактически формировался как врач-педиатр. Таким образом, есть все основания заявить, что **в Московском воспитательном доме стали практиковать первые детские врачи России** [4, 5].

К концу XIX века медицинская часть ИМВД сформировалась как многофункциональный лечебно-профилактический центр. В нем функционировали аптека, патологоанатомический театр с музеем, хирургическое отделение, детская поликлиника, лаборатория, в 1914 году был создан рентгеновский кабинет. Особо следует выделить следующее обстоятельство. В связи с тем что в Воспитательный дом ежегодно поступало значительное число новорожденных, в том числе недоношенных, как правило, в тяжелом для здоровья состоянии, большое значение для спасения их жизни имело функционирование трех грудных лазаретов. В их деятельность внедрялись достижения науки того времени: соблюдение правил асептики и антисептики, диагностика заболеваний на основе бактериологических методов исследования, научное обоснование питания младенцев, приобретение современной аппаратуры для выхаживания младенцев. Убедительное свидетельство сказанному — труды главного врача ИМВД с 1885 по

1897 год Николая Федорович Миллера: «О новом суррогате женского молока и результатах искусственного вскармливания детей в Московском воспитательном доме»; «Пневмония у маленьких детей», где описаны особенности ее течения у недоношенных; «Дети-недоноски и особенности их болезней». Таким образом, можно констатировать: **в грудных лазаретах ИМВД в XIX веке зарождалась отечественная неонатология**.

Как сказано, одной из приоритетных целей, преследуемых созданием Императорского воспитательного дома, являлось сохранение жизни детей, находящихся в опасной ситуации. Высокий уровень детской смертности в них позволил в некоторых дореволюционных публикациях образно называть эти учреждения «фабриками ангелов». Данное утверждение безапелляционно повторялось в трудах советских историков педиатрии. Но, как показало специальное исследование проблемы, несмотря на целый ряд весьма объективных неблагоприятных условий, способствующих повышенной смертности воспитанников, **за 150 лет деятельности до начала Первой мировой войны в ИМВД были спасены от гибели почти 800 тыс. детей** [6].

ИМВД оставил яркий след в борьбе с инфекционными болезнями, эпидемиями чумы, оспы и холеры. Все началось в 1771 году в Москве с эпидемии чумы, погубившей почти половину ее населения, когда первый главный врач Воспитательного дома Карл Мертенс комплексом карантинных мер не допустил заражения питомцев и служителей дома. Его монография «Трактат об эпидемии чумы в Москве в 1771 году», изданная в Париже на французском языке в 1784 году, стала первой научной публикацией врачей ИМВД.

Особая страничка в истории ИМВД — меры по предупреждению оспы. В 1775 году питомцам Воспитательного дома начала проводиться вариоляция. В 1791 году попечитель Московского воспитательного дома И.И. Бецкой поручил ему распространять среди населения сведения о необходимости оспопрививания, то есть проведение активной просветительной работы. Когда вариоляции были заменены на вакцинацию по методу Дженнера, профессор Е.О. Мухин в 1801 году сделал первую в России прививку против оспы питомцу ИМВД Антону Петрову, переименованному в честь этого важного события в Антона Вакцинова. В 1870 году в ИМВД открывается специальное оспопрививательное отделение, в котором работали врач-оспопрививатель из числа штатных младших врачей грудных отделений и его помощник из сверхштатных врачей. Итак, есть все основания констатировать, что **ИМВД являлся одним из научно-практических центров оспопрививания в дореволюционной России**.

Учитывая тот факт, что в ИМВД с 1764 по 1887 год функционировало родовспомогательное учреждение, включавшее в себя Родильный госпиталь и Повивальный институт, **неоспоримо его значение для становления и развития в России акушерства**. Родильный госпиталь начал функционировать со дня открытия ИМВД, к концу XVIII века в нем ежегодно рождались более 300 детей, в 60-х годах XIX столетия принималось уже более 2000 родов, а в 70–80-х годах были учреждены поликлиническое отделение для приходящих больных, кабинет для гистохимических исследований, комнату для патологических родов, гинекологическое отделение. Таким образом, Родильный дом ИМВД абсолютно отвечал самым высоким требованиям и достижениям своего времени. В 1801 году в ИМВД при Родильном госпитале открывают Повивальный институт. Его первым дирек-

тором стал выдающийся акушер-гинеколог, профессор Московского университета В.М. Рихтер. Повивальный институт способствовал формированию в России высокопрофессионального образования повивальных бабок (акушерок).

Мощный медицинский потенциал ИМВД, его научное и практическое значение для создания российской системы охраны здоровья матери и ребенка обусловили выбор его 1918 году в качестве базы для создания Дома охраны младенца, преобразованного в 1922 году в первый отечественный научный институт в области педиатрии — Государственный научный институт охраны материнства и младенчества, ставший в ходе своего развития Научным центром здоровья детей РАМН. И, конечно же, восклицательным знаком для исторического значения ИМВД в области сбережения здоровья российских детей стало событие, когда по предложению академика А.А. Баранова Президиум РАМН признал Научный центр здоровья детей РАМН правопреемником ИМВД (протокол № 3 от 27 февраля 2008 г., параграф 15). Несомненно, этим решением была восстановлена исто-

рическая преемственность в деле охраны здоровья в имперской, советской и современной России.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.А. Баранов

<https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

В.Ю. Альбицкий

<https://orcid.org/0000-0003-4314-8366>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Альбицкий В.Ю., Микиртичан Г.Л., Шер С.А. Охрана материнства и младенчества в Российской Империи и ее роль в становлении советской системы охраны здоровья детей // *История медицины*. — 2018. — Т. 5. — № 2. — С. 113–122. — doi: <https://doi.org/10.17720/2409-5583.t5.2.2018.02b> [Albitskiy VYu, Mikirtichan GL, Sher SA. Protection of mothers and children in the Russian Empire and the development of the Soviet child health care system. *History of Medicine*. 2018;5(2):113–122. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17720/2409-5583.t5.2.2018.02b>]
2. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Шер С.А. История Научного центра здоровья детей Российской академии медицинских наук. — М.: ПедиатрЪ; 2013. — 468 с. [Al'bitskii VYu, Baranov AA, Sher SA. *Istoriya Nauchnogo tsentra zdorov'ya detei Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. Moscow: Peditr; 2013. 468 p. (In Russ).]
3. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Шер С.А. Союз педиатров России (Исторический очерк 1927–2022). — М.: ПедиатрЪ; 2022. — С. 124–125. [Al'bitskii VYu, Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Sher SA. *Soyuz peditrov Rossii (Istoricheskiy ocherk 1927–2022)*. Moscow: Peditr; 2022. pp. 124–125. (In Russ).]
4. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Путь длиною в два с половиной столетия // *Российский педиатрический журнал*. — 2008. — № 4. — С. 4–6. [Baranov AA, Albitskiy VYu. A path of two centuries and a half. *Rossiyskiy Peditricheskiy Zhurnal*. 2008;(4):4–6. (In Russ).]
5. Альбицкий В.Ю. Социальная педиатрия: история и проблемы развития, роль ученых Научного центра здоровья детей Российской академии медицинских наук. Актовая речь на торжественном собрании, посвященном 249-летию НЦЗД РАМН. — М.: Союз педиатров России; 2012. — 24 с. [Al'bitskii VYu. *Sotsial'naya pediatriya: istoriya i problemy razvitiya, rol' uchenykh Nauchnogo tsentra zdorov'ya detei Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. Aktovaya rech' na torzhestvennom sobranii, posvyashchennom 249-letiyu NTsZD RAMN. Moscow: Union of Pediatricians of Russia; 2012. 24 p. (In Russ).]
6. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Шер С.А. Детская смертность в Императорском Московском воспитательном доме: реальность и мифы // *Педиатрическая фармакология*. — 2014. — Т. 11. — № 3. — С. 9–12. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v11i3.1001> [Sher SA, Baranov AA, Albitskiy VYu. Pediatric Mortality at the Moscow Imperial Orphanage: Reality and Myths. *Peditricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2014;11(3):9–14. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v11i3.1001>]

А.С. Колбин^{1, 2}, К.С. Радаева¹¹ ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация² СПбГУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Дозирование лекарственных средств в педиатрии: возможные подходы

Контактная информация:

Колбин Алексей Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, тел.: +7 (812) 338-78-95, e-mail: alex.kolbin@mail.ru

Статья поступила: 10.04.2023, принята к печати: 11.08.2023

Дозирование лекарственных средств (ЛС) остается одной из важных проблем современной педиатрии. Недостаточное количество клинических исследований, уязвимые популяции пациентов (недоношенные новорожденные, пациенты с почечной и/или печеночной недостаточностью, дети с избыточной массой тела) и высокий риск полипрагмазии создают дополнительные сложности для практикующих врачей. В настоящем обзоре представлено описание используемых в настоящее время подходов к дозированию ЛС у детей. Показано, что для решения проблем дозирования ЛС принято использовать прогностические модели, учитывающие особенности пациентов младшего возраста. В их числе модели, основанные на физиологии фармакокинетического масштабирования, на данных популяционной фармакокинетики, реальной клинической практики и фармакогенетического тестирования, а также дозирование, основанное на результатах моделирования и симуляции. При этом используют информацию доклинических и клинических исследований с одной или несколькими фармакостатистическими моделями.

Ключевые слова: дети, дозирование, лекарственные средства, популяционная фармакокинетика, физиологически обоснованная фармакокинетическая модель, клинические исследования, разработка лекарств

Для цитирования: Колбин А.С., Радаева К.С. Дозирование лекарственных средств в педиатрии: возможные подходы. Вопросы современной педиатрии. 2023;22(4):289–297. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i4.2593>

ВВЕДЕНИЕ

Залогом эффективного и безопасного применения лекарственных средств (ЛС) принято считать в том числе и выбор правильного режима дозирования для отдельного пациента или группы больных. В педиатрии информация по дозированию ЛС может быть получена из клинических исследований с участием детей или после экстраполяции данных клинических исследований у взрослых на педиатрическую популяцию. Клинические исследования проводят в тех случаях, когда полученной во взрослой популяции информации недостаточно или ее получить вообще невозможно: ЛС планируют использовать только по показанию у детей;

известны или предполагаются возрастные особенности эволюции заболевания и ответа на терапию; показана зависимость между концентрацией ЛС в крови и его эффективностью; эффективные концентрации ЛС для детей неизвестны или однозначно не определены [1].

Современная эра исследований ЛС у детей датируется 1997 г., когда в США был принят Закон о модернизации Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration (FDA) Modernization Act) [2]. Этот закон предоставил производителям ЛС дополнительные 6 мес эксклюзивности данных в качестве вознаграждения за проведение педиатрических клинических исследований

Alexey S. Kolbin^{1, 2}, Kseniya S. Radaeva¹¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation² Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russian Federation

Drug Dosing in Pediatrics: Possible Approaches

Drug dosing remains one of the topical issues of modern pediatrics. Insufficient number of clinical studies, vulnerable patient populations (preterm newborns, patients with renal and/or hepatic insufficiency, obesity), and high risk of polypragmasy create additional difficulties for practicing physicians. This review provides description of currently used approaches to drugs dosing in children. It has been shown that prognostic models should be used for solving drugs dosing issues regarding characteristics of young patients. Such models include: physiologically based pharmacokinetic modelling; population pharmacokinetic analysis; model-based precision dosing; modeling and simulation approach; use of real world data; and pharmacogenetic testing-based dosing. These models use information from preclinical and clinical studies with one or more pharmacostatistical models.

Keywords: children, dosing, medications, population pharmacokinetics, physiologically based pharmacokinetic model, clinical studies, drug design

For citation: Kolbin Alexey S., Radaeva Kseniya S. Drug Dosing in Pediatrics: Possible Approaches. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(4):289–297. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i4.2593>

и разработку ЛС (так называемая педиатрическая эксклюзивность) [2, 3]. Опираясь на опыт американских коллег, Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency; EMA) также запустило подобные инициативы [4]. В 2002 г. в США был принят Закон о лучших лекарствах для детей (The Best Pharmaceuticals for Children Act; BPCA), который продлевал действие программы поощрения производителей за проведение педиатрических клинических исследований еще на 5 лет [5]. Позднее, в 2003 г., был принят Закон о справедливости в педиатрических исследованиях (The Pediatric Research Equity Act; PREA), в соответствии с которым производители должны были подавать в FDA данные клинических исследований для всех новых ЛС, дозировок и показаний у детей. Кроме того, заявки на регистрацию ЛС должны содержать данные о безопасности и эффективности, а также обоснование режима дозирования и способа применения в каждой педиатрической группе. К тому же закон позволял экстраполировать данные клинических исследований, проведенных на взрослых добровольцах, на педиатрическую популяцию, если они были подтверждены соответствующими исследованиями фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности в педиатрической популяции [6]. В 2007 г. в США был подписан закон о поправках к закону о FDA, продлевающий действие BPCA и PREA [7, 8]. Принятие этих законов значительно ускорило интенсивное развитие в сфере разработки неонатальных и педиатрических ЛС [8, 9]. Так, после 1997 г. общее количество начатых клинических исследований у детей увеличилось почти в 5 раз — с 1388 в 1997 г. до 6189 в 2004 г. По данным FDA, в период с 1997 по конец 2022 г. было проведено 31 292 педиатрических исследования всех фаз, из которых 2328 (7,4%) — с участием новорожденных. Вместе с тем, по данным J.R. Powell и соавт. (2021), информацию по дозированию ЛС у детей включают с 7-летней и более задержкой после утверждения взрослых инструкций [10].

Как уже было отмечено выше, экстраполяция данных, полученных во взрослой популяции, на детей может быть выполнена с использованием фармакометрических методов, разработанных на стыке клинической фармакологии, биостатистики, фармакологии и математического моделирования [3]. Основные характеристики и закономерности происходящих в организме процессов описывают математическими формулами и уравнениями для создания компьютерных моделей, с помощью которых можно имитировать и прогнозировать недостающие необходимые данные. К тому же применение методов фармакометрии, моделирования и симуляции, используемых при выборе критериев включения/невключения в клинические исследования (определение групп пациентов с высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций, выявление факторов, способных влиять на фармакокинетические и фармакодинамические характеристики), биомаркеров, дозирования ЛС, может повысить эффективность клинических исследований у детей, увеличить вероятность регистрации ЛС регуляторными органами и обеспечить персонализированный подход к подбору доз в отсутствие исследований в особых популяциях пациентов [3].

В настоящее время применяют следующие подходы фармакометрии [3]:

- фармакокинетический анализ (аллометрическое масштабирование, физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование и популяционная фармакокинетика);
- фармакодинамический анализ (оценка степени воздействия, биомаркеров, нежелательных лекарственных реакций);

- моделирование и симуляция (анализ «экспозиция – реакция»);
- экспертная оценка результатов фармакогенетических исследований;
- количественная системная фармакология (идентификация мишеней, определение групп пациентов, отвечающих / не отвечающих на лечение, определение системного ответа на лечение по конечным точкам, оценка прогнозирования ответа на лечение в новых парадигмах дозирования, оценка комбинированной терапии);
- моделирование прогрессирования заболевания;
- моделирование на основе данных реальной клинической практики.

Ниже представлен обзор применения фармакокинетического анализа, подходов моделирования и симуляции, использования результатов фармакогенетических исследований и данных реальной клинической практики.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Аллометрическое масштабирование

Долгое время при выборе дозы в педиатрии использовали метод простого аллометрического линейного масштабирования, основанный на корректировке дозы, используемой у взрослых, путем соотношения размера тела с фармакометрическими параметрами (клиренс креатинина, объем распределения). Данный метод по сей день используется в клинической практике.

Предложено несколько аллометрических подходов к расчету доз для детей.

1. Линейное (изометрическое) масштабирование — расчет дозы осуществляется исходя из массы тела по следующей формуле (правило Кларка) [11]:

$$\text{Доза для ребенка} = \text{доза для взрослого} \times \frac{\text{масса тела ребенка (кг)} / 70 \text{ кг}}$$

Подход применим для определенных ЛС при прямом использовании взрослой дозы у детей с пересчетом на килограмм массы тела последних.

2. Нелинейное масштабирование с фиксированной экспонентой — расчет дозы осуществляется с использованием аллометрического коэффициента, равного 0,75 [12]:

$$\text{Доза для ребенка} = \text{доза для взрослого} \times \left(\frac{\text{масса тела ребенка (кг)} / 70 \right)^{0,75}$$

Подход основан на законе Клайбера, согласно которому метаболический размер тела (масса метаболически активной ткани, производящей тепло) равен массе организма в степени 3/4. Этот закон изначально был использован для описания межвидовых различий базального метаболизма, но впоследствии стал применяться для описания связи между клиренсом ЛС и массой тела для экстраполяции данных, полученных от взрослых, на детей. В клинической практике указанный подход применим для выбора доз для подростков [13].

3. Нелинейное масштабирование с использованием зависящей от возраста экспоненты:

$$\text{Доза для ребенка} = \text{доза для взрослого} \times \left(\frac{\text{масса тела ребенка (кг)} / 70 \right)^x,$$

где x — экспонента.

Для детей в возрасте старше 5 лет величина экспоненты равна 0,75; в возрасте 2–5 лет — 0,9; от 3 мес до 2 лет — 1,0; до 3 мес — 1,1 [14]. Возраст-ориентированный

подход дозирования используют при прогнозировании клиренса малых молекул, таких как парацетамол, морфин и дексмететомидин [15]. Изменение клиренса этих лекарств с возрастом можно объяснить постепенным (в течение первых 12 нед жизни) созреванием клубочков и канальцев почек, а также метаболических систем печени [15, 16]. Возрастной показатель экспоненты может быть использован и для прогнозирования объема распределения малых молекул [17, 18], так как содержание жидкости у новорожденных сравнительно выше, чем у взрослых, и достигает сходных со взрослыми показателей в течение первых недель жизни [15, 17, 18]. Изолированное использование значений возраста или веса пациента может быть обоснованным при описании фармакокинетики в возрасте старше 5 лет, но неприменимым для описания изменений с детства до взрослого возраста, так как возраст и масса тела связаны нелинейно [15, 16].

Традиционный метод аллометрического масштабирования, несмотря на свое широкое применение в клинической практике, имеет определенные недостатки. Так, применение метода линейного масштабирования ограничено у детей в возрасте до 2 лет, так как у детей младшего возраста функция почек и печени остается незрелой, что является причиной более низкой скорости клубочковой фильтрации и относительно низкой активности печеночных ферментов. Функция мембранных транспортеров ЛС также меняется с возрастом. Эти многочисленные физиологические различия между взрослыми и детьми определяют различия и в параметрах фармакокинетики лекарств, поэтому параметры фармакокинетики не могут быть просто линейно масштабированы от взрослых к детям [3, 16]. К тому же существуют состояния, при которых использование только массы или площади поверхности тела для точного прогнозирования распределения лекарств у педиатрических пациентов не представляется возможным, например, при таких патологических состояниях, как анорексия, или при дефиците белка в организме. На данный момент нет консенсуса о том, какой показатель выбрать при проведении аллометрического масштабирования для выбора доз лекарств у детей: 1) переменный — значения клиренса, полученные путем расчета с учетом размер-зависимых данных (вес печени, скорость печеночного кровотока и скорость клубочковой фильтрации) и показателей сыровоточной концентрации белков, гематокрита, показателей клиренса микросомального креатинина, или 2) фиксированный — теоретически высчитанную экспоненту, равную 0,75.

Е.А. Calvier и соавт. (2017), сравнив точность прогнозирования плазменного клиренса ЛС у детей младше 5 лет при применении экспоненты, равной 0,75, и переменного коэффициента, установили, что наибольшая ошибка прогнозирования (почти трехкратная разница в прогнозируемых значениях) наблюдается при использовании фиксированного показателя при прогнозировании клиренса ЛС, выводимых в основном путем почечной фильтрации [17]. Позднее P. Malik и соавт. (2021) в обзорной работе проанализировали результаты исследований терапевтических белков, в которых была доступна информация о фармакокинетике у взрослых и детей до года после внутривенного введения с дозозависимым клиренсом. Авторы установили, что аллометрическая экспонента, равная 0,75, действительно подходит для характеристики неспецифического клиренса белков у детей в возрасте до 1 года, и пришли к выводу, что не существует достаточно убедительных доказательств в поддержку линейной связи между объемом распределения терапевтических белков и массой

тела [18]. Также было отмечено, что при применении линейных методов аллометрического масштабирования для подбора доз терапевтических белков у детей в возрасте старше 1 года не удается достичь пиковой концентрации ЛС, сопоставимой с таковой у взрослых [18]. Это ведет к увеличению иммуногенности терапевтических белков и потере ответа на терапию из-за образования антител к ним [18]. К тому же при применении метода нелинейного аллометрического масштабирования возрастает риск получения неэффективных доз из-за сложности математических расчетов [3].

Физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование

Физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование использует данные об изменениях физиологических процессов (скорости эвакуации содержимого желудка, всасывания веществ в кишечнике, активности изоформ цитохромов печени, зрелости клубочковой и канальцевой систем) в ходе роста и развития организма и учитывает физико-химические характеристики исследуемого ЛС [19]. При этом для создания физиологически обоснованной фармакокинетической модели не учитываются показатели каждого органа и ткани организма. С исследовательской целью фармакокинетическое моделирование применяется при выборе стартовой дозы и режима дозирования, в клинических исследованиях ЛС, фармакокинетика которых зависит от степени развития ферментных систем организма и особенностей всасывания, для определения клиренса терапевтических белков [19]. Физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование применяют для расчета дозы у детей с учетом характеристик пациента, которые могут влиять на взаимодействие лекарств (особенности метаболизма, сопутствующие заболевания), а также для прогнозирования межлекарственных взаимодействий. Такие модели стали полезным инструментом в разработке лекарств, особенно при отсутствии необходимых данных об их фармакокинетике [20]. Большинство ЛС, при разработке которых использовали физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование, предназначены для лечения инфекционных, онкологических и неврологических заболеваний. При этом в период с 2012 по 2018 г. количество таких лекарств значительно увеличилось: в 16 раз для инфекционных заболеваний и в 12 раз — для онкологических [20].

Примеры использования физиологически обоснованного фармакокинетического моделирования для оценки лекарственных взаимодействий в педиатрии единичны. Несмотря на возможность применения физиологически обоснованного фармакокинетического моделирования для прогнозирования лекарственных взаимодействий у детей, только в одной статье были представлены результаты исследования с участием пациентов в возрасте до 2 лет [21]. Ограниченное применение физиологически обоснованного фармакокинетического моделирования в исследованиях у детей может быть обусловлено отсутствием данных о лекарственном взаимодействии в этой возрастной группе (в том числе у новорожденных и грудных детей), необходимых для проверки прогнозов фармакокинетического моделирования. На сегодняшний день использование физиологически обоснованного фармакокинетического моделирования в основном ограничено поиском начальной дозы ЛС для целей клинических исследований, особенно у детей в возрасте до 2 лет [22]. Стандартно сначала создают физиологически обоснованные фармакокинетические модели для взрос-

лых, затем экстраполируют полученные данные на детскую популяцию с коррекцией на зависящие от возраста изменения таких физиологических параметров, как размер, состав, перфузия и функции органов [19]. Указанные изменения учтены в виртуальных педиатрических популяциях, доступных в программных платформах Simcyp (Simcyp Ltd., Великобритания) и PK-Sim (Bayer Technology Services, Германия) [19].

Популяционная фармакокинетика

При популяционном моделировании фармакокинетики ЛС используют нелинейное моделирование фармакокинетических параметров для каждого субъекта (пациента или добровольца) с последующей оценкой их усредненных значений и вариабельности [3]. В ходе популяционного моделирования для получения данных для конкретного пациента применяют средние значения рассчитанных фармакокинетических параметров. Преимуществом данного подхода считают отсутствие необходимости учета физиологических особенностей отдельных индивидуумов. Популяционное моделирование находит свое применение при изучении лекарственных взаимодействий и в педиатрической популяции, что объясняется возможностью анализа разреженных данных с ограниченным числом наблюдений, к тому же преимуществом данного метода является возможность включения в клиническое исследование меньшего количества субъектов. В моделях популяционной фармакокинетики эффект лекарственных взаимодействий может быть включен как категориальная ковариата [22]. Помимо этого, популяционное моделирование используется для определения режима дозирования путем сравнения показателей фармакокинетики детской и взрослой популяций.

Одним из примеров применения популяционной фармакокинетики для индивидуального дозирования в клинической практике у детей является исследование фармакокинетики амикацина, который элиминируется путем клубочковой фильтрации [24]. В модели, созданной для подбора дозы и кратности приема амикацина, были использованы данные о весе ребенка при рождении и постнатальном возрасте — показатели, прямо коррелирующие с величиной клиренса ЛС. Использование этой модели позволило добиться оптимальных пиковых концентраций в 98% случаев и минимальных концентраций ЛС в 90% случаев [24].

Популяционную фармакокинетику также применяют при проведении исследований в педиатрической психиатрии. S. Kalaria и соавт. (2021) показали, что на первом этапе планирования исследований для обоснования экстраполяции на детскую популяцию данных, полученных в исследованиях с участием взрослых, используют оценку сходства развития заболевания [25]. Для проведения указанной оценки применяли механистические модели, а именно нелинейный подход к моделированию смешанных эффектов. Были описаны клинические исходы (обострение шизофрении, маниакальный или смешанный эпизод, связанный с биполярным расстройством типа I) и характеристики ранее проведенных исследований (место проведения, статус госпитализации, первый эпизод обострения, предшествующее применение антипсихотических ЛС, сопутствующие психиатрические расстройства и быстрая цикличность при биполярном аффективном расстройстве типа I). В результате было установлено, что оптимизированная «взрослая» модель может быть использована для прогнозирования ответа на лечение педиатрических пациентов [25].

МОДЕЛИРОВАНИЕ И СИМУЛЯЦИЯ

Анализ «экспозиция – реакция»

При выборе режима дозирования возникает необходимость анализа развития дозозависимых эффектов ЛС. Существующие методы оценки зависимости «экспозиция – реакция» («экспозиция» здесь в значении «доза ЛС») и расчета среднееффективной дозы предполагают формирование базы данных, включающей пары показателей — действующих на однородные группы доз и частоты эффектов. Для оценки зависимости «доза – эффект» и для поиска среднееффективной дозы используют способ Спирмена – Кербера, метод Рида и Менча, пробит-метод и регрессионный анализ [26].

Анализ «экспозиция – реакция» применяют у детей с почечной недостаточностью, основываясь в расчетах на информации о почечной недостаточности у взрослых [25]. Однако различия в классификации степеней почечной недостаточности у детей и взрослых усложняют создание моделей в связи с отсутствием универсальной стратификации тяжести заболевания. Для решения этой проблемы применяют расчет скорости клубочковой фильтрации с поправкой на площадь поверхности тела и использование данных фармакокинетики, полученных в исследованиях у взрослых пациентов [27]. Примером является применение формулы Шварца у детей в возрасте до 12 лет, в соответствии с которой вместо массы тела учитывают площадь поверхности тела [27]. К тому же для прогнозирования клиренса ЛС и экстраполяции данных от взрослых необходимо учитывать такие биомаркеры, как цистатин С и сывороточный креатинин [27].

Анализ «экспозиция – реакция» также используют в детской психиатрии. Однако применение этого подхода имеет ограничение — малочисленность данных соответствующих клинических исследований. В упомянутой ранее работе S. Kalaria и соавт. (2021) также было обнаружено, что у детей по сравнению со взрослыми выше риск развития кардиометаболических и гормональных нарушений, что может быть обусловлено процессами развития организма, отсутствием или ограниченным опытом приема антипсихотиков [25]. С целью оценки риска развития нежелательных реакций S. Kalaria и соавт. были проанализированы данные исследований нейролептиков, одобренных FDA. Установлено, что отношение относительного риска развития нежелательных реакций, таких как набор веса, гиперхолестеринемия, гипергликемия и гиперпролактинемия, было одинаковыми у детей, ранее не получавших нейролептики и получавших такое лечение, независимо от показаний. К тому же на основании данных исследований было установлено, что в ходе долгосрочных исследований не было обнаружено новых данных, подтверждающих безопасность применения ЛС, которые не были бы установлены в ходе краткосрочных исследований [25].

Для оценки сходства зависимости «экспозиция – реакция» у детей и взрослых может быть использована парадигма наименьшей эффективности (эффективность исследуемого ЛС не ниже эффективности известного компаратора (препарата сравнения) и не превышает заранее установленный уровень).

Q. Zhang и соавт. (2021) проанализировали данные опубликованной литературы и отчетов FDA за 18 лет (с 1998 по 2016 г.), в которых считали, что взаимосвязь «экспозиция – реакция» у взрослых и детей была сходной. Во всех случаях в литературе для оценки был применен логистический регрессионный анализ с использованием объединенных данных по педиатрическим и взрослым пациентам с сопоставлением полной кривой «экспозиция – реакция» [28]. Для определения предела наимень-

шей эффективности (запланированная величина, на которую эффективность исследуемого ЛС может быть ниже препарата сравнения) авторами использовалась линейная регрессионная модель «экспозиция – реакция», а для тестирования меньшей эффективности — байесовские модели и метод бутстрэп в трех экспозициях (при 10, 50 и 90-м перцентилях диапазона экспозиций доз, разрешенных у взрослых). В результате анализа авторами было обнаружено, что 7 из 8 лекарственных препаратов, для которых ранее было установлено сходство зависимости «экспозиция – реакция» у детей и взрослых, не соответствовали критериям меньшей эффективности, что было обусловлено ограниченным размером выборки в педиатрических исследованиях. Q. Zhang и соавт. пришли к выводу, что парадигму меньшей эффективности с использованием байесовских моделей или метода бутстрэп можно считать лучшим подходом для оценки сходства «экспозиции – реакции» между педиатрической и взрослой популяциями, нежели стандартные (линейные) методы, так как эти подходы позволяют оценивать сходство в определенном диапазоне воздействия, не прибегая к анализу полной кривой «экспозиция – реакция». В результате может потребоваться меньший размер выборки и не требуется сбор данных о плацебо [28].

ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Фармакогеномика изучает генетическую основу межиндивидуальных различий чувствительности к ЛС, эффективности и токсичности ЛС [3]. Использование знаний фармакогеномики в клинической практике ускорило с ростом доступности генетического тестирования и появлением рекомендаций по дозированию ЛС в зависимости от генетических особенностей пациента. Разработка последних ведется в рамках нескольких проектов: Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium; CPIC, <https://cpicpgx.org/>), База данных по фармакогеномике (Pharmacogenomics Knowledge Base; PharmGKB, <https://www.pharmgkb.org/>), Сеть фармакогеномных исследований (Pharmacogenomic Research Network; PGRN, <https://pgrn.org/>), проект Каталог полногеномных исследований ассоциаций (GWAS (genome-wide association studies) Catalog, <https://www.ebi.ac.uk/gwas/>) и проект BabySeq (рандомизированное исследование, которое изучает медицинские, поведенческие и экономические преимущества интеграции геномного секвенирования в уход за здоровыми и больными новорожденными, <https://www.babyseqproject.org/>).

Лекарственные препараты с действующими рекомендациями по дозированию, основанными на данных фармакогенетического тестирования, широко используются в педиатрической практике. Так, в исследовании, проведенном L.V. Ramsey и соавт., показано, что по крайней мере одно ЛС, рекомендованное Консорциумом по внедрению клинической фармакогенетики для назначения с учетом генетических особенностей пациента, получали 8–11 тыс. на 100 тыс. педиатрических пациентов [29]. По нашему мнению, педиатрические пациенты имеют высокую вероятность получить пользу от основанного на данных по фармакогеномике дозирования. Упомянутый Консорциум включает раздел по педиатрии в каждое из своих клинических руководств, а некоторые руководства содержат отдельные рекомендации для детей и взрослых [3].

Одним из ранних примеров применения в педиатрической практике фармакогенетических ассоциаций являются гены тиопуриновой S-метилтрансферазы

(thiopurine methyltransferase) *TPMT* и нудикс-гидролазы 15 (nudix hydrolase 15) *NUDT15*. Некоторые генетические варианты этих генов ассоциированы с потерей функции генов *TPMT* и *NUDT15*, что ведет к замедлению инактивации и повышению концентрации активных метаболитов лекарств — производных тиопуринов [30]. В результате у детей снижается переносимая доза этих ЛС и возрастает риск развития тяжелых нежелательных реакций, таких как миелосупрессия и гепатотоксичность [28]. Индивидуализация дозы тиопуринов на основе данных генотипирования у пациентов с генетическими вариантами генов *TPMT* и *NUDT15*, ассоциированными со снижением или полной потерей функции соответствующих ферментов (у промежуточных и медленных метаболитозависимой токсичности без влияния на противолейкемическую эффективность [31].

Другой пример — фермент CYP2D6 системы цитохрома P450, участвующий в биоактивации кодеина. Было обнаружено, что применение стандартных доз кодеина в группе ультрабыстрых метаболитозависимых ведет к передозировке и смерти [32]. Следовательно, генотипирование CYP2D6 может быть использовано для подбора доз с целью безопасного и эффективного применения кодеина. В раннем неонатальном периоде можно не выявлять значительных различий в метаболизме ЛС ввиду нефункционирования аллелей, участвующих в синтезе фермента [32]. По мере увеличения экспрессии гена влияние генотипа на фенотип становится заметным. Так, R. Ward и соавт. (2010) обнаружили изменение с возрастом метаболизма пантопразола под действием CYP2C19 у новорожденных и грудных детей [33]. Вместе с тем известно, что активация синтеза отдельных цитохромов происходит нелинейно. В частности, первый пик активности CYP2C19 приходится на первую неделю жизни новорожденного, после чего в течение первых 20 нед постнатальной жизни активность фермента остается на низком уровне, как и клиренс ЛС, метаболизируемых этим ферментом [33]. В случае CYP2D6 связь генотипа с фенотипом данной изоформы обнаруживается уже через 2 нед после рождения [33], тогда как для других изоформ CYP требуется больше времени для полного проявления их эффекта [33]. В отличие от цитохромов, активность тиопуриновой S-метилтрансферазы имеет постоянный характер, поэтому экстраполяция данных о гене *TPMT*, полученных в клинических исследованиях с участием взрослых, целесообразнее. Если вариант гена CYP2C19 ассоциирован с полным отсутствием синтеза или синтезом каталитически неактивного фермента, влияние на фармакокинетику пантопразола в раннем возрасте трудно установить, основываясь только на анализе фармакокинетических показателей, так как в первые 8 нед жизни активность этого фермента низкая и составляет порядка 12–15% от таковой у взрослых [33]. И только при увеличении экспрессии генов цитохромов разница в фенотипах станет заметной [33]. В случаях с CYP1A2, CYP2C9, CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4/5, когда экспрессия гена у детей выше, чем у взрослых, связь генетических вариантов с потерей функции фермента может быть более выраженной. Если же генетический вариант вызывает лишь незначительное снижение функции, повышенная экспрессия гена у детей способна маскировать различия, которые в противном случае наблюдались бы у взрослых [33].

В завершение важно отметить, что при генетическом прогнозировании переносимости ЛС необходимо учитывать действие и негенетических факторов, таких как зрелость процессов почечной элиминации [30]. Кроме

того, применение в педиатрической практике фармакогенетических подходов к дозированию ЛС ограничено малочисленностью исследовательских данных. Как следствие, ряд клинических рекомендаций по фармакогенетическому дозированию не могут широко использоваться в клинической практике или должны применяться с осторожностью [3, 30].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДАННЫХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Прецизионное дозирование ЛС и определение потенциальной пользы/риска применения лекарственного препарата могут быть выполнены на основе данных реальной клинической практики [34, 35]. Последние — это данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и/или к процессу оказания медицинской помощи, полученные из различных источников [35]. С этой целью необходимо создать и поддерживать в актуальном состоянии электронные базы данных, обеспечив вместе с этим непрерывный доступ к ним клиницистов. В настоящее время идут разработка и внедрение различных инструментов для поддержки функционирования систем хранения и обработки данных. На основе этих систем уже действуют алгоритмы дозирования ЛС у детей.

Одна из таких систем — Insight Rx Nova (Insight Rx, Inc., США) — интегрированный в электронные истории болезни калькулятор для расчета доз ЛС. Система разработана для дозирования ванкомицина, но в последующем была расширена и в настоящее время включает в себя пакеты для расчета доз для более чем 100 других ЛС.

Еще одна система — PrecisePK (PrecisePK, США) — включает в себя базу данных клинических рекомендаций и позволяет строить лекарственные модели расчета доз для различных популяций пациентов, в том числе уязвимых групп, с использованием байесовского метода.

Система Best Dose (The Laboratory of Applied Pharmacokinetics (LAPK), США) разработана для создания индивидуального режима дозирования на основе непараметрической множественной модели.

Разработка систем поддержки принятия клинических решений на основе программ, использующих данные реальной клинической практики, актуальна и для персонализации траектории лечения [36, 37]. Реализация таких моделей в виде программного обеспечения с понятным интерфейсом позволяет проводить фармакометрический анализ, не требуя от клиницистов обширных знаний в этой области. В результате могут быть достигнуты терапевтические цели, недостижимые при традиционном фиксированном или стратифицированном дозировании, когда одну дозу рекомендуют для широкого круга пациентов [37].

Пример такого программного обеспечения — Luu (Pumas-Al, США) — система поддержки принятия решений для применения ЛС у детей и взрослых, которая использует данные клинических исследований и записи электронных медицинских карт (ЭМК) миллионов пациентов для разработки алгоритмов дозирования. После ввода данных о пациенте (показание к назначению ЛС, возраст, масса тела, рост, пол, уровень креатинина) и фармакокинетических переменных (целевая пиковая и минимальная концентрации) система предоставляет оценки клиренса и объема распределения ЛС для пациента, предлагает режим дозирования с указанием вероятности достижения целевой концентрации AUC (Area Under the Curve — площадь под кривой). После подтверждения рекомендованного режима дозирования система составляет график, визуализирующий профиль кривой «концентрация – время» предложенной дозировки, а так-

же график дозирования. P. Jarugula и соавт. [37] был проведен ретроспективный анализ эффективности работы этой системы. Показано, что более персонализированный подход в 37% приводил к снижению общей суточной дозы, так как фактические дозы в больнице приводили к концентрации выше целевого диапазона. В целом рекомендованная Luu начальная доза была ниже.

Для использования на постоянной основе компьютерных программ с установленными в них фармакометрическими моделями требуются финансовое участие и нормативная поддержка со стороны государства с целью развития технологий и обучения персонала работе в новых информационных системах. Также необходимы исследования эффективности и безопасности этих систем [36, 37].

Важным источником информации для точного дозирования ЛС являются ЭМК — совокупность электронных персональных медицинских записей, собираемых, хранящихся и используемых в рамках одной медицинской организации [38]. Использование ЭМК резко возросло в последние годы [39], они доступны во многих странах мира и скоро станут универсальным средством сбора и хранения данных пациентов. Доступность ЭМК упростила сбор данных, обеспечила легкий доступ к большому количеству сведений о здоровье пациентов и показателях фармакокинетики при гораздо меньших затратах в сравнении с контролируемыми клиническими испытаниями [40]. Тем не менее, использование данных ЭМК сопровождается рядом проблем, связанных с большим количеством данных и переменных, которые необходимо проанализировать для обеспечения точности, качества и полноты сведений. Соответственно некачественные и неполные данные могут стать причиной принятия неверных решений, связанных с дозированием ЛС у пациентов с редкими заболеваниями. Важным ограничением использования данных электронных карт является высокий риск систематической ошибки, связанной с выбором доз на основе мнения врача и его клинического опыта, что может приводить к недостижению целевых эффективных концентраций в плазме крови или, наоборот, к достижению токсических концентраций. Таким образом, подобрать эффективные и безопасные дозы ЛС на основании реальных данных по-прежнему потенциально проблематично, поскольку трудно контролировать влияние вмешивающихся факторов [40]. Вместе с тем данные ЭМК особенно полезны при необходимости оценки эффективности и безопасности ЛС при лечении редких болезней [38].

МОДЕЛИРОВАНИЕ И СИМУЛЯЦИЯ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В 2021 г. клиническими фармакологами из Центра оценки и исследования лекарственных средств FDA (Center for Drug Evaluation and Research, США) был проведен анализ применения фармакометрических подходов в программах разработки педиатрических ЛС с 2012 по 2020 г. [41]. Установлено, что стандартные подходы к выбору стратегии дозирования ЛС (аллометрическое масштабирование) по-прежнему остаются основными при разработке педиатрических ЛС и применяются почти в 50% случаев. Только в 7% для выбора начальной дозы использовались подходы моделирования и симуляции. При этом в США текущий уровень одобрения ЛС, изученных в педиатрических исследованиях, является обнадеживающим (из 275 программ разработки ЛС для детей, поданных в FDA, были зарегистрированы 210). Однако каждое четвертое исследование заканчивалось добровольным отказом от подачи документов на регистрацию

ЛС или отказом в регистрации регуляторными органами. В этой связи целью будущих педиатрических исследований вопросов дозирования ЛС может стать создание единого алгоритма для выбора метода моделирования с целью снижения риска неудач разработки ЛС по причине неверно подобранных доз [41].

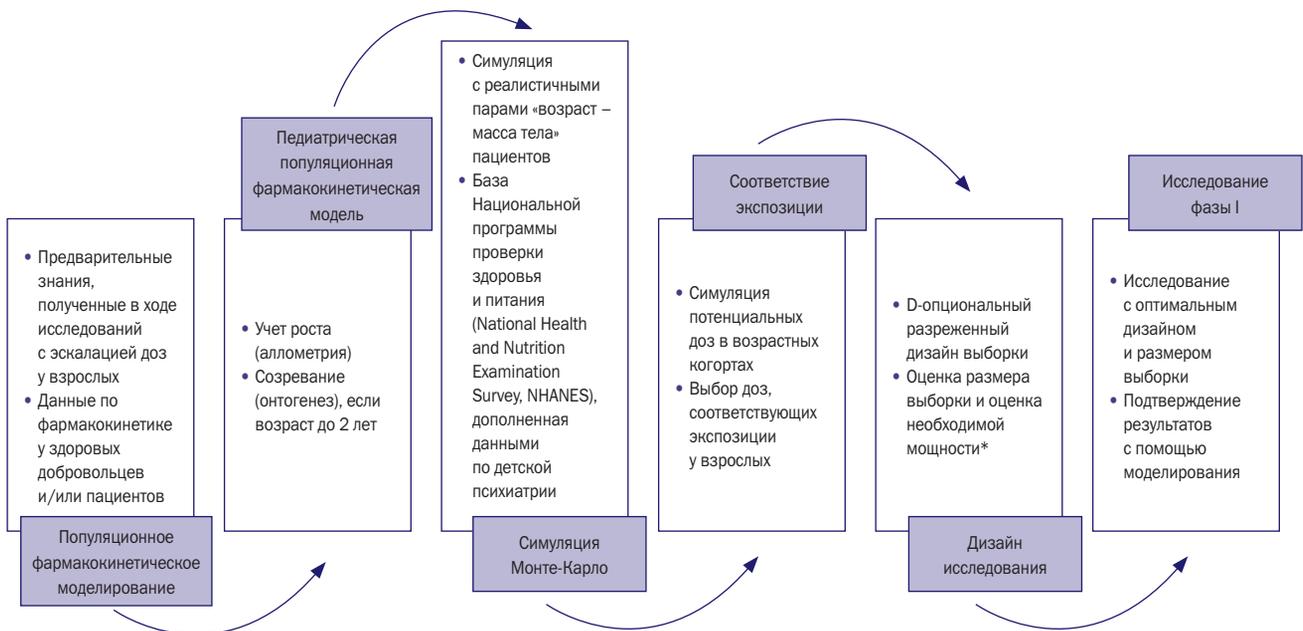
При этом моделирование может помочь при создании программ разработки ЛС для детей. Так, в зависимости от типа исходных данных, доступных для анализа, и поставленной цели может быть выбран тот или иной фармакометрический подход. Например, моделирование и симуляция (данный термин в международной литературе объединяет все перечисленные ранее модели) используются для принятия решения об осуществимости педиатрической рецептуры или первоначальной прогнозируемой дозе при применении впервые на людях или впервые на пациентах. Физиологически обоснованные фармакокинетические модели используют для анализа биофармацевтических данных (например, физико-фармацевтических свойств ЛС), предрегистрационных данных, при валида-

ции цели и выборе молекул-кандидатов для клинических исследований. В фармакокинетических моделях используются данные о фармакокинетике ЛС при проведении клинических исследований в популяции здоровых взрослых добровольцев для принятия решения о возможности применения ЛС в педиатрической популяции и выборе первоначальной прогнозируемой дозы при применении впервые на людях или впервые на пациентах [41, 42].

В настоящее время фармакометрические модели применяют при планировании фазы I клинических исследований ЛС у детей и подростков. A. Vinks и соавт. (2021) в своей работе рассматривали применение методов моделирования и симуляции для подбора дозы и определения дизайна на примере фазы I фармакокинетического исследования ингаляционного локсапина у детей (см. рисунок) [42]. Результаты показали, что общая экспозиция локсапина соответствовала прогнозам, полученным при моделировании исследования. Данный пример демонстрирует, что подходы моделирования и симуляции могут помочь в определении безопасных и эффективных

Рисунок. Использование фармакометрических моделей при планировании фазы I исследования ингаляционного локсапина у детей и подростков (адаптировано из [42] с изменениями)

Figure. Use of pharmacometric models in the phase I planning of inhaled loxapine study in children and adolescents (adapted from [42] with changes)



Примечание. D-опциональный разреженный дизайн выборки — модель линейной оптимизации, базирующаяся на выбранном критерии оптимальности. Критерий оптимальности приводит к минимизации обобщенной дисперсии оценок параметров для заданной модели. При планировании исследования локсапина был проведен анализ D-оптимального дизайна с использованием программы WinPOPT версии 1.2 (WinPOPT Development Team, Новая Зеландия). D-оптимальный дизайн проводился со следующими ограничениями: все пробы должны были отбираться в течение 12 ч после приема препарата, дополнительные пробы — через 24 и/или 48 ч после приема, самое раннее время отбора проб — 1 мин после введения препарата, а с 1-й по 3-ю мин допускалась только одна проба. Количество точек отбора проб было установлено на уровне 7. <*> — для определения необходимого количества пациентов, требуемого для педиатрического исследования фармакокинетике, был проведен анализ мощности статистических критериев с критерием мощности 80%, были протестированы различные сценарии-кандидаты на размер выборки с помощью процедуры моделирования и подгонки.

Источник: Vinks A. и соавт., 2021.

Note. D-optimal sparse sampling design is linear optimization model based on the selected optimality criteria. The optimality criterion results in minimizing the generalized variance of parameters for the assumed model. D-optimal design via WinPOPT version 1.2 (WinPOPT Development Team, New Zealand) was conducted while planning the loxapine study. D-optimal design was conducted with the following limitations: all tests were performed within 12 hours after drug administration, additional tests — 24 and/or 48 hours after drug administration, the earliest testing time was 1 minute after administration, and only one sample was allowed from the 1st to the 3rd minutes. The number of cutoff points was set at 7. <*> — power analysis of statistical criteria with a power criterion of 80% was carried out to determine the required number of patients for pediatric pharmacokinetic study. Various scenarios for sample size were tested via modelling and fitting procedure.

Source: Vinks A. et al., 2021.

доз и диапазонов доз у детей и подростков при планировании клинических исследований [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для целого ряда заболеваний успех лечения напрямую зависит от выбора оптимального режима дозирования ЛС. Обеспечить правильность такого выбора можно с учетом физиологических, патофизиологических и онтогенетических особенностей пациентов, а также фармакокинетических характеристик ЛС. Однако правильный выбор дозы остается трудной задачей для медицинских работников, прежде всего врачей-педиатров. На этом фоне, по данным анализа, проведенного Л.С. Намазовой-Барановой и соавт. (2010, 2022) существует выраженный дефицит клинически доказанных данных по применению ЛС в педиатрической практике [7, 8]. Литература по клинической фармакологии содержит множество научно обоснованных рекомендаций по дозированию с использованием различных формул и коэффициентов, принципов экстраполяции и фармакометрии. Несмотря на большое количество методов фармакометрии для определения режима дозирования у детей, простое аллометрическое масштабирование по-прежнему остается самым часто используемым методом и находит свое применения в различных областях

педиатрической практики, в том числе при подборе доз ЛС для детей. Этот упрощенный подход не всегда точен. При этом, назначая лекарственные препараты пациентам любой возрастной группы, необходимо учитывать, что «средняя доза» не обязательно является оптимальной дозой для конкретного пациента.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.С. Колбин

<https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

К.С. Радаева

<https://orcid.org/0000-0003-2121-094X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. ICH Harmonised Guideline Pediatric Extrapolation E11A ICH Consensus Guideline. 2022. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-ich-guideline-e11a-pediatric-extrapolation-step-2b_en.pdf. Accessed on July 22, 2023.
2. Food and Drug Administration Modernization Act of 1997: Text S.830. 105th Congress (1997-1998). In: *Congress.gov*. Available online: <https://www.congress.gov/bill/105th-congress/senate-bill/830/text>. Accessed on July 22, 2023.
3. Колбин А.С. Клиническая фармакология для педиатров: учебное пособие. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. — 288 с. [Kolbin AS. *Klinicheskaya farmakologiya dlya pediatrov*: Tutorial. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 288 p. (In Russ.)]
4. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Evaluations Unit. Report on the experts round table on the difficulties related to the use of new medicinal products in children held on 18 December 1997. EMEA/27164/98 Rev. 1. London, 30 July 1998. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-experts-round-table-difficulties-related-use-new-medicinal-products-children-held-18-december_en.pdf. Accessed on July 22, 2023.
5. Best Pharmaceuticals for Children Act. Summary: Text S.3452. 107th Congress (2001-2002). In: *Congress.gov*. Available online: <https://www.congress.gov/bill/107th-congress/senate-bill/1789/text>. Accessed on July 22, 2023.
6. Pediatric Research Equity Act of 2003: Text S.650. 108th Congress (2003-2004). In: *Congress.gov*. Available online: <https://www.congress.gov/bill/108th-congress/senate-bill/650/text>. Accessed on July 22, 2023.
7. Намазова-Баранова Л.С., Садеки Н., Баранов А.А. Открытые вопросы клинических исследований с участием детей в качестве субъектов исследования: обзор литературы. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(1):61–71. <https://doi.org/10.15690/10.15690/pf.v19i1.2375> [Namazova-Baranova L.S., Sadeqi N., Baranov A.A. Unanswered Questions in Pediatric Clinical Trials: Literature Review. *Pediatric pharmacology*. 2022;19(1):61–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/10.15690/pf.v19i1.2375>]
8. Завидова С., Намазова-Баранова Л., Тополянская С. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения. *Педиатрическая фармакология*. 2010;7(1):6–14. [Zavidova S., Namazova-Baranova L., Topolyanskaya S. CLINICAL TRIALS OF DRUGS IN PEDIATRICS: PROBLEMS AND ACHIEVEMENTS. *Pediatric pharmacology*. 2010;7(1):6–14.]
9. Burckart GJ, van den Anker JN. Neonatal and Pediatric Dose Selection: Quo Vadis? *J Clin Pharmacol*. 2021;61(Suppl 1):S7–S8. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1888>
10. Powell JR, Cook J, Wang Y, et al. Drug Dosing Recommendations for All Patients: A Roadmap for Change. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(1):65–72. doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.1923>
11. Elias GP, Antoniali C, Mariano RC. Comparative study of rules employed for calculation of pediatric drug dosage. *J Appl Oral Sci*. 2005;13(2):114–119. doi: <https://doi.org/10.1590/s1678-77572005000200004>
12. van Rongen A, Krekels EH, Calvier EA, et al. An Update on the Use of Allometric and Other Scaling Methods to Scale Drug Clearance in Children: Towards Decision Tables. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2022;18(2):99–113. doi: <https://doi.org/10.1080/17425255.2021.2027907>
13. Momper JD, Mulugeta Y, Green DJ, et al. Adolescent dosing and labeling since the Food and Drug Administration Amendments Act of 2007. *JAMA Pediatr*. 2013;167(10):926–932. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.465>
14. Tegenge MA, Mahmood I. Age- and Bodyweight-dependent Allometric Exponent Model for Scaling Clearance and Maintenance Dose of Theophylline From Neonates to Adults. *Ther Drug Monit*. 2018;40(5):635–641. doi: <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000543>
15. Holford N. Dosing in children. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87(3):367–370. doi: <https://doi.org/10.1038/clpt.2009.262>
16. Johnson TN, Ke AB. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling and Allometric Scaling in Pediatric Drug Development: Where Do We Draw the Line? *J Clin Pharmacol*. 2021;61(Suppl 1):S83–S93. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1834>
17. Calvier EA, Krekels EH, Väitalo PA, et al. Allometric Scaling of Clearance in Paediatric Patients: When Does the Magic of 0.75 Fade? *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(3):273–285. doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0436-x>
18. Malik PRV, Temrikar ZH, Chelle P, et al. Pediatric Dose Selection for Therapeutic Proteins. *J Clin Pharmacol*. 2021;61(Suppl 1):S193–S206. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1829>
19. Mahmood I, Tegenge MA. Spreadsheet-Based Minimal Physiological Models for the Prediction of Clearance of Therapeutic Proteins in Pediatric Patients. *J Clin Pharmacol*. 2021;61(Suppl 1):S108–S116. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1846>
20. Perry C, Davis G, Conner TM, Zhang T. Utilization of Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Clinical Pharmacology and

- Therapeutics: an Overview. *Curr Pharmacol Rep.* 2020;6(3):71–84. doi: <https://doi.org/10.1007/s40495-020-00212-x>
21. Salerno SN, Edginton A, Gerhart JG, et al. Physiologically-based pharmacokinetic modeling characterizes the CYP3A-mediated drug-drug interaction between fluconazole and sildenafil in infants. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(1):253–262. doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.1990>
22. Grimstein M, Yang Y, Zhang X, et al. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Regulatory Science: An Update From the U.S. Food and Drug Administration's Office of Clinical Pharmacology. *J Pharm Sci.* 2019;108(1):21–25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.10.033>
23. Gonzalez D, Sinha J. Pediatric Drug-Drug Interaction Evaluation: Drug, Patient Population, and Methodological Considerations. *J Clin Pharmacol.* 2021;61(Suppl 1):S175–S187. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1881>
24. Smits A, Kulo A, van den Anker J, Allegaert K. The amikacin research program: a stepwise approach to validate dosing regimens in neonates. *Exp Opin Drug Metabol Toxicol.* 2017;13(2):157–166. doi: <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1234606>
25. Kalaria SN, Farchione TR, Upoor R, et al. Extrapolation of Efficacy and Dose Selection in Pediatrics: A Case Example of Atypical Antipsychotics in Adolescents With Schizophrenia and Bipolar I Disorder. *J Clin Pharmacol.* 2021;61(Suppl 1):S117–S124. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1836>
26. Тихов М.С., Шкилева К.Н. Модифицированный метод оценивания Рида и Менча в зависимости доза-эффект // *Вестник Тверского государственного университета. Серия: Прикладная математика.* — 2019. — № 4. — С. 5–26. — doi: <https://doi.org/10.26456/vtppmk543> [Tikhov MS, Shkileva KN. A modified Reed-Muench method of estimation in dose-effect relationship. *Vestnik TvGU. Seriya: Prikladnaya Matematika = Herald of Tver State University Series: Applied Mathematics.* 2019;(4):5–26. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.26456/vtppmk543>]
27. Khurana M. Renal Impairment in Pediatric Patients: Current Approaches to Drug Dosing. *J Clin Pharmacol.* 2021;61(Suppl 1):S161–S164. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1908>
28. Zhang Q, Travis J, Rothwell R, et al. Applying the Noninferiority Paradigm to Assess Exposure-Response Similarity and Dose Between Pediatric and Adult Patients. *J Clin Pharmacol.* 2021;61(S1):S165–S174. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1885>
29. Ramsey LB, Brown JT, Vear SI, et al. Gene-Based Dose Optimization in Children. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2020;60:311–331. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010919-023459>
30. Hoshitsuki K, Fernandez CA, Yang JJ. Pharmacogenomics for Drug Dosing in Children: Current Use, Knowledge, and Gaps. *J Clin Pharmacol.* 2021;61(S1):S188–S192. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1891>
31. Relling MV, Pui CH, Cheng C, Evans WE. Thiopurine methyltransferase in acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2006;107(2):843–844. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2005-08-3379>
32. Hahn D, Fukuda T, Euteneuer JC, et al. Influence of MRP3 Genetics and Hepatic Expression Ontogeny for Morphine Disposition in Neonatal and Pediatric Patients. *J Clin Pharmacol.* 2020;60(8):992–998. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1592>
33. Ward RM, Tammara B, Sullivan SE, et al. Single-dose, multiple-dose, and population pharmacokinetics of pantoprazole in neonates and preterm infants with a clinical diagnosis of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(6):555–561. doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-010-0811-8>
34. Хохлов А.Л., Сычев Д.А. Концепция пациентоориентированности в медицине и фармации // *Пациентоориентированная медицина и фармация.* — 2023. — Т. 1. — № 1. — С. 1–4. — doi: <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0001> [Khokhlov AL, Sychev DA. The concept of patient-oriented medicine and pharmacy. *Patient-Oriented Medicine and Pharmacy.* 2023;1(1):1–4. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0001>]
35. Решение Совета ЕЭК от 17 марта 2022 г. № 36 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». [Decision of the Eurasian Economic Commission Council dated March 17, 2022 No. 36 “O vnesenii izmenenii v Pravila registratsii i ekspertizy lekarstvennykh sredstv dlya meditsinskogo primeneniya”. (In Russ).]
36. Barrett JS, Barrett RF, Vinks AA. Status Toward the Implementation of Precision Dosing in Children. *J Clin Pharmacol.* 2021;61(Suppl1):S36–S51. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1830>
37. Jarugula P, Scott S, Ivaturi V, et al. Understanding the Role of Pharmacometrics-Based Clinical Decision Support Systems in Pediatric Patient Management: A Case Study Using Lyv Software. *J Clin Pharmacol.* 2021;61(Suppl 1):S125–S132. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1892>
38. Колбин А.С., Белоусов Д.Ю., Зырянов С.К. и др. Исследования реальной клинической практики / под ред. А.С. Колбина. — М.: Издательство ОКИ; Буки Веди; 2020. — 208 с. [Kolbin AS, Belousov D.Yu, Zyryanov SK, et al. *Issledovaniya real'noi klinicheskoi praktiki.* Kolbin AS, ed. Moscow: Izdatel'stvo OKI; Buki Vedi; 2020. 208 p. (In Russ).]
39. Гусев А.В., Зингерман Б.В., Тюфилин Д.С., Зинченко В.В. Электронные медицинские карты как источник данных реальной клинической практики // *Реальная клиническая практика: данные и доказательства.* — 2022. — Т. 2. — № 2. — С. 8–20. — doi: <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-13> [Gusev AV, Zingerman BV, Tyufilin DS, Zinchenko VV. Electronic medical records as a source of real-world clinical data. *Real-World Data & Evidence.* 2022;2(2):8–20. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-13>]
40. van den Anker J, Allegaert K. Considerations for Drug Dosing in Premature Infants. *J Clin Pharmacol.* 2021;61(Suppl 1):S141–S151. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1884>
41. Green FG, Park K, Burckart GJ. Methods Used for Pediatric Dose Selection in Drug Development Programs Submitted to the US FDA 2012–2020. *J Clin Pharmacol.* 2021;61(Suppl 1):S28–S35. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1853>
42. Vinks AA, Barrett JS. Model-Informed Pediatric Drug Development: Application of Pharmacometrics to Define the Right Dose for Children. *J Clin Pharmacol.* 2021;61(Suppl 1):S52–S59. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1841>

И.А. Беляева^{1, 2, 3}, Е.П. Бомбардинова¹, Т.В. Турти^{1, 2, 4}¹ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Российская Федерация² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация³ Морозовская ДГКБ, Москва, Российская Федерация⁴ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента, Москва, Российская Федерация

Йогурты в питании детей первого года жизни: возможности профилактики инфекционных и неинфекционных заболеваний

Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор Российской академии наук, заведующая отделом прекоцепционной, антенатальной и неонатальной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, врач-неонатолог Морозовской детской городской клинической больницы

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1, e-mail: irinaneo@mail.ru

Статья поступила: 14.05.2023, принята к печати: 11.08.2023

В обзоре представлены сведения об использовании йогуртов в питании младенцев. Описаны свойства этих кисломолочных продуктов, с которыми связаны urgentные и отсроченные саногенетические эффекты. Показан опыт применения йогуртов, обогащенных пре- и пробиотиками, в диетотерапии детей, перенесших инфекционные заболевания. Обсуждается перспектива использования йогурта для коррекции нарушений кишечной микробиоты у детей с функциональными нарушениями пищеварения и хронической соматической патологией.

Ключевые слова: младенцы, кисломолочные продукты, кишечная микробиота, йогурт, пребиотики, пробиотики, синбиотики

Для цитирования: Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Турти Т.В. Йогурты в питании детей первого года жизни: возможности профилактики инфекционных и неинфекционных заболеваний. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(4):298–304. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i4.2591>

ВВЕДЕНИЕ

Значимость стартовых этапов онтогенеза в формировании предрасположенности к различным заболеваниям как у детей, так и у взрослых уже не вызывает сомнений [1–3]. Вместе с тем общеизвестна

саногенетическая важность продолжительного грудного вскармливания в предупреждении не только острых инфекционных заболеваний, но и отсроченных эндокринных и сердечно-сосудистых расстройств [4, 5], а также когнитивных нарушений [6]. Для младенцев,

Irina A. Belyaeva^{1, 2, 3}, Elena P. Bombardirova¹, Tatyana V. Turti^{1, 2, 4}¹ Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation³ Morozovskaya Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation⁴ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russian Federation

Yoghurts in Infants' Nutrition: Opportunities of Infectious and Non-Communicable Diseases' Prevention

This review provides data on the use of yogurts in infants' nutrition. The properties of these fermented milk products and associated urgent and delayed sanogenetic effects are described. The experience of yogurts (enriched with pre- and probiotics) implementation in the nutrition therapy of children who have undergone infectious diseases is shown. The yogurt usage for intestinal microbiota disorders correction in children with functional digestive disorders and chronic somatic pathology is discussed.

Keywords: infants, fermented milk products, intestinal microbiota, yoghurt, probiotics, prebiotics, synbiotics

For citation: Belyaeva Irina A., Bombardirova Elena P., Turti Tatyana V. Yoghurts in Infants' Nutrition: Opportunities of Infectious and Non-Communicable Diseases' Prevention. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(4):298–304. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i4.2591>

вынужденно получающих смешанное или искусственное вскармливание, разработаны разнообразные молочные смеси, некоторые из которых включают субстраты, имитирующие уникальные протективные факторы грудного молока [7, 8]. Поскольку реализация саногенетического потенциала таких компонентов грудного молока во многом обусловлена формированием здоровой микробиоты кишечника, в состав современных продуктов детского питания — как адаптированных, так и неадаптированных — часто включают субстраты, индуцирующие рост симбионтных микробов (пребиотики) и/или штаммы микроорганизмов (пробиотики) [3, 9]. Более того, многие дети нуждаются в протективной диетотерапии и после первых лет жизни, в том числе для облегчения усвоения пищи и поддержания здорового микробиоценоза кишечника [10, 11]. Среди таких детей — не только пациенты с какой-либо патологией (гастроинтестинальной, аллергической, эндокринной), но и значительное количество практически здоровых младенцев с функциональными нарушениями пищеварения (колики, запоры, срыгивания). Одним из диетических подходов, облегчающих переваривание молочного белка и жиров у детей с патологией и/или с дисфункциями пищеварения, является их предварительное ферментирование (сбраживание) с использованием микроорганизмов [12, 13].

КИСЛОМОЛОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ В ДЕТСКОМ ПИТАНИИ — ОТ ПРОСТОГО К СЛОЖНОМУ

Человечество использует кисломолочные продукты с глубокой древности, применяя для их приготовления в том числе сквашивание молока домашних животных разными способами [14, 15]. Начиная с XIX в. и до настоящего времени выполнены многочисленные исследования, посвященные полезным свойствам кисломолочных продуктов [12–14].

Культуры микроорганизмов, применяемых для заквашивания молока, различны. Так, для производства одного из давно известных и самых распространенных кисломолочных продуктов — кефира — используют комплексную закваску, состоящую из разнообразных (состав неодинаков в разных регионах) видов молочнокислых и уксусных кислотообразующих бактерий и дрожжевых грибов [15, 16]. В числе бактерий, как правило, *Lactobacillus kefirianofaciens* и *Lactobacillus kefirii*, обладающие свойствами пробиотиков, но не являющиеся таковыми в строгом понимании этого термина [17, 18]. Эти микроорганизмы устойчивы к кислой среде и желчным солям, они способны продуцировать органические кислоты и естественные антибактериальные субстанции — бактериоцины [17, 19]. Кефирные микроорганизмы способствуют метаболизму лактозы (важно для пациентов с нарушениями ее усвоения) [20], а также превращению глюкозы в молочную кислоту [21]. Все микроорганизмы, входящие в состав кефирной закваски, являются симбионтами — продукты метаболизма бактерий используются грибами, и эта ассоциация микроорганизмов устойчива к действию других микробов и антибактериальных препаратов [22].

Микробиологические исследования последних десятилетий позволили описать полный спектр бактерий и грибов в составе кефира. Из их числа микробиоте здорового человека свойственны лактобациллы *L. acidophilus* и *L. plantarum*, а также грибы — разновидности сахаромикет — продуценты бактериоцидных веществ [23, 24]. Свойства микроорганизмов, содержащихся в кефире, учитываются при его использовании в диетотерапии инфекционных заболеваний [25, 26]. В отечественной педиатрической практике в 30–50-е гг.

прошлого века (до создания адаптированных молочных смесей) при искусственном и смешанном вскармливании детей первого года жизни широко применяли разведения кефира и цельный кефир, изготавливаемые на молочных кухнях. Позднее заводами детского питания был начат выпуск детского кефира — обычного и обогащенного бифидобактериями (биокефир) [27]. Еще позже были разработаны адаптированные кисломолочные смеси (стартовые и последующие), которые по содержанию основных нутриентов были приближены к составу грудного молока. На этом основании было разрешено их применение у младенцев с первых дней жизни. При производстве этих смесей использовали заквашивание продукта молочнокислыми бактериями (в том числе ацидофильными), а также вводили в их состав штаммы индигенных микроорганизмов [27]. В то же время были изучены свойства неадаптированных кисломолочных продуктов, разрешенных для применения в питании младенцев, достигших 8-месячного возраста [13]. Были исследованы процессы гидролиза (ферментации) молочных белков, осуществляемые в ходе приготовления кисломолочных продуктов. Установлено высвобождение в ходе гидролиза биологически активных пептидов, в частности казоморфинов, из молочного казеина [28]. Изучение β -казоморфина в эксперименте и в клинике показало наличие у него опиоидных свойств, важных для контроля боли, эмоционального поведения, регуляции функций эндокринной и сердечно-сосудистой систем [28–30]. Вероятно, наряду с кишечной микробиотой формирование оси «кишечник – головной мозг» осуществляется и с помощью вышеописанных регуляторных пептидов, участвующих в нейрональной регуляции деятельности желудочно-кишечного тракта [31, 32]. Одной из разновидностей кисломолочных продуктов, содержащих казоморфины, являются детские йогурты, при закваске которых используются лактобактерии с определенными свойствами (наличие у микробов минимального количества фермента X-пролилдиалипопептидилпептидазы, разрушающего казоморфины) [33, 34].

ЙОГУРТЫ ДЛЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ Общая характеристика современных йогуртов

Йогурты в питании взрослых и детей старших возрастов в нашей стране начали широко использоваться начиная с 80-х гг. XX в. Вместе с тем первые продукты отечественного производства не предназначались для вскармливания младенцев. Начиная с 1990-х гг., отечественные производители выпускают детские йогурты без фруктовых добавок и с добавками. Это неадаптированные кисломолочные продукты, предназначенные для использования в питании здоровых детей с 8-месячного возраста при отсутствии противопоказаний, в том числе отягощенного аллергоанамнеза [35]. Йогурты, предназначенные для использования в питании детей до 3-летнего возраста, отличаются по своему составу от широко представленных в торговой сети йогуртов для общего стола. Согласно рецептуре производства [36], последние имеют повышенное (по сравнению с другими кисломолочными продуктами) содержание сухих веществ, изготавливаются из цельного молока путем заквашивания штаммами болгарской палочки (*L. bulgaricus*) и термофильного стрептококка (*Streptococcus thermophilus*). В готовом продукте эти живые микроорганизмы содержатся в количестве не менее 10^7 КОЕ/мл. Допускаются значительные колебания содержания в йогуртах основных нутриентов: жира — в среднем 1,5–3,2%, белка — 4,1–5,0%, углеводов —

3,5–5,9%. Йогурты от разных производителей содержат добавки в виде сухого молока, различных витаминов и микроэлементов, а также фруктовые пюре (соки). Йогурты для общего стола характеризуются хорошими органолептическими качествами — приятным вкусом, нежной консистенцией, гомогенностью. Содержание жира в йогуртах, разрешенных для младенцев с 8-месячного возраста, обычно составляет 2,7–3,1%, белка — 3,4%; углеводов — 4,9% [36]. Вместе с тем в качестве заквашивающих микроорганизмов при производстве детских йогуртов, так же как и в случае йогуртов для общего стола, используют *L. bulgaricus* и *S. thermophilus*.

Йогурты и становление кишечной микробиоты

Микроорганизмы, которые используются при производстве (сбраживании) йогуртов, наряду с теми микробами, которые добавляются в йогурты в качестве пробиотических штаммов, оказывают существенное влияние на формирование микробиоценоза человека, получающего этот продукт [37, 38]. Для идентификации микробов, внесенных с ферментированным продуктом, в последние годы применяются молекулярно-генетические методы [39, 40]. Установлено, что многие из этих микроорганизмов выживают при пассаже через желудочно-кишечный тракт. Так, штаммы *L. bulgaricus* и *S. thermophilus*, введенные в состав свежего йогурта или ферментированного этими микробами молока, обнаруживали в кишечном содержимом — в отличие от других молочнокислых бактерий [38]. При этом в большей степени при пассаже сохраняется культура *L. bulgaricus*, в меньшей — *S. thermophilus* [41]. Метагеномное секвенирование кишечной микробиоты взрослых пациентов с синдромом раздраженной кишки, в питании которых использовали ферментированный молочный продукт, содержащий, помимо заквасочных культур, еще и *Bifidobacterium animalis* (в сравнении с пациентами, получавшими ацидофильный молочный продукт), выявило благоприятное изменение состава микробиоты — увеличение доли индигенных микроорганизмов, продуцирующих бутират, и снижение доли условных патобионтов наряду со стиханием симптомов синдрома раздраженной кишки [42].

В свете концепции «первых 1000 дней» немаловажным представляется снижение риска развития патологических процессов у детей, опосредованное включением кисломолочных продуктов (в том числе йогурта) в диету беременных женщин и кормящих матерей. В проспективном когортном исследовании было установлено, что потребление йогурта в поздние сроки беременности (> 3 раз в неделю, > 50 г/сут) было связано с почти вдвое более низким риском развития экземы у младенцев в возрасте 3–6 мес в сравнении с группой детей, матери которых не употребляли йогурт [43]. Более того, у младенцев, матери которых употребляли йогурт, был отмечен более низкий риск рецидива экземы в течение первых 6 мес жизни [43]. В ретроспективном наблюдательном исследовании изучалась связь диеты беременных и кормящих женщин с течением у младенцев аллергического проктоколита, вызванного белками коровьего молока. Многофакторный анализ питания матерей показал, что с сокращением периода достижения пищевой толерантности у больных детей связаны такие факторы, как употребление матерью йогурта, сыра и оливкового масла [44].

Йогурты и риск инфекций

Индукция симбионтной микробиоты ребенка является необходимым условием профилактики инфекционных заболеваний — прежде всего кишечных инфек-

ций. Установлено, например, что кишечная микробиота, в которой доминируют бифидобактерии, способствует снижению выраженности воспалительных изменений в кишечном эпителии [45]. По данным многоцентрового когортного исследования, включавшего более 100 тыс. пациентов, частота гастроэнтерита (как правило, вирусной этиологии) у младенцев, употреблявших йогурт ≥ 7 и 3–6 раз в неделю, была ниже в сравнении с теми, кто получал этот продукт < 1 раза в неделю (скорректированное отношение шансов 0,78 [95% доверительный интервал 0,70–0,86] против 0,82 [0,76–0,89] соответственно) [46]. В рандомизированном контролируемом исследовании отмечена меньшая длительность болезни и положительная динамика веса при включении йогурта в рацион питания детей, госпитализированных по поводу диареи [47]. Связь потребления йогурта с частотой инфекционной диареи у младенцев в возрасте от 4 до 24 мес была изучена в систематическом обзоре [12]. Из включенных в обзор 10 исследований шесть было посвящено инфекционным диарейм, из них пять открытых рандомизированных клинических исследований и одно рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование, в которые были включены 572 ребенка. В пяти исследованиях был установлен положительный эффект йогурта в диетотерапии инфекционных диарей: пациентам требовалось меньше жидкости для пероральной регидратации, отмечено снижение длительности госпитализации. При этом эффект использования йогурта был сопоставим с эффективностью *Saccharomyces boulardii* [12]. Авторы обзора связывают терапевтический эффект йогурта с нормализацией состава кишечной микробиоты, а также со снижением содержания лактозы в кисломолочном продукте [12]. Вместе с тем противои инфекционный эффект йогуртов может быть обусловлен действием содержащихся в них биоактивных пептидов и пробиотиков [48]. Эти биологически активные субстраты могут оказывать прямое противовирусное, противовоспалительное, антитромботическое, антиоксидантное действие, ингибировать ангиотензинпревращающий фермент и проявлять иммуностимулирующую активность [48]. Важно отметить, что ингибирование активности ангиотензинпревращающего фермента происходит в результате его связывания с биоактивными пептидами, образующимися при ферментировании казеина, что ассоциировано с более низкой смертностью не только при коронавирусной инфекции [49], но и при тяжелых бактериальных инфекциях [50]. Перечисленные выше эффекты биоактивных пептидов и пробиотиков, возможно, предопределили (по крайней мере, частично) более низкие показатели заболеваемости и смертности в период пандемии COVID-19 в некоторых странах, где в рационе питания населения высока доля кисломолочных продуктов (прежде всего йогуртов), а также других ферментированных продуктов [51–53]. Йогурты успешно используются в диетотерапии пожилых пациентов с респираторными инфекциями [54].

Йогурты и аллергические заболевания

Механизмы снижения рисков реализации аллергической предрасположенности и развития аллергических заболеваний в результате питания с включением йогуртов остаются предметом исследований. Определена, в частности, роль пептидов, образующихся после переваривания йогурта, как возможных антигенов, необходимых для формирования пищевой толерантности [55]. Показано, что эти пептиды относительно полно усваиваются, но не полностью связывают IgE;

11 пептидов содержат только Т-клеточные, но не IgE-эпитопы, поэтому могут считаться индукторами иммунной толерантности при риске развития аллергии к белкам коровьего молока [55].

Введение йогурта в рацион детей первого года жизни ассоциировано и с более низким риском манифестации атопического дерматита [56]. Более того, показано, что включение йогурта в их рацион связано не только с более низкой вероятностью развития атопического дерматита, но и с пищевой сенсibilизацией в возрасте 5 лет [57]. При этом в отношении других аллергических заболеваний (бронхиальная астма, аллергический ринит) такой связи отмечено не было. Для детей второго года жизни установлена связь между употреблением йогурта и снижением риска манифестации пищевой аллергии [58].

Системные профилактические эффекты йогуртов

В ряде эпидемиологических исследований изучали профилактические эффекты ферментированных продуктов, в том числе йогуртов, в отношении различных соматических заболеваний. Так, относительно низкий риск метаболического синдрома (дислипидемия, высокое артериальное давление в сочетании с высокой концентрацией тощачковой глюкозы) отмечен у лиц пожилого возраста, придерживающихся средиземноморской диеты, включающей йогурты [59]. Кроме того, достаточное содержание кисломолочных продуктов, в том числе йогуртов, в рационе питания ассоциировано с относительно низким риском развития онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний [60, 61], а также сахарного диабета, избыточного веса и гипертонической болезни [62, 63].

Обнаружена связь между потреблением йогурта годовальными младенцами и характеристиками их сна в возрасте от 1 до 3 лет [64]. В частности, отмечена тенденция к увеличению продолжительности сна у трехлетних детей, если в годовалом возрасте в их рационе присутствовал йогурт. Следует также учитывать возможную связь регулярного приема йогуртов с нормализацией состояний сна и бодрствования у детей в контексте восстановления состава кишечной микробиоты и, как следствие, становления оси «кишечник – головной мозг» [65].

Йогурты как продукт прикорма

Отечественные рекомендации по введению прикорма здоровым детям первого года жизни всегда указывали на обязательное включение в рацион младенца творога как источника белка и минералов [35, 66]. При этом более ранние рекомендации допускали введение творога с 3–3,5 мес [66]. В настоящее время в связи с распространенностью аллергии к белкам коровьего молока введение творога рекомендовано с 8–9-месячного возраста (в эти же сроки рекомендовано введение цельного детского кефира/биокефира) [35]. Как известно, творог — это пастообразный кисломолочный продукт, при приготовлении которого используется закваска из молочнокислых микроорганизмов; пробиотические микробы в этом продукте содержатся не всегда [36]. Содержание витаминов и микроэлементов, включая витамин D, кальций и калий, в детском твороге и детских йогуртах существенно не различается [67]. Вместе с тем йогурт, в отличие от творога, как было отмечено выше, имеет больший профилактический потенциал в отношении кишечных инфекций [46]. Детские йогурты последнего поколения обогащаются пре- и пробиотиками, в числе таких — продукт «Йогурт питьевой» (АО «ПРОГРЕСС», Россия).

ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЕТСКИХ ЙОГУРТОВ В РОССИИ

Детский йогурт, производимый АО «ПРОГРЕСС», изготавливается из цельного коровьего молока путем заквашивания обычной для йогуртов закваской (*L. bulgaricus* и *S. thermophilus*). Йогурт относится к пробиотическим продуктам, поскольку обогащен пробиотической культурой *Bifidobacterium lactis* BB-12 в сочетании с пребиотиком инулином [13]. Указанный пробиотический штамм бифидобактерий препятствует бактериальной инвазии при кишечных инфекциях за счет адгезии BB-12 к кишечному эпителию и усиления таким образом барьерной функции кишечника [13]. Именно штамм BB-12 способен подавлять рост таких бактериальных патогенов, как бактероиды, клостридии (в том числе *Clostridium difficile*), шигеллы и сальмонеллы, — эта способность обусловлена продукцией лактата и ацетата, а также свойством пробиотика деконъюгировать желчные кислоты [68]. Также установлено, что ротавирусная инфекция не снижает способность штамма BB-12 к адгезии, чем обоснованы показания к применению данного пробиотика в терапии этой кишечной инфекции [68].

Важной представляется способность пробиотического штамма BB-12 минимизировать негативное воздействие антибактериальной терапии и/или антибиотиков, загрязняющих продукты питания, на нормальную микробиоту кишечника, а также повышать активность иммунокомпетентных клеток, что особенно важно при антибиотик-ассоциированных диареях [69]. Влияние пробиотических штаммов, в том числе BB-12, на иммунную систему обусловлено индукцией созревания дендритных клеток, а также продукции интерлейкина 12, фактора некроза опухоли альфа, интерферона гамма [69]. С этим связывают уменьшение почти на треть частоты респираторных инфекций у младенцев, получавших адаптированную смесь с BB-12, по сравнению с детьми, кормление которых проводили без использования этой добавки [69, 70].

Важно отметить, что микробы, применяемые для заквашивания йогурта (*L. bulgaricus* и *S. thermophilus*), а также пробиотик BB-12 выделяют биологически активные вещества, относимые в последние годы к «психобиотикам» (гамма-аминомасляная кислота, серотонин и другие нейротрансмиттеры), определяющим функционирование оси «кишечник – головной мозг» [65, 71, 72].

Помимо пробиотика BB-12, йогурт содержит пребиотик инулин, что усиливает саногенетический эффект пробиотика, поэтому данная комбинация обозначается как «синбиотик» [68]. Бифидобактерии наряду с лактобациллами утилизируют инулин с образованием молочной кислоты и короткоцепочечных жирных кислот — метаболитов, поддерживающих адекватный состав кишечной микробиоты [73]. Помимо этого, синбиотический комплекс обеспечивает поддержание гомеостаза слизистой оболочки кишечника и регенерации энтероцитов, способствует сбалансированной продукции цитокинов, уменьшает лейкоцитарную инфильтрацию слизистой оболочки кишечника [74].

Все вышеперечисленные свойства йогурта, содержащего пре- и пробиотик (синбиотик), послужили основанием для апробации его в качестве лечебного питания у детей с различной патологией. Так, в отечественном исследовании детям в возрасте от 8 до 18 мес, выписанным из стационара после осложненного течения острой респираторной инфекции и получавшим антибиотики, было рекомендовано употребление йогурта [75]. Через 3 мес такой диетотерапии у младенцев зафиксировано увеличение концентрации sIgA в слюне и лизоцима

в кале, что сопровождалось нормализацией кишечной микробиоты (рост индигенных микроорганизмов, снижение количества условно-патогенных микробов, в том числе клебсиелл и гемолизирующей кишечной палочки), в отличие от детей, не получавших йогурт.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Йогурты, обогащенные пробиотиками и предназначенные для использования в питании детей первого года жизни, могут быть расценены как полезные блюда прикорма. Йогурты способствуют становлению кишечной микробиоты младенца — как здорового, так и с нарушениями пищеварения, в первую очередь при инфекционных заболеваниях и высоком риске развития аллергических болезней. Профилактические и лечебные свойства йогуртов в настоящее время широко используются в диетологии детского возраста. Вместе с тем остается актуальным изучение эффективности детских йогуртов при функциональных нарушениях пищеварения у детей младенческого возраста, а также при ведении пациентов этой возрастной группы с разнообразной хронической патологией, связанной с нарушениями состава кишечной микробиоты.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

И.А. Беляева — чтение лекций для компаний АО «ПРОГРЕСС», «Акрихин», «Bayer», «АстраЗенека».

Т.В. Турти — чтение лекций для компаний АО «ПРОГРЕСС», «Акрихин».

Е.П. Бомбардинова подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Irina A. Belyayeva — lecturing for pharmaceutical companies Progress, Akrikhin, Bayer, AstraZeneca.

Tatyana V. Turti — lecturing for pharmaceutical companies Progress, Akrikhin.

Elena P. Bombardirova confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

И.А. Беляева

<https://orcid.org/0000-0002-8717-2539>

Е.П. Бомбардинова

<https://orcid.org/0000-0002-6677-2914>

Т.В. Турти

<https://orcid.org/0000-0002-4955-0121>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med*. 2008;359(1):61–73. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra0708473>
- Beltrán-Sánchez H, Palloni A, Huangfu Y, McEniry M. Population-level impact of adverse early life conditions on adult healthy life expectancy in low- and middle-income countries. *Popul Stud (Camb)*. 2022;76(1):19–36. doi: <https://doi.org/10.1080/00324728.2021.1933149>
- Dogra SK, Kwong Chung C, Wang D, et al. Nurturing the Early Life Gut Microbiome and Immune Maturation for Long Term Health. *Microorganisms*. 2021;9(10):2110. doi: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9102110>
- Horta BL, de Lima NP. Breastfeeding and Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Diab Rep*. 2019;19(1):1. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1121-x>
- Horta BL, Rollins N, Dias MS, et al. Systematic review and meta-analysis of breastfeeding and later overweight or obesity expands on previous study for World Health Organization. *Acta Paediatr*. 2023;112(1):34–41. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.16460>
- Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Breastfeeding and intelligence: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015;104(467):14–19. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.13139>
- Martin CR, Ling P-R, Blackburn GL. Review of Infant Feeding: Key Features of Breast Milk and Infant Formula. *Nutrients*. 2016;8(5):279. doi: <https://doi.org/10.3390/nu8050279>
- Almeida CC, Mendonça Pereira BF, Leandro KC, et al. Bioactive Compounds in Infant Formula and Their Effects on Infant Nutrition and Health: A Systematic Literature Review. *Int J Food Sci*. 2021;2021:8850080. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/8850080>
- Salminen S, Stahl B, Vinderola G, Szajewska H. Infant Formula Supplemented with Biotics: Current Knowledge and Future Perspectives. *Nutrients*. 2020;12(7):1952. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12071952>
- Davis EC, Dinsmoor AM, Wang M, Donovan SM. Microbiome Composition in Pediatric Populations from Birth to Adolescence: Impact of Diet and Prebiotic and Probiotic Interventions. *Dig Dis Sci*. 2020;65(3):706–722. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06092-x>
- Kapourchali FR, Cresci GAM. Early-Life Gut Microbiome-The Importance of Maternal and Infant Factors in Its Establishment. *Nutr Clin Pract*. 2020;35(3):386–405. doi: <https://doi.org/10.1002/ncp.10490>
- Donovan SM, Rao G. Health benefits of yogurt among infants and toddlers aged 4 to 24 months: a systematic review. *Nutr Rev*. 2019;77(7):478–486. doi: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz009>
- Хавкин А.И., Ковтун Т.А., Макаркин Д.В., Федотова О.Б. Кисломолочные продукты и здоровье ребенка // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2020. — Т. 65. — № 6. — С. 155–165. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-6-155-165> [Khavkin AI, Kovtun TA, Makarkin DV, Fedotova OB. Fermented Milk Products and Child Health. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(6):155–165. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-6-155-165>]
- Aryana KJ, Olson DW. A 100-Year Review: Yogurt and other cultured dairy products. *J Dairy Sci*. 2017;100(12):9987–10013. doi: <https://doi.org/10.3168/jds.2017-12981>
- Rosa DD, Dias MMS, Grześkowiak ŁM, et al. Milk kefir: nutritional, microbiological and health benefits. *Nutr Res Rev*. 2017;30(1):82–96. doi: <https://doi.org/10.1017/S0954422416000275>
- Lopitz-Otsoa F, Rementeria A, Elguezabal N, Garaizar J. Kefir: a symbiotic yeasts-bacteria community with alleged healthy capabilities. *Rev Iberoam Micol*. 2006;23(2):67–74. doi: [https://doi.org/10.1016/s1130-1406\(06\)70016-x](https://doi.org/10.1016/s1130-1406(06)70016-x)
- Golowczyc MA, Gugliada MJ, Hollmann A, et al. Characterization of homofermentative lactobacilli isolated from kefir grains: potential use as probiotic. *J Dairy Res*. 2008;75(2):211–217. doi: <https://doi.org/10.1017/S0022029908003117>
- Otles S, Cagindi O. Kefir: a probiotic dairy composition, nutritional and therapeutic aspects. *Pakistan J Nutr*. 2003;2(2):54–59. doi: <https://doi.org/10.3923/pjn.2003.54.59>
- Silva KR, Rodrigues SA, Filho LX, Lima AS. Antimicrobial activity of broth fermented with kefir grains. *Appl Biochem Biotechnol*. 2009;152(2):316–325. doi: <https://doi.org/10.1007/s12010-008-8303-3>
- Hertzler SR, Clancy SM. Kefir improves lactose digestion and tolerance in adults with lactose maldigestion. *J Am Diet Assoc*. 2003;103(5):582–587. doi: <https://doi.org/10.1053/jada.2003.50111>

21. Ferreira C. Quefir como alimento funcional. In: *Alimentos Funcionais — Componentes Bioativos e Efeitos Fisiológicos (Quefir as a functional food. In Functional Foods — Bioactive Components and Physiological Effects)*. Costa NMB, Rosa CO, eds. Rio de Janeiro: Editora Rubio; 2010. pp. 111–122.
22. Pogačić T, Šinko S, Zamberlin Š, et al. Microbiota of kefir grains. *Mljekarstvo / Dairy*. 2013;63(1): 3–14.
23. Leite AM, Mayo B, Rachid CT, et al. Assessment of the microbial diversity of Brazilian kefir grains by PCR-DGGE and pyrosequencing analysis. *Food Microbiol*. 2012;31(2):215–221. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fm.2012.03.011>
24. Wang SY, Chen HC, Liu JR, et al. Identification of yeasts and evaluation of their distribution in Taiwanese Kefir and Villi starters. *J Dairy Sci*. 2008;91(10):3798–3805. doi: <https://doi.org/10.3168/jds.2007-0468>
25. Liu JR, Wang SY, Lin YY, Lin CW. Antitumor activity of milk kefir and soy milk kefir in tumor-bearing mice. *Nutr Cancer*. 2002;44(2): 183–187. doi: https://doi.org/10.1207/S15327914NC4402_10
26. Ismaiel AA, Ghaly MF, El-Naggar AK. Milk kefir: ultrastructure, antimicrobial activity and efficacy on aflatoxin B1 production by *Aspergillus flavus*. *Curr Microbiol*. 2011;62(5):1602–1609. doi: <https://doi.org/10.1007/s00284-011-9901-9>
27. Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Семёнова Н.Н. и др. Сквашенные молочные продукты в питании детей раннего возраста в Российской Федерации: прошлое и настоящее // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 6. — С. 556–561. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i6.1651> [Borovik TE, Ladodo KS, Semenova NN, et al. Fermented Dairy Products in the Nutrition of Infants in the Russian Federation: Past and Present. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016;15(6):556–561. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i6.1651>]
28. Хавкин А.И., Васиа М.Н., Завьялова А.Н., Новикова В.П. Переваривание белков, казоморфины и кисломолочные продукты // *Вопросы практической педиатрии*. — 2021. — Т. 16. — № 5. — С. 125–132. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-5-125-132> [Khavkin AI, Vasia MN, Zavyalova AN, Novikova VP. Protein digestion, casomorphins, and fermented dairy products. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2021;16(5):125–132. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-5-125-132>]
29. Boutrou R, Gaudichon C, Dupont D, et al. Sequential release of milk protein-derived bioactive peptides in the jejunum in healthy humans. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(6):1314–1323. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.055202>
30. Choi J, Sabikhi L, Hassan A, Anand S. Bioactive peptides in dairy products. *Int J Dairy Technol*. 2012;65(1):1–12. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0307.2011.00725.x>
31. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(2):203–209.
32. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci*. 2013;36(5): 305–312. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.01.005>
33. Raies Ul Haq M, Kapila R, Shandilya UK, Kapila S. Impact of Milk Derived β -Casomorphins on Physiological Functions and Trends in Research: A Review. *Int J Food Prop*. 2014;17(8):1726–1741. doi: <https://doi.org/10.1080/10942912.2012.712077>
34. De Noni I, Stefano C. Occurrence of β -casomorphins 5 and 7 in commercial dairy products and in their digests following in vitro simulated gastro-intestinal digestion. *Food Chem*. 2010;119(2): 560–566. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.06.058>
35. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации. — М.: НМИЦ здоровья детей; 2019. — 112 с. [Programma optimizatsii vskarmlivaniya detei pervogo goda zhizni v Rossiiskoi Federatsii]. Guidelines. Moscow: National Medical Research Center for Children's Health; 2019. 112 p. (In Russ.)]
36. TP TC 033/2013. Технический регламент Таможенного союза «О безопасности молока и молочной продукции» (с изменениями на 15 июля 2022 г.). [TR TS 033/2013. Technical Regulations of the Customs Union “O bezopasnosti moloka i molochnoi produktsii” (as amended on July 15, 2022). (In Russ.)]
37. Marco ML, Heeney D, Binda S, et al. Health benefits of fermented foods: microbiota and beyond. *Curr Opin Biotechnol*. 2017;44: 94–102. doi: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2016.11.010>
38. Kok CR, Hutkins R. Yogurt and other fermented foods as sources of health-promoting bacteria. *Nutr Rev*. 2018;76(Suppl 1):4–15. doi: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy056>
39. Ercolini D. Exciting strain-level resolution studies of the food microbiome. *Microb Biotechnol*. 2017;10(1):54–56. doi: <https://doi.org/10.1111/1751-7915.12593>
40. Macori G, Cotter PD. Novel insights into the microbiology of fermented dairy foods. *Curr Opin Biotechnol*. 2018;49:172–178. doi: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2017.09.002>
41. Elli M, Callegari ML, Ferrari S, et al. Survival of yogurt bacteria in the human gut. *Appl Environ Microbiol*. 2006;72(7):5113–5117. doi: <https://doi.org/10.1128/AEM.02950-05>
42. Veiga P, Pons N, Agrawal A, et al. Changes of the human gut microbiome induced by a fermented milk product. *Sci Rep*. 2014;4:6328. doi: <https://doi.org/10.1038/srep06328>
43. Tan T, Xiao D, Li Q, et al. Maternal yogurt consumption during pregnancy and infantile eczema: a prospective cohort study. *Food Funct*. 2023;14(4):1929–1936. doi: <https://doi.org/10.1039/d2fo02064e>
44. Feketea G, Lakoumentas J, Konstantinou GN, et al. Dietary Factors May Delay Tolerance Acquisition in Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis. *Nutrients*. 2023;15(2):425. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15020425>
45. Ehrlich AM, Pacheco AR, Henrick BM, et al. Indole-3-lactic acid associated with *Bifidobacterium*-dominated microbiota significantly decreases inflammation in intestinal epithelial cells. *BMC Microbiol*. 2020;20(1):357. doi: <https://doi.org/10.1186/s12866-020-02023-y>
46. Nakamura M, Hamazaki K, Matsumura K, et al. Infant dietary intake of yogurt and cheese and gastroenteritis at 1 year of age: The Japan Environment and Children's Study. *PLoS One*. 2019;14(10):e0223495. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223495>
47. Pashapour N, lou SG. Evaluation of yogurt effect on acute diarrhea in 6–24-month-old hospitalized infants. *Turk J Pediatr*. 2006;48(2):115–118.
48. Gouda AS, Adbelruhman FG, Sabbah Alenezi H, Mégarbane B. Theoretical benefits of yogurt-derived bioactive peptides and probiotics in COVID-19 patients — A narrative review and hypotheses. *Saudi J Biol Sci*. 2021;28(10):5897–5905. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.06.046>
49. Ghosal S, Mukherjee JJ, Sinha B, Gangopadhyay KK. The effect of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on death and severity of disease in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *MedRxiv Preprint*. 2020;1–26. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076661>
50. Hsu W-T, Galm BP, Schrank G, et al. Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors on Short-Term Mortality After Sepsis. *Hypertension*. 2020;75(2):483–491. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13197>
51. Bousquet J, Anto JM, Iaccarino G, et al. Is diet partly responsible for differences in COVID-19 death rates between and within countries? *Clin Transl Allergy*. 2020;10(1):16. doi: <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00323-0>
52. Fonseca S, Rivas I, Romaguera D, et al. Association between consumption of fermented vegetables and COVID-19 mortality at a country level in Europe. *MedRxiv Preprint*. 2020;1–17. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.06.20147025>
53. Mohseni H, Amini S, Abiri B, et al. Are history of dietary intake and food habits of patients with clinical symptoms of COVID 19 different from healthy controls? A case-control study. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;42:280–285. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.01.02>
54. Pu F, Guo Y, Li M, et al. Yogurt supplemented with probiotics can protect the healthy elderly from respiratory infections: A randomized controlled open-label trial. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1223–1231. doi: <https://doi.org/10.2147/CIA.S141518>
55. Huang M, Tan H, Xiong Z, et al. Allergenicity evaluation of peptides from milk and yogurt after gastrointestinal digestion based on epitopes. *Food Funct*. 2022;13(20):10769–10789. doi: <https://doi.org/10.1039/d2fo02188a>
56. Roduit C, Frei R, Loss G, et al. Development of atopic dermatitis according to age of onset and association with early-life exposures. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(1):130–136.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.02.043>

57. Shoda T, Futamura M, Yang L, et al. Yogurt consumption in infancy is inversely associated with atopic dermatitis and food sensitization at 5 years of age: a hospital-based birth cohort study. *J Dermatol Sci*. 2017;86(2):90–96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2017.01.006>
58. Stampfli M, Frei R, Divaret-Chauveau A, et al. Inverse associations between food diversity in the second year of life and allergic diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;128(1):39–45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.10.005>
59. Babio N, Becerra-Tomas N, Martinez-Gonzalez MA, et al. Consumption of yogurt, low-fat milk, and other low-fat dairy products is associated with lower risk of metabolic syndrome incidence in an elderly Mediterranean population. *J Nutr*. 2015;145(10):2308–2316. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.115.214593>
60. Larsson SC, Andersson S, Johansson JE, et al. Cultured milk, yogurt, and dairy intake in relation to bladder cancer risk in a prospective study of Swedish women and men. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(4):1083–1087. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.4.1083>
61. Sonestedt E, Wirfält E, Wallström P, et al. Dairy products and its association with incidence of cardiovascular disease: the Malmö Diet and Cancer Cohort. *Eur J Epidemiol*. 2011;26(8):609–618. doi: <https://doi.org/10.1007/s10654-011-9589-y>
62. Sluijs I, Forouhi NG, Beulens JW, et al. The amount and type of dairy product intake and incident type 2 diabetes: results from the EPIC-InterAct Study. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(2):382–390. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.021907>
63. Panahi S, Doyon CY, Després J, et al. Yogurt consumption, body composition, and metabolic health in the Québec Family Study. *Eur J Nutr*. 2018;57(4):1591–1603. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1444-9>
64. Inoue M, Matsumura K, Sugimori N, et al. Dietary intake of yogurt and cheese in children at age 1 year and sleep duration at age 1 and 3 years: the Japan Environment and Children's Study. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):624. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03633-3>
65. Vera-Santander VE, Hernández-Figueroa RH, Jiménez-Munguía MT, et al. Health Benefits of Consuming Foods with Bacterial Probiotics, Postbiotics, and Their Metabolites: A Review. *Molecules*. 2023;28(3):1230. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules28031230>
66. *Справочник педиатра* / под ред. М.Я. Студеникина. — Ташкент: Медицина; 1981. — С. 33–37. [*Spravochnik pediatria*. Studenikina MYa, ed. Tashkent: Meditsina; 1981. pp. 33–37. (In Russ.)]
67. *Продукты питания для детей раннего возраста: каталог / Союз педиатров России; ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России; под ред. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо, В.А. Скворцовой.* — М.: ПедиатрЪ; 2017. — С. 202–213. [*Produkty pitaniya dlya detei rannego vozrasta*: Catalog. Union of Pediatricians of Russia; Federal State Autonomous Institution “Scientific Center for Children’s Health” of the Ministry of Health of Russia; Borovik TE, Ladodo KS, Skvortsova VA. Moscow: Pediatr; 2017. pp. 202–213. (In Russ.)]
68. Хавкин А.И., Ковтун Т.А., Макаркин Д.В., Федотова О.Б. Кисломолочные пробиотические продукты — пища или лекарство? // *Вопросы детской диетологии.* — 2021. — Т. 19. — № 3. — С. 58–68. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-3-58-68> [Khavkin AI, Kovtun TA, Makarkin DV, Fedotova OB. Probiotic fermented dairy products — food or medication? *Pediatric Nutrition*. 2021;19(3):58–68. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-3-58-68>]
69. Taipale T, Pienihakkinen K, Isolauri E, et al. Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 in reducing the risk of infections in infancy. *Br J Nutr*. 2011;105(3):409–416. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114510003685>
70. Rautava S, Salminen S, Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy — a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr*. 2009;101(11):1722–1726. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114508116282>
71. Cox LM, Weiner HL. Microbiota Signaling Pathways That Influence Neurologic Disease. *Neurotherapeutics*. 2018;15(1):135–145. doi: <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0598-8>
72. Zielińska D, Karbowski M, Brzezicka A. The Role of Psychobiotics to Ensure Mental Health during the COVID-19 Pandemic — A Current State of Knowledge. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(17):11022. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph191711022>
73. Walker AW, Ince J, Duncan SH, et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J*. 2010;5(2):220–230. doi: <https://doi.org/10.1038/ismej.2010.118>
74. Sivaprakasam S, Prasad PD, Singh N. Benefits of short-chain fatty acids and their receptors in inflammation and carcinogenesis. *Pharmacol Ther*. 2016;164:144–151. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.04.007>
75. Хавкин А.И., Федотова О.Б., Волынец Г.В. и др. Результаты проспективного сравнительного открытого рандомизированного исследования по изучению эффективности йогурта, обогащенного пребиотиками и пробиотиками, у детей раннего возраста, перенесших острую респираторную инфекцию // *Вопросы детской диетологии.* — 2019. — Т. 17. — № 1. — С. 29–37. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-1-29-37> [Khavkin AI, Fedotova OB, Volynets GV, et al. The results of a prospective comparative openlabel randomised study of the effectiveness of a probiotic- and prebiotic-fortified yogurt in small children after an acute respiratory infection. *Pediatric Nutrition*. 2019;17(1):29–37. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-1-29-37>]

О.С. Куприянова, Г.А. Каркашадзе, Н.В. Журкова, Л.С. Намазова-Баранова, А.М. Мамедъяров

НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

Психоневрологические нарушения у детей с врожденной аниридией и PAX6-ассоциированными синдромами

Контактная информация:

Куприянова Ольга Сергеевна, врач-невролог, младший научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1, тел.: +7 (495) 356-03-31, e-mail: makarenok-kuprik@yandex.ru

Статья поступила: 01.06.2023, принята к печати: 11.08.2023

Врожденная аниридия проявляется полным или частичным отсутствием радужной оболочки глаза. Доказана связь заболевания с геном PAX6, изменения структуры которого приводят к внутриутробной патологии формирования органа зрения и нарушению функции белков мастер-регуляторов органогенеза, влияющих на дифференцировку клеток разного происхождения, в том числе и клеток центральной нервной системы. Указанные нарушения способствуют развитию PAX6-ассоциированных синдромов с различными пороками развития головного мозга, неврологическими нарушениями и другой системной патологией (патология щитовидной железы, опухоль Вильмса, нарушения толерантности к глюкозе). Изолированная врожденная аниридия также сопровождается психоневрологическими нарушениями, что связано с нарушениями в структуре головного мозга в процессе эмбриогенеза и воздействием на ребенка внешних стрессовых факторов (частые диспансерные наблюдения, оперативные вмешательства). Патогенез психоневрологических нарушений и генетических механизмов развития врожденной аниридии остается недостаточно изученным. В этой связи актуальным является обзор новой информации в контексте ранее полученных сведений с целью получения более полных представлений о клинической картине заболевания и совершенствования тактики ведения детей с врожденной аниридией.

Ключевые слова: врожденная аниридия, психоневрологические нарушения, аниридийный синдром, ген PAX6, WAGR-синдром, радужная оболочка

Для цитирования: Куприянова О.С., Каркашадзе Г.А., Журкова Н.В., Намазова-Баранова Л.С., Мамедъяров А.М. Психоневрологические нарушения у детей с врожденной аниридией и PAX6-ассоциированными синдромами. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(4):305–310. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i4.2611>

ВВЕДЕНИЕ

Врожденная аниридия (греч. an — без, iridia — радужка) — редкое наследственное заболевание с частичным или полным отсутствием радужной оболочки, что в большинстве случаев сочетается с различными нарушениями строения переднего и заднего отрезков глаза.

Клиническая картина врожденной аниридии манифестирует с рождения или в первую декаду жизни ребенка [1]. Проявляется выраженным снижением остроты зрения, плохо поддающимся коррекции [1], светобоязнью [2, 3], горизонтальным нистагмом и косоглазием [2, 3]. Высокий риск развития катаракты, глаукомы, аниридийной кера-

Olga S. Kupriyanova, George A. Karkashadze, Natalia V. Zhurkova, Leila S. Namova-Baranova, Ayaz M. Mamedyarov

Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

Psychoneurological Disorders in Children with Congenital Aniridia and PAX6-Associated Syndromes

Congenital aniridia manifests with total or partial absence of the iris. The association of the disease with the PAX6 gene has been proven. Changes in the PAX6 structure lead to intrauterine pathology, visual organ malformation, malformation of master regulator proteins of organogenesis affecting various cells' differentiation (central nervous system cells included). Such disorders result into the development of PAX6-associated syndromes with various brain malformations, neurological disorders, and systemic pathology (thyroid pathology, Wilms tumor, glucose intolerance). Isolated congenital aniridia is also accompanied by psychoneurological disorders. It can be associated with brain structures' disorders during embryogenesis and with impact of external stress factors on the child (frequent medical checkup, surgical treatments). The psychoneurological disorders' pathogenesis as well as congenital aniridia's genetic mechanisms remain unclear. Thus, it is crucial to review new relevant data within the context of previously obtained information to gather full picture of the clinical signs of the disease and to improve the management of children with congenital aniridia.

Keywords: congenital aniridia, psychoneurological disorders, aniridia syndrome, PAX6 gene, WAGR syndrome, iris

For citation: Kupriyanova Olga S., Karkashadze George A., Zhurkova Natalia V., Namova-Baranova Leila S., Mamedyarov Ayaz M. Psychoneurological Disorders in Children with Congenital Aniridia and PAX6-Associated Syndromes. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(4):305–310. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i4.2611>

топации [3]. Небольшие помутнения хрусталика, приводящие к снижению остроты зрения и развитию светобоязни, могут быть обнаружены уже в младенческом возрасте [2]. Повышение внутриглазного давления при глаукоме приводит к растяжению глазного яблока, оптической нейропатии, отеку роговицы и миопии [3]. Однако в настоящий момент имеются различные наблюдения о системном характере заболевания, и аниридию все чаще рассматривают в структуре *PAX6*-ассоциированных синдромов [1]. В описаниях клинических случаев врожденной аниридии можно встретить указания на наличие у детей таких психоневрологических проявлений, как нарушения восприятия звуков и обработки слуховой информации [4], когнитивные и двигательные нарушения [4, 5], нарушения сна [6].

Психоневрологическая патология, а именно этиология, патогенез, клинические проявления при врожденной аниридии, а также тактика ведения больных с этой патологией остаются малоизученными и описаны преимущественно в немногочисленных клинических примерах [4, 5, 7]. Однако требуются регулярное диспансерное наблюдение, комплексная медицинская реабилитация органа зрения, коррекция сопутствующей системной патологии (контроль эндокринной, костной, пищеварительной систем) [2, 3, 8]. Основываясь на собственном опыте, мы считаем, что также необходимо наблюдать за развитием нервной системы у детей с врожденной аниридией и отслеживать появление признаков психоневрологических нарушений, так как этому уделяется очень мало внимания, и даже в имеющихся клинических рекомендациях они имеют низкую доказательную базу.

ВРОЖДЕННАЯ АНИРИДИЯ И *PAX6*-АССОЦИИРОВАННЫЕ СИНДРОМЫ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, ФЕНОТИП

Распространенность врожденной аниридии, по разным данным, варьирует от 1 на 40 тыс. до 1 на 100 тыс. живых новорожденных, одинаково среди мужского и женского населения [2, 3, 8]. Врожденная аниридия относится к редким синдромам и обусловлена присутствием патогенных вариантов в гене *PAX6*, картированном на коротком плече 11-й хромосомы в локусе *11p13* [9, 10]. У пациентов с атипичным фенотипом описаны патогенные варианты генов *FOXC1*, *PITX2*, *CYP1B1*, *FOXD3* и *TRIM44*, ассоциированные с развитием дисгенезии переднего сегмента глаза [6, 10]. При этом патогенные варианты генов *FOXC1*, *PITX2*, *CYP1B1* и *FOXD3* приводят как к частичному, так и к полному отсутствию радужной оболочки глаза, тогда как патогенные варианты гена *TRIM44* — к тотальной аниридии (полному отсутствию радужной оболочки) [3]. Патологические изменения в гене *ITPR1* ответственны за развитие синдрома Гиллеспи — аниридии в сочетании с птозом, особенностями психоречевого развития и мозжечковой атаксией [11].

Одной из наиболее частых синдромальных форм врожденной аниридии (до 30% всех случаев болезни [11]) является WAGR-синдром (W — Wilms tumor (опухоль Вильмса), A — Aniridia (аниридия), G — Genitourinary problems (мочеполовые аномалии), R — mental Retardation (задержка психического развития)). Заболевание (OMIM #194072) вызвано делециями разной протяженности в хромосомной области *11p13*, включающими ген *PAX6* (с развитием пороков развития органа зрения), ген *WT1* (опухоль Вильмса), ген *BDNF* (снижение интеллекта различной степени выраженности, нарушения чувствительности к боли) [9, 11]. Распространенность WAGR-синдрома, по разным данным, варьирует от 1 на 500 тыс. до 1 на 1 млн живорожденных [8, 9]. Классическая картина синдрома WAGR

складывается из нарушений функции органа зрения, склонности к образованию опухоли Вильмса, различных психоневрологических нарушений, в том числе с формированием у ребенка интеллектуальной недостаточности, нарушений слуха и процесса обработки слуховой информации в головном мозге [12]. Подтипом синдрома WAGR является синдром AGR, характеризующийся клинической триадой: аниридия, изменения наружных половых органов промежуточного типа, умственная отсталость [12]. Он также обусловлен делециями короткого плеча 11-й хромосомы [12]. Синдром WAGRO (WAGR + Obesity syndrome; OMIM #612469) — еще один подтип синдрома WAGR, вызванный протяженной делецией в хромосомной области *11p12–11p14* и отличающийся от синдрома WAGR наличием ожирения [12].

В 2–5% случаев врожденная аниридия выявляется при других моногенных синдромах и хромосомных заболеваниях [3, 12]: синдроме Гиллеспи (OMIM #206700), синдроме Аксенфельда – Ригера, тип 1 и 3 (OMIM #180500, #602482), синдроме аниридии с гипоплазией или аплазией надколенника (OMIM #106220), синдроме аниридии с микрокорнеа и спонтанной резорбцией катаракты (OMIM #106230), скелетной дисплазии с хрупкими костями (OMIM #602361), врожденном кератите (OMIM #148190), синдроме локальной гипоплазии кожи (OMIM #02361), синдроме задержки роста в сочетании с задержкой психомоторного развития и различными аномалиями глаз (OMIM #156190), синдроме множественных экзостозов, тип 2 (OMIM #133701), синдроме мезодермальной дисплазии радужки (OMIM #107250), синдроме Потоцкого – Шаффара (OMIM #601224), синдроме изолированной микрофтальмии с колобомой, тип 7 (OMIM #614697), синдроме Дениса – Драша (OMIM #194080), синдроме кошачьего глаза (OMIM #115470) [3, 9, 12].

ПАТОГЕНЕЗ ВРОЖДЕННОЙ АНИРИДИИ

Как уже отмечалось ранее, врожденная аниридия в большинстве случаев обусловлена нуклеотидными заменами в гене *PAX6* [12, 13], представителе класса генов, кодирующих белки-регуляторы эмбрионального развития [3, 9]. Экспрессия гена *PAX6* на начальных этапах развития эмбриона связана с формированием зрительного стебелька, зрительного пузырька и поверхностной эктодермы [10]. Ген играет одну из ключевых ролей в поддержании мультипотентного состояния некоторых видов прогениторных клеток (клеток-предшественников) и их дифференцировке с образованием клеток радужки и цилиарного тела, пигментного эпителия, нейрональных клеток сетчатки, клеток средней оболочки глаза, пигментного слоя эпителия, а также коры головного мозга, мозжечка, эпифиза, мозолистого тела и части подкорковых структур (ретикулярная формация, гиппокамп) [3, 9, 10]. Кроме того, ген *PAX6* регулирует экспрессию ряда генов, функционирующих в клетках различного происхождения, например в головном мозге, тканях глаза и поджелудочной железе [10, 11]. Следовательно, нарушение транскрипции этого гена приводит к поражению соответствующих тканей и органов (изолированному или сочетанному) [11].

Большинство изменений в структуре гена *PAX6* (около 65%) приводят к полной потере функции поврежденной копии гена (гаплонедостаточности) [10] и развитию фенотипически варибельной клинической картины врожденной аниридии [10]. Помимо гаплонедостаточности, патогенный вариант гена *PAX6* может приводить к патологической активности (например, токсичности) белка *PAX6* [10]. Активация транскрипции гена *PAX6*, участвующего также и в глутаматергической дифференцировке

клеток [14], может нарушить равновесие между активностью нейронов возбуждения и торможения в глутамат-ГАМК-ергической системе [14, 15], однако полный механизм нарушения равновесия между нейронами в данном случае полностью еще не изучен. Описаны случаи хромосомных перестроек, таких как делеции, транслокации и инверсии, которые могут привести к изолированной врожденной аниридии (несиндромальная форма аниридии), проявляющейся глазными осложнениями [3, 11]. Кроме того, описаны единичные случаи патогенных вариантов гена *PAX6* в компаунд-гетерозиготном состоянии [16]. Гомозиготные или компаунд-гетерозиготные патогенные варианты гена *PAX6* летальны, что указывает на важность этого гена в процессе эмбриогенеза [10].

Тип наследования врожденной аниридии — аутомно-доминантный [12]. Заболевание характеризуется полной пенетрантностью и варьирующей экспрессивностью [9]. В 30–70% случаев возможно возникновение патогенного варианта гена *de novo* [13], в остальных случаях заболевание носит семейный характер [3, 9].

УЧАСТИЕ ГЕНА *PAX6* В ФОРМИРОВАНИИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ПРОЦЕССЕ ЭМБРИОГЕНЕЗА

Снижение основной функции гена *PAX6* в конечном мозге во время его экспрессии в период эмбриогенеза [10] приводит к дефициту клеток радиальной глии, их неправильной дифференцировке, нарушению взаимодействия между нейронами и астроцитами, что также влияет на формирование эксайтотоксичности (англ. excitotoxicity — механизм гибели нейронов в результате увеличения высвобождения возбуждающих нейротрансмиттеров глутамата и аспартата), и нарушенному развитию синапсов, образованных астроцитами [10, 11].

С помощью нейровизуализационных методов, например магнитно-резонансной томографии (МРТ), у больных с врожденной аниридией, обусловленной патогенными вариантами в гене *PAX6*, могут быть обнаружены следующие структурные аномалии головного мозга: гипоплазия передней комиссуры, передней поясной коры, изменения серого вещества мозжечка, височной и затылочной долей головного мозга, обонятельной луковицы, мозолистого тела, эпифиза, односторонняя полимикрогирия [17] или уменьшение толщины коры головного мозга [17], гипоплазия хиазмы зрительного нерва, передней и задней спайки, а также аплазия или гипоплазия шишковидной железы [18]. У пациентов с изолированной врожденной аниридией чаще обнаруживают гипоплазию мозолистого тела, эпифиза, гипофиза и передней комиссуры, общую незрелость коры [17, 18]. При WAGR-синдроме у части пациентов были обнаружены полная агенезия мозолистого тела и отсутствие прозрачной перегородки, аномалии развития коры головного мозга [19, 20], при синдроме Гиллеспи — признаки гипотрофии полушарий головного мозга или червя мозжечка [21].

Помимо структурных нарушений головного мозга, для пациентов с изолированной врожденной аниридией (по данным МРТ головного мозга) характерны специфические признаки возрастной нейродегенерации (атрофия коры, обычно лобной, теменной и затылочной долей, и серого вещества) [20], напоминающие нейродегенеративный процесс [20, 22]. Исследование на лабораторных мышах показало, что с возрастом значительно снижается связывание гена *PAX6* с регуляторными элементами других генов, отвечающих за регуляцию выживания нейронов (*BDNF*, *SPARC*), генов созревания астро-

цитов (*S100B*, *GFAP*), клеточной пролиферации (*PCNA*), воспаления и иммунного ответа (*IFNG*, *TNFA*), окислительного стресса (*SOD*, *CAT*), гипоксии (*LDH*) [17]. Более того, у части пациентов с врожденной аниридией и патогенным вариантом гена *PAX6* обнаружено большее истончение коры головного мозга по сравнению со здоровыми людьми [20, 21]. Уменьшение толщины коры головного мозга также связано со снижением объема рабочей памяти у этих пациентов [20, 21].

Ген *PAX6* оказывает влияние на экспрессию тормозных нейромедиаторов, активируя экспрессию транскрипционных факторов, управляющих глутамат-ГАМК-ергической дифференцировкой клеток в процессе внутриутробного развития головного мозга [16]. Предполагается, что изменения в структуре гена *PAX6* и нарушения в глутамат-ГАМК-ергической системе в процессе эмбриогенеза (повышение концентрации глутамата и дисбаланс в работе рецепторов ГАМК) ассоциированы с развитием расстройств аутистического спектра (РАС) [15, 16].

ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ИЗОЛИРОВАННОЙ АНИРИДИЕЙ

Психоневрологические нарушения наблюдаются у 12–17% больных с врожденной аниридией [2, 3]. Это, как правило, отставание в психоречевом развитии, особенности формирования поведения и эмоций, реже — интеллектуальные нарушения, эпилепсия, пирамидный синдром, симптомы поражения мозжечка, эмоциональная лабильность, депрессия, нарушения поверхностной чувствительности, расстройства сна [23, 24]. Однако в другом исследовании отмечено отсутствие неврологических нарушений при врожденной аниридии — даже при наличии морфологических изменений головного мозга, которые упоминались выше [25].

Нарушения слуха

Люди с врожденной аниридией, согласно отдельным клиническим наблюдениям, могут испытывать трудности с восприятием речи из-за расстройств обработки слуховой информации [26, 27], однако механизмы нарушений слуха и частота их проявлений в настоящий момент не изучены. Нарушения обработки слуховой информации (трудности с локализацией звука и пониманием речи в шумной обстановке) были описаны и у детей с врожденной аниридией, обусловленной патогенными вариантами гена *PAX6* [26], однако данных по частоте встречаемости нарушений обработки слуховой информации нет. По данным аудиологического исследования 11 детей с врожденной аниридией (контрольная группа — 11 здоровых детей), во всех случаях были получены нормальные аудиограммы. Вместе с этим у детей с патогенными вариантами гена *PAX6* отмечено нарушение межполушарного взаимодействия в процессе обработки слуховой информации слева и справа [26, 27]. Нарушения обработки слуховой информации у пациентов с врожденной аниридией обнаружены и с помощью электроэнцефалографии [26]. В совокупности эти данные, по нашему мнению, свидетельствуют о необходимости аудиологического обследования больных с аниридией и *PAX6*-ассоциированными синдромами.

Нарушения сна

Сон играет важную роль в развитии мозга ребенка, а нарушения сна у детей ассоциированы с когнитивными, эмоциональными и поведенческими расстройствами [28]. У детей с врожденной аниридией расстройства сна возникают в результате повышенной чувствительности к свету и нарушения вследствие этого синхрони-

зации циркадных (суточных) ритмов организма [5, 6], что вообще характерно для детей с нарушениями зрения [28]. Распространенность нарушений сна среди детей с врожденной аниридией остается неизученной. Вместе с тем известно, что от хронических расстройств сна страдают от 30 до 70% детей со сниженной остротой зрения при разных зрительных патологиях [28–30]. В числе нарушений сна описаны сдвиг наступления фазы сна, инсомния, ранние утренние пробуждения, дневная сонливость [28]. Кроме того, при врожденной аниридии отмечается повышенная чувствительность не только к освещению, но и к звуковым раздражителям и запахам [28, 29]. Непривычный, новый или незнакомый запах, громкие или незнакомые звуки также могут вызывать трудности при засыпании у детей с патологией зрения [28]. Нарушения сна при врожденной аниридии могут быть следствием гипоплазии шишковидной железы и связанных с этим относительно низких (в сравнении со здоровыми детьми) концентраций кортизола и мелатонина в крови в ночное время, что ассоциирует с низкими концентрациями 6-сульфатоксимелатонина в первой утренней порции мочи [6]. Известно, что кортизол и мелатонин участвуют в регуляции циркадных ритмов организма, и при снижении их концентрации в крови нарушается качество сна, его длительность и регулярность [6, 28]. Интересным представляется впервые описанный клинический случай нарколепсии у четверых членов семьи из двух поколений с подтвержденной врожденной аниридией, обусловленной патогенным вариантом гена *PAX6* [29]. У всех членов семьи по данным МРТ головного мозга была обнаружена гипоплазия шишковидной железы и нарушены циркадные ритмы. При этом были исключены другие причины развития нарколепсии на основании результатов измерения концентрации гипокретина-1, в том числе и аутоиммунный характер заболевания в связи с отсутствием аномальных Т-лимфоцитов в спинномозговой жидкости [29].

Двигательные нарушения

По нашим наблюдениям, двигательные нарушения у детей с врожденной аниридией могут быть следствием аномалий структуры мозжечка [30, 31], приводящих не только к нарушениям координации (мозжечковой атаксии), но и к мышечной гипотонии (при поражении червя мозжечка), которая проявляется шаткостью и неустойчивостью походки, нарушенной моторикой рук, повышенной утомляемостью и слабостью [32]. Мы отмечаем, что эти симптомы становятся заметными уже на первом году жизни ребенка и проявляются обычно в виде темповой задержки моторного развития, а у детей старше одного года формируются нарушение осанки, плоскостопие и другие ортопедические и двигательные нарушения. Следует отметить, что эти нарушения в старшем возрасте, по нашему мнению, вероятно, могут быть вызваны фиксированными позами при письме и чтении из-за снижения остроты зрения. У пациентов с врожденной аниридией мы нередко встречаем синдром соединительнотканной дисплазии, характеризующийся гиперэластичностью соединительной ткани и мышечной гипотонией, что приводит к нарушению статической функции позвоночника, но патогенетическая связь аниридии с синдромом соединительнотканной дисплазии пока не подтверждена в силу отсутствия необходимых клинических наблюдений и исследований.

Когнитивные и психические нарушения

Снижение интеллектуальных способностей у больных с врожденной аниридией (как правило, формирование умственной отсталости легкой степени) отмечено в еди-

ничных исследованиях [33–35]. У пациентов с патогенными вариантами гена *PAX6* также описано снижение функции вербальной рабочей памяти [26, 31], что связывают с агенезией передней спайки головного мозга [26].

Аниридия, как и другие редкие наследственные заболевания, влияет на образ жизни и ее качество как самих больных, так и членов их семей. Постоянный страх будущего, страх неудачных операций, страх потери зрения — все это приводит к хроническому стрессу [36], вследствие которого у пациентов с врожденной аниридией отмечено появление повышенной тревожности и склонности к депрессиям, которые оказывают существенное негативное влияние на психологическую обстановку в семье [36].

Так, психологическое опросное исследование 44 российских детей с врожденной аниридией (возраст не указан) и их родителей показало, что 76% детей и 82% родителей испытывают беспокойство о возможных предстоящих трудностях в жизни, 91% детей и 100% родителей «легко впадают в уныние», 64% родителей испытывают чувство вины [36], связанное, по нашему мнению, с самообвинением в генетической причастности к болезни ребенка и, как следствие, необходимости частых оперативных вмешательств и госпитализаций, ограничивающих его социальную жизнь. Состояние неуверенности в себе испытывают 79% опрошенных детей, причем половина детей испытывает это чувство очень часто (постоянно) [36].

ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ WAGR-СИНДРОМЕ

Нейротрофический фактор головного мозга (brain-derived neurotrophic factor; BDNF) — один из наиболее активно исследуемых нейротрофинов (веществ, стимулирующих развитие нейронов и поддерживающих их активность) [37, 38] — важен для энергетического гомеостаза как животных [37], так и человека [37], влияет на нейропластичность головного мозга [37, 38]. Гаплонедостаточность гена *BDNF* влияет на формирование и развитие организма в целом, а также психическое развитие ребенка с WAGR-синдромом [38]. У пациентов с синдромом WAGR гаплонедостаточность гена *BDNF* проявлялась значительным снижением интеллекта и адаптивных поведенческих реакций (оценка с помощью тестов Vineland Adaptive Behavior Scales и Adaptive Behavior Composite) по сравнению с теми, у кого нет гаплонедостаточности [38]. Гаплонедостаточность гена *BDNF* была также связана с нарушениями социальной адаптации, соответствующими критериям аутизма, при оценке с помощью методики Autism Diagnostic Interview-Revised, что, однако, не было подтверждено методикой Autism Diagnostic Observation Schedule, а также клинической оценкой детских психологов [38].

Предпринималась попытка оценки сенсорных нарушений у пациента с синдромом WAGR, осложненным расстройствами аутистического спектра, с изучением сенсорного профиля (особенности восприятия тактильной, зрительной, слуховой, речевой информации) и соматосенсорного вызванного потенциала (somatosensory stimulation evoked potential; SSEP) [39]. В результате отмечена выраженная гипостезия к боли, прикосновениям и к воздействию теплой и холодной температуры [39]. Обнаружена задержка времени проведения сигнала по центральному типу, вызванная, по нашему мнению, частичной дисфункцией ствола мозга у данного пациента и повышенным порогом сенсорной стимуляции [39].

При WAGR-синдроме клиника психоневрологических нарушений в той или иной степени имеется у всех пациентов, она проявляется в виде задержки психомоторного развития, умственной отсталости, синдрома навязчивых дви-

жений [38, 39]. Более половины пациентов с WAGR имеют умственную отсталость и поведенческие проблемы [38], около 20% — признаки аутизма [37, 40]. Клинические проявления расстройств аутистического спектра при синдроме WAGR сильно варьируют [37, 40, 41]. Особенности и характеристики развития нервной системы (снижение интеллекта, задержка психоречевого развития, нарушения звукопроизношения, РАС и другие особенности психоэмоционального развития, такие как тревога, вспышки гнева, депрессия, синдром дефицита внимания и гиперактивности) при синдроме WAGR описаны в немногочисленных клинических наблюдениях [37, 38] и обзорах [3, 19, 40]. Причины умственной отсталости и РАС при синдроме WAGR до сих пор остаются малоизученными [37, 39, 40], что, по нашему мнению, требует дополнительных научных исследований в области генетики (например, влияния гена *PAX6* на нейромедиаторы) и патогенеза развития РАС и когнитивных нарушений как при врожденной аниридии, так и *PAX6*-ассоциированных синдромах.

Также описана агенезия обонятельного и отводящего нервов при синдроме WAGR, что приводило к нарушениям обоняния и косоглазию [38, 41]. Кроме того, установлено, что у 5% пациентов с синдромом WAGR имеется нейросенсорная потеря слуха, у 92% — дефицит обработки слуховой информации [38, 41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врожденная аниридия подробно изучена со стороны органа зрения. Установлено участие патогенных вариантов гена *PAX6* в фенотипическом разнообразии врожденной аниридии и *PAX6*-ассоциированных синдромов. Учитывая значимое влияние гена *PAX6* на дифференцировку клеток нервной системы, можно предположить наличие связи между патогенными вариантами гена *PAX6* и врожденными пороками развития головного мозга (гипоплазия мозолистого тела, эпифиза, гипофиза и передней комиссуры, незрелость коры). В немногочисленных клинических наблюдениях детей с врожденной аниридией описаны разнообразные психоневрологические нарушения (задержка психоречевого развития, сни-

жение интеллекта, эпилепсия, пирамидный синдром, клиника поражения мозжечка, эмоциональная лабильность, депрессия, нарушения поверхностной чувствительности, дефицит слуховой обработки информации и расстройства сна). Имеющихся данных недостаточно для составления полной картины заболевания и совершенствования алгоритмов комплексной диагностики, ведения и лечения детей с данной патологией. Необходимы дополнительные исследования психоневрологического статуса у детей с врожденной аниридией.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.В. Журкова — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санofi», «Биомарин», «Нанолек».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Natalia V. Zhurkova — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi, Biomarin, Nanolek.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

О.С. Куприянова

<https://orcid.org/0000-0002-9816-6919>

Г.А. Каркашадзе

<https://orcid.org/0000-0002-8540-3858>

Н.В. Журкова

<https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

А.М. Мамедъяров

<https://orcid.org/0000-0003-0818-6906>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Hingorani M, Hanson I, van Heyningen V. Aniridia. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(10):1011–1017. doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.100>
- Воскресенская А.А., Поздеева Н.А., Васильева Т.А. и др. Клинические особенности врожденной аниридии в детском возрасте // *Российская педиатрическая офтальмология.* — 2016. — Т. 11. — № 3. — С. 121–129. — doi: <https://doi.org/10.18821/1993-1859-2016-11-3-121-129> [Voskresenskaya AA, Pozdeyeva NA, Vasil'eva TA, et al. The specific clinical features of congenital aniridia in the childhood. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftalmologiya = Russian pediatric ophthalmology.* 2016;11(3):121–129. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18821/1993-1859-2016-11-3-121-129>]
- Tibrewal S, Ratna R, Gour A, et al. Clinical and molecular aspects of congenital aniridia — A review of current concepts. *Indian J Ophthalmol.* 2022;70(7):2280–2292. doi: https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_2255_21
- Bamiou DE, Free SL, Sisodiya SM, et al. Auditory interhemispheric transfer deficits, hearing difficulties, and brain magnetic resonance imaging abnormalities in children with congenital aniridia due to *PAX6* mutations. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(5):463–469. doi: <https://doi.org/10.1001/archpedi.161.5.463>
- Hu P, Meng L, Ma D, et al. A novel 11p13 microdeletion encompassing *PAX6* in a Chinese Han family with aniridia, ptosis and mental retardation. *Mol Cytogenet.* 2015;8(1):3. doi: <https://doi.org/10.1186/s13039-015-0110-2>

- Hanish AE, Butman JA, Thomas F, et al. Pineal hypoplasia, reduced melatonin and sleep disturbance in patients with *PAX6* haploinsufficiency. *J Sleep Res.* 2016;25(1):16–22. doi: <https://doi.org/10.1111/jsr.12345>
- Lee HJ, Colby KA. A review of the clinical and genetic aspects of aniridia. *Semin Ophthalmol.* 2013;28(5-6):306–312. doi: <https://doi.org/10.3109/08820538.2013.825293>
- Касман-Келнер Б., Вейстенц А., Зейц Б. Медицинское сопровождение врожденной аниридии и аниридийного синдрома (*PAX6*-синдрома) // *Практическая медицина.* — 2015. — № 1-2. — С. 34–61. [Kasman-Kellner B, Viestenz A, Seitz B. Aniridia Guides and Aniridia-Syndrome (*PAX6*-Syndrome). *Practical Medicine.* 2015;(1-2):34–61. (In Russ).]
- Васильева Т.А., Поздеева Н.А., Воскресенская А.А. и др. Генетические аспекты врожденной аниридии // *Практическая медицина.* — 2015. — № 2-1 — С. 26–33. [Vasilyeva TA, Pozdeyeva NA, Voskresenskaya AA, et al. Genetic aspects of congenital aniridia. *Practical Medicine.* 2015;(1-2):26–33. (In Russ).]
- Васильева Т.А., Воскресенская А.А., Поздеева Н.А. и др. Характеристика гена *PAX6* и роль его мутаций в развитии наследственной патологии органа зрения // *Генетика.* — 2018. — Т. 54. — № 9. — С. 979–987. — doi: <https://doi.org/10.1134/S0016675818090151> [Vasilyeva TA, Voskresenskaya AA, Pozdeyeva NA, et al. *PAX6* Gene Characteristic and Causative Role of *PAX6* Mutations in Inherited Eye Pathologies. *Genetika.* 2018;54(9):979–987. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.1134/S0016675818090151>]

11. Wawrocka A, Krawczynski MR. The genetics of aniridia — simple things become complicated. *J Appl Genet.* 2018;59(2):151–159. doi: <https://doi.org/10.1007/s13353-017-0426-1>
12. Васильева Т.А., Воскресенская А.А., Хлебникова О.В. и др. Дифференциальная диагностика наследственных форм врожденной аниридии с позиций современной генетики // *Вестник РАМН.* — 2017. — Т. 72. — № 4. — С. 233–241. — doi: <https://doi.org/10.15690/vramn834> [Vasilyeva TA, Voskresenskaya AA, Khlebnikova OV, et al. Genetic Approaches to Differential Diagnosis of Hereditary Forms of Congenital Aniridia. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2017;72(4):233–241. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn834>]
13. Ansari M, Rainger J, Hanson IM, et al. Genetic Analysis of 'PAX6-Negative' Individuals with Aniridia or Gillespie Syndrome. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153757. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153757>
14. Kim KC, Lee DK, Go HS, et al. Pax6-dependent cortical glutamatergic neuronal differentiation regulates autism-like behavior in prenatally valproic acid-exposed rat offspring. *Mol Neurobiol.* 2014;49(1):512–528. doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-013-8535-2>
15. Эль-Ансари А. ГАМК, дефициты нейротрансмиттера глутамата при аутизме и их нейтрализация как новая гипотеза эффективной стратегии лечения // *Аутизм и нарушения развития.* — 2020. — Т. 18. — № 3. — С. 46–63. — doi: <https://doi.org/10.17759/autdd.2020180306> [El-Ansary A. GABA and Glutamate Imbalance in Autism and Their Reversal as Novel Hypothesis for Effective Treatment Strategy. *Autizm i narusheniya razvitiya = Autism and Developmental Disorders.* 2020;18(3):46–63. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17759/autdd.2020180306>]
16. Glaser T, Jepeal L, Edwards JG, et al. PAX6 gene dosage effect in a family with congenital cataracts, aniridia, anophthalmia and central nervous system defects. *Nature Genet.* 1994;7(4):463–471. doi: <https://doi.org/10.1038/ng0894-463>
17. Tyas DA, Pearson H, Rashbass P, Price DJ. Pax6 regulates cell adhesion during cortical development. *Cereb Cortex.* 2003;13(6):612–619. doi: <https://doi.org/10.1093/cercor/13.6.612>
18. Schmidt-Sidor B, Szymańska K, Williamson K, et al. Malformations of the brain in two fetuses with a compound heterozygosity for two PAX6 mutations. *Folia Neuropathol.* 2009;47(4):372–382.
19. Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, et al. WAGR syndrome: a clinical review of 54 cases. *Pediatrics.* 2005;116(4):984–988. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0467>
20. Yogarajah M, Matarin M, Vollmar C, et al. M. PAX6, brain structure and function in human adults: advanced MRI in aniridia. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016;3(5):314–330. doi: <https://doi.org/10.1002/acn3.297>
21. Käsman-Kellner B, Berthold S. Kongenitale Aniridie oder PAX6-Syndrom. *Ophthalmologe.* 2014;111(12):1144. doi: <https://doi.org/10.1007/s00347-014-3058-4>
22. Malandrini A, Mari F, Palmeri S, et al. PAX6 mutation in a family with aniridia, congenital ptosis, and mental retardation. *Clin Genet.* 2001;60(2):151–154. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2001.600210.x>
23. Катаргина Л.А., Мазанова Е.В., Тарасенков А.О. Клинико-функциональные особенности врожденной аниридии и сочетанной с ней патологии // *Российская педиатрическая офтальмология.* — 2015. — Т. 10. — № 3. — С. 21–23. [Katargina LA, Mazanova EV, Tarasenkov AO. The specific clinical and functional features of congenital aniridia with a concomitant pathology. *Russian Pediatric Ophthalmology.* 2015;10(3):21–23. (In Russ).]
24. Landsend ECS, Lagali N, Utheim TP. Congenital aniridia — A comprehensive review of clinical features and therapeutic approaches. *Surv Ophthalmol.* 2021;66(6):1031–1050. doi: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2021.02.011>
25. Robinson DO, Howarth RJ, Williamson KA, et al. Genetic analysis of chromosome 11p13 and the PAX6 gene in a series of 125 cases referred with aniridia. *Am J Med Genet A.* 2008;146A(5):558–569. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32209>
26. Bobilev AM, Huggens-Haney ME, Hamm JP, et al. Early and late auditory information processing show opposing deviations in aniridia. *Brain Res.* 2019;1720:146307. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.146307>
27. Bamiou DE, Campbell NG, Musiek FE, et al. Auditory and verbal working memory deficits in a child with congenital aniridia due to a PAX6 mutation. *Int J Audiol.* 2007;46(4):196–202. doi: <https://doi.org/10.1080/14992020601175952>
28. Кельмансон И.А. Хронопатологические аспекты расстройств сна и когнитивных функций у детей с нарушениями зрения // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2015. — Т. 60. — № 5. — С. 42–50. [Kelmanson IA. Chronopathological aspects of sleep disorders and cognitive dysfunctions in children with visual impairments. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2015;60(5):42–50. (In Russ).]
29. Berntsson SG, Kristoffersson A, Daniilidou M, et al. Aniridia with PAX6 mutations and narcolepsy. *J Sleep Res.* 2020;29(6):e12982. doi: <https://doi.org/10.1111/jsr.12982>
30. Moosajee M, Hingorani M, Moore AT. PAX6-Related Aniridia. 2003 May 20 [Updated 2018 Oct 18]. In: *GeneReviews® [Internet].* Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.
31. Guo R, Zhang X, Liu A, et al. Novel clinical presentation and PAX6 mutation in families with congenital aniridia. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:1042588. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1042588>
32. Дамулин И.В., Тардов М.В. Клинико-патогенетические особенности мозжечковой атаксии // *Трудный пациент.* — 2020. — Т. 18. — № 10. — С. 17–23. — doi: <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10067> [Damulin IV, Tardov MV. Clinical and Pathogenetic Features of Cerebellar Ataxia. *Difficult Patient.* 2020;18(10):17–23. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10067>]
33. Grant MK, Bobilev AM, Pierce JE, et al. Structural brain abnormalities in 12 persons with aniridia. *F1000Res.* 2017;6:255. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.11063.2>
34. Solomon BD, Pineda-Alvarez DE, Balog JZ, et al. Compound heterozygosity for mutations in PAX6 in a patient with complex brain anomaly, neonatal diabetes mellitus, and microphthalmia. *Am J Med Genet.* 2009;149A(11):2543–2546. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33081>
35. Ugalahi MO, Ibukun FA, Olusanya BA, Baiyerolu AM. Congenital aniridia: Clinical profile of children seen at the University College Hospital, Ibadan, South-West Nigeria. *Ther Adv Ophthalmol.* 2021;13:25158414211019513. doi: <https://doi.org/10.1177/25158414211019513>
36. Генинг Г.Н. Влияние врожденной аниридии на палитру психических состояний пациентов с аниридией и родителей детей с аниридией // *Семья и дети в современном мире: сборник материалов конференции.* — СПб.: Изд-во РГПУ им. А.И. Герцена; 2019. — Т. 5. — С. 135. [Gening GN. Vliyanie vrozhdennoi aniridii na palitru psikhicheskikh sostoyanii patsientov s aniridiei i roditelei detei s aniridiei. *Sem'ya i deti v sovremennom mire: collection of conference materials.* St. Petersburg: Publishing house of the Russian State Pedagogical University n.a. A.I. Herzen; 2019. Vol. 5. p. 135. (In Russ).] Доступно по: <http://elibrary.udsu.ru/xmlui/bitstream/handle/123456789/18976/898.pdf>. Ссылка активна на 21.07.2023.
37. Nishizawa H, Motobayashi M, Akahane M, et al. Neuropsychological and neurophysiological features of WAGR syndrome: Detailed comprehensive evaluation of a patient with severe intellectual disability and autism spectrum disorder. *Brain Dev.* 2022;44(3):229–233. doi: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2021.11.06>
38. Han JC, Liu QR, Jones M, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Obesity in the WAGR Syndrome. *N Engl J Med.* 2008;359(9):918–927. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801119>
39. Shinawi M, Sahoo T, Maranda B, et al. 11p14.1 microdeletions associated with ADHD, autism, developmental delay, and obesity. *Am J Med Genet A.* 2011;155:1272–1280. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33878>
40. Yamamoto T, Togawa M, Shimada S, et al. Narrowing of the responsible region for severe developmental delay and autistic behaviors in WAGR syndrome down to 1.6 Mb including PAX6, WT1, and PRRG4. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(3):634–638. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36325>
41. Duffy KA, Trout KL, Gunckle JM, et al. Results From the WAGR Syndrome Patient Registry: Characterization of WAGR Spectrum and Recommendations for Care Management. *Front Pediatr.* 2021; 9:733018. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.733018>

Т.С. Адылов^{1, 2}, Е.В. Шестак^{1, 2}¹ Екатеринбургский клинический перинатальный центр, Екатеринбург, Российская Федерация² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

Синдром врожденной центральной гиповентиляции («синдром проклятия Ундины»): клинический случай

Контактная информация:

Адылов Теймур Садиевич, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных Екатеринбургского клинического перинатального центра, младший научный сотрудник молодежной научной лаборатории Уральского государственного медицинского университета

Адрес: 620066, Екатеринбург, ул. Коммунальщицкая, 3, тел.: +7 (343) 374-51-27, e-mail: teymur93@yandex.ru

Статья поступила: 19.05.2023, принята к печати: 11.08.2023

Обоснование. Синдром врожденной центральной гиповентиляции (СВЦГ), или «синдром проклятия Ундины» — это редкое, неизлечимое и опасное для жизни заболевание, характеризующееся нарушениями в работе вегетативной нервной системы и проявляющееся неспособностью организма поддерживать вентиляционную функцию во время сна. При СВЦГ снижена чувствительность к гипоксии и гиперкапнии, что приводит к повторяющимся эпизодам глубокого апноэ. В мировой литературе описано чуть более 1000 случаев данного заболевания. **Описание клинического случая.** У ребенка, рожденного в 37 нед беременности с весом 3330 г, с первых суток жизни отмечены эпизоды апноэ и гиперкапнии. После исключения других причин респираторных нарушений к 28-м сут жизни был заподозрен и к 43-м сут жизни генетически подтвержден диагноз СВЦГ (обнаружен патогенный вариант гена PHOX2B). К месяцу жизни после отрицательной динамики болезни начата искусственная вентиляция легких. Проведен анализ случаев СВЦГ, опубликованных в русскоязычной медицинской литературе. Отмечены общность симптомов и сроки их первого проявления, а также время, потребовавшееся для установления верного диагноза. **Заключение.** Описаны симптомы, на основании которых можно предположить наличие СВЦГ в ранние сроки после рождения и выполнить необходимые генетические исследования для своевременного начала терапии и минимизации отрицательного влияния гипоксемии и гиперкапнии на ребенка.

Ключевые слова: синдром центральной гиповентиляции, новорожденный, синдром проклятия Ундины

Для цитирования: Адылов Т.С., Шестак Е.В. Синдром врожденной центральной гиповентиляции («синдром проклятия Ундины»): клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2023;22(4):311–318. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i4.2592>

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром врожденной центральной гиповентиляции (СВЦГ, син. «синдром проклятия Ундины») — редкое заболевание, характеризующееся альвеолярной

гиповентиляцией вследствие нарушения вегетативного контроля дыхания и системной вегетативной дисфункции [1]. В мировой литературе распространенность заболевания варьирует от 5 до 7 случаев на

Teimur S. Adylov^{1, 2}, Evgenii V. Shestak^{1, 2}¹ Ekaterinburg Clinical Perinatal Center, Ekaterinburg, Russian Federation² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Congenital Central Hypoventilation Syndrome (Ondine's Curse): Clinical Case

Background. Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS), or Ondine's Curse, is rare, incurable and life-threatening disease characterized by autonomic nervous system disorders, it manifests with disability to maintain ventilation function during sleep. Sensitivity to hypoxia and hypercapnia is reduced in case of CCHS, thus, it leads to recurrent episodes of deep apnea. The world literature describes just over 1000 cases of this disease. **Clinical case description.** An infant born at 37th week of gestation, weight of 3330 g, had episodes of apnea and hypercapnia from the first day of life. CCHS was suspected by the 28th day of life after excluding other causes of respiratory disorders, and it was genetically confirmed by the 43rd day of life — pathogenic variant of PHOX2B gene was revealed. Mechanical ventilation has been initiated by the age of 1 month after disease worsening. Analysis of CCHS cases published in Russian-language medical literature was performed. Typical symptoms and timing of their manifestation, as well as the time before correct diagnosis were mentioned. **Conclusion.** Symptoms that can be suggestive of CCHS presence early after birth and can urge to perform all the necessary genetic testing that are crucial for timely treatment onset and for minimizing the negative effect of hypoxemia and hypercapnia on the child are described.

Keywords: central hypoventilation syndrome, newborn, Ondine's curse

For citation: Adylov Teimur S., Shestak Evgenii V. Congenital Central Hypoventilation Syndrome (Ondine's Curse): Clinical Case. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2023;22(4):311–318. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i4.2592>

1 млн живых новорожденных [2]. По разным данным, от 69% [3] до 100% [4, 5] пациентов с СВЦГ имеют изменения в гене парного гомеобокса 2В (paired-like homeobox 2В; PHOX2В) — транскрипционного фактора, участвующего в развитии вегетативных производных нервного гребня. Кроме того, PHOX2В контролирует формирование мотонейронов и регулирует экспрессию генов *TH* (тирозингидроксилаза), *DBH* (допамин-бета-гидроксилаза), *PHOX2A*, *PHOX2B*, *RET* (протоонкоген), *TLX2* (гомеобокс 2 Т-клеточной лейкемии), *ALK* (киназа анапластической лимфомы), *SOX10* (транскрипторный фактор SRY-Box 10), *Hand1* (белок, участвующий в развитии сердечной мышцы и производных нервного гребня), *SCG2* (секретогранин 2), *MSX1* (гомеобокс 1 мышечного сегмента) [6]. Наиболее частые изменения в гене *PHOX2B* при СВЦГ — это внутригенные тандемные дубликации (от 24 до 33 повторов против 20 у пациентов без СВЦГ) полиаланинового участка в экзоне 3 (polyalanine repeat mutations; PARM) [5]. Реже причиной СВЦГ могут быть патогенные варианты генов *MYO1H* (кодирует миозин II, который функционирует как моторный белок при транспорте внутри клеток и везикул; в большом количестве вырабатывается в хеморецепторных нейронах, ответственных за реакцию на повышение концентрации CO₂ в крови) [7] и *LBX1* (белки LBX1 и PHOX2В совместно участвуют в формировании нейронов dВ2 в ромбовидном мозге, образуя ретротрапециевидное ядро, участвующее в реакции организма на гиперкапнию) [8]. Вместе с тем менее чем у 5% пациентов с СВЦГ не удалось обнаружить патогенные варианты каких-либо генов [9]. На этом основании можно предположить, что развитие нейронов, ответственных за функцию дыхания, контролируют и другие, пока еще неизвестные, гены.

Клинические признаки СВЦГ (брадипноэ, поверхностное дыхание или апноэ, часто в периоды сна) проявляются в периоде новорожденности, реже — в детском или даже взрослом возрасте [10]. Нарушения дыхания при СВЦГ закономерно сопровождаются гипоксией и гиперкапнией [10]. Диагностика заболевания сводится к исключению более распространенных причин нарушений дыхания (в первую очередь апноэ) у младенцев и исследованию гена *PHOX2B* на наличие патогенных вариантов [10, 11]. Современные методы диагностики СВЦГ позволяют выявлять синдром при незначительных изменениях гена *PHOX2B* (чаще всего это случаи с 25 повторами полиаланинового участка в экзоне 3 — генотип *PHOX2B* 20/25), протекающих, как правило, скрыто, чем обусловлено позднее выявление заболевания у детей старшего возраста и взрослых [12]. У этих пациентов триггером манифестации СВЦГ может являться сопутствующее угнетение дыхательной функции (например, при респираторных инфекциях, наркозе) [13]. К 2020 г. опубликовано описание порядка двух десятков случаев СВЦГ у пациентов старше младенческого возраста [13]. Однако учитывая меньшую выраженность симптоматики у пациентов с подобным генотипом, можно предположить, что в действительности таких случаев больше.

После установления в 2003 г. генетической этиологии заболевания [3] невозможность этиотропной терапии пациентов с СВЦГ стала очевидной. Тем не менее, медицинское сообщество сформировало стратегию и принципы симптоматической терапии таких

больных. Актуальные руководства и клинические рекомендации при описании лечения пациентов с СВЦГ указывают на необходимость постоянной поддержки функции дыхания искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) или, при наличии возможности, методами неинвазивной вентиляции — вентиляции с постоянным положительным давлением (CPAP — Constant Positive Airway Pressure) либо с использованием кислородных канюль или масок [10, 11]. Распространение получили способы нейрорегулируемой вспомогательной вентиляции легких (синхронизация ИВЛ с попытками самостоятельного дыхания пациента с помощью электродов, располагаемых в пищеводе на уровне диафрагмы и считывающих с нее электрические потенциалы) [14]. В возрасте старше года детям с СВЦГ успешно проводят операции по имплантации стимулятора диафрагмального нерва с целью восстановления автоматизма функционирования дыхательной мускулатуры [11, 15]. В настоящее время развитие респираторных тактик, а также широкое распространение аппаратов респираторной поддержки для домашнего использования привело к снижению потребности у пациентов с СВЦГ в постоянном нахождении в медицинских учреждениях [11]. Создаются специальные центры поддержки семей пациентов с СВЦГ, в которых проводится, в том числе, обучение родственников уходу за пациентом [16]. В результате заболевание из потенциально летального или приводящего к развитию тяжелых неврологических нарушений трансформировалось в состояние, которое при своевременной диагностике и адекватной терапии может протекать с приемлемым качеством жизни пациентов [16].

В русскоязычной медицинской литературе имеется более десятка описаний случаев СВЦГ, в том числе пациентов, поступивших в педиатрические отделения в возрасте нескольких месяцев жизни [17, 18]. В некоторых работах акцентировано внимание на динамике состояния ребенка в течение нескольких месяцев или даже лет наблюдения [19, 20]. В приведенном ниже описании клинического случая представлена последовательность диагностических мероприятий, выполненных совместно неонатологами и реаниматологами, позволивших, исключив другие причины проявившихся симптомов, заподозрить течение именно СВЦГ в первый месяц жизни ребенка. Отмечены признаки, по которым врач-неонатолог может заподозрить течение заболевания в ранние сроки после рождения ребенка. Также проведен анализ клинических случаев, описанных в русскоязычных публикациях, с целью определить общие симптомы СВЦГ у новорожденных и временные промежутки, прошедшие между первыми симптомами СВЦГ и сроками, в которые удалось установить верный диагноз.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Ребенок мужского пола, родился в сроке 37 нед и 6 сут в роддоме 2-го уровня. Масса тела при рождении — 3330 г, длина тела — 51 см. Оценка по шкале APGAR — 8/9. Рожден от 5-й беременности, 4-е роды (в одном случае выполнен медицинский аборт). Возраст матери на момент рождения ребенка — 29 лет, отца — 50 лет. Национальность ребенка (по обоим родителям) — киргиз. Со слов матери, брак неродственный, у старших детей хронических заболеваний не имеется, у ближай-

ших родственников (родители, братья, сестры по отцовской и материнской линиям) генетических болезней нет. Беременность протекала на фоне гестационного инсулиннезависимого сахарного диабета и анемии легкой степени. Скрининг I и II триместров был пройден, врожденные пороки развития не обнаружены. Состояние ребенка при первичном осмотре после рождения без особенностей, оставлен с матерью.

Физикальная диагностика

Через 2 ч после рождения ребенок был повторно осмотрен врачом-неонатологом, отмечались бледность кожных покровов, болезненная, негативная реакция на осмотр, вялость, эпизоды замиранья при дыхании, без десатурации, минимальные нарушения биомеханики. Ребенок переведен в палату интенсивного наблюдения.

Предварительный диагноз

Ребенок переведен в палату интенсивной терапии с диагнозом «транзиторное тахипноэ новорожденного».

Динамика и исходы

В палате интенсивного наблюдения начата инфузионная терапия. Выполнены лабораторные исследования (клинический анализ крови, концентрация С-реактивного белка), по результатам которых признаков воспаления не обнаружено. Через 10 ч после рождения зафиксированы эпизоды десатурации, потребовавшие дополнительной дотации кислорода (кислородная воронка FiO_2 30%). Еще через 4 ч, принимая во внимание кислородную зависимость и показатели газов крови со смешанным ацидозом: pH 7,12, pCO_2 — 80 мм рт. ст., BE — 5,9 ммоль/л, ребенок был переведен в отделение реанимации с респираторной поддержкой методом СРАР. В связи с ухудшением состояния и предположением о наличии инфекционного процесса начата антибактериальная терапия (ампициллин + гентамицин). На 2-е сут жизни ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) перинатального центра 3-го уровня. На фоне проводимой респираторной и медикаментозной (антибактериальная, инфузионная) терапии наблюдалась положительная динамика по клинической картине: уменьшение нарушений биомеханики дыхания, отсутствие повторных эпизодов десатурации, общая активизация ребенка. На 4-е сут жизни респираторная поддержка методом СРАР была прекращена и ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных (ОПН).

На 5-е сут получен положительный результат бактериологического посева крови — выделен *Staphylococcus hominis*. С целью исключения нейроинфекции выполнена люмбальная пункция — клинический анализ ликвора без патологических изменений. Учитывая клиническую картину дыхательной недостаточности и результат бактериологического посева крови, ребенку выставлен диагноз «сепсис новорожденного». После согласования терапии с клиническим фармакологом по результатам определения чувствительности проведена ротация прежней антибактериальной терапии (на схему ванкомицин + сультаксин), которая продолжалась еще 7 сут.

В период с 4-х до 21-е сут жизни ребенок находился в ОПН, отмечались эпизоды апноэ, сопровождающиеся десатурацией (до 70–80% SpO_2), периодической гипер-

капнией (pCO_2 до 110 мм рт. ст.) в анализах кислотно-щелочного состояния (КЩС). При повторных анализах КЩС в течение 30–60 мин после первичного, взятых после активизации ребенка, отмечалась нормализация уровня углекислого газа ($\text{pCO}_2 < 60$ мм рт. ст.). Вне эпизодов апноэ неврологические и респираторные симптомы не возникали. Проведена консультация с участием неонатального реаниматолога: в период бодрствования витальных нарушений у пациента не обнаружено. Патологические неврологические симптомы отсутствовали, рефлексы сохранены, ребенок энтерально усваивал необходимый объем кормления, вес соответствовал возрасту. Раз в неделю выполнялись повторные нейросонографические обследования несколькими специалистами с целью исключения пороков развития головного мозга — ультразвуковая картина без особенностей. Дважды (на 4-е и 21-е сут жизни) проведено исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) буккального соскоба и мочи на вирусные инфекции (вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловирус) и внутриклеточные микроорганизмы (хламидии, микоплазмы) — результаты отрицательные. Рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости выполнялась 1 раз в 10 дней, отклонений на снимках не выявлено. Учитывая сохраняющиеся респираторные нарушения, установлен диагноз «атипичная пневмония». Продолжена респираторная терапия через низкочастотные O_2 -канюли, проведен курс терапии азитромицином (10 мг/кг/сут 1 раз/сут в течение 5 сут).

Принимая во внимание анамнез и течение заболевания, исключение лабораторно и инструментально всех наиболее распространенных причин дыхательной недостаточности, специфическую картину стойкой гиперкапнии по данным анализа КЩС и эпизоды апноэ на фоне отмены респираторной поддержки, на 28-е сут жизни выставлен диагноз «синдром центральной врожденной гиповентиляции». Принято решение о консультации генетиком. С целью подтверждения диагноза рекомендовано проведение лабораторной диагностики распространенных изменений в гене *PNOX2B*. С этой целью на 29-е сут жизни образец крови пациента направлен для исследования в Центр молекулярной генетики (г. Москва).

На 30-е сут жизни состояние ребенка с отрицательной динамикой в виде нарастания дыхательной и церебральной недостаточности. Ребенок переведен в ОРИТН, начата респираторная поддержка методом СРАР. Через 3 ч на фоне сохраняющихся эпизодов апноэ пациент переведен на ИВЛ.

На 32-е сут жизни, учитывая отрицательную динамику болезни по клинической картине, проведен повторный клинический анализ ликвора — признаков нейроинфекции не обнаружено. После перевода на ИВЛ отмечены появление большого количества мокроты, повышение параметров ИВЛ (пиковое давление, частота вдохов) и нарастание потребности в кислороде. Учитывая перечисленную динамику, ребенку выставлен диагноз «пневмония»; начат четвертый курс антибактериальной терапии (цефоперазон + сульбактам по 50 мг/кг/сут через 12 ч).

В течение 13 сут нахождения в ОРИТН неоднократно предпринимались попытки экстубации с адаптацией к самостоятельному дыханию на фоне низких параметров механической вентиляции и двигательной активности ребенка. После снятия с вентиляции в течение

нескольких часов отмечали нарастание количества и глубины эпизодов апноэ, сопровождающихся десатурацией до 80%, что вынуждало возобновить ИВЛ. Выполнен повторный неонатальный скрининг методом tandem-ной масс-спектрометрии — отклонений не выявлено. С целью исключения врожденных пороков развития центральной нервной системы и органов дыхания выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и верхних дыхательных путей — отклонений также не выявлено.

На 42-е сут жизни, учитывая полный объем проведенных лечебно-диагностических мероприятий и сохраняющуюся потребность ребенка в продленной ИВЛ, осуществлен перевод из перинатального центра в детское реанимационное отделение городской детской больницы.

На 43-и сут жизни получен результат генетического исследования — выявлено увеличение числа копий GCN-повторов в гене *PHOX2B* (генотип *PHOX2B* 20/25), характерное для пациентов с синдромом врожденной центральной гиповентиляции.

На 100-е сут жизни ребенок продолжает находиться в отделении реанимации детской городской больницы. Выполнено еще несколько попыток экстубации — безрезультатно (сохраняются частые эпизоды апноэ на фоне неинвазивной респираторной поддержки). Ребенок готовится к проведению плановой трахеостомии с целью продолжения продленной ИВЛ.

Прогноз

Исходя из мирового клинического опыта терапии СВЦГ, можно предположить, что пациент потребует пожизненной респираторной поддержки. Развитие медицины, в том числе альтернативных методов поддержки самостоятельного дыхания, позволяет повысить качество и продолжительность жизни пациентов с СВЦГ.

Однако малый возраст ребенка на данный момент сужает спектр возможных способов терапии. В период нахождения пациента в реанимации детской городской больницы проведена консультация со специалистами (консилиум врачей в составе генетика, педиатра и реаниматолога) из Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова (г. Санкт-Петербург). Рекомендована установка электростимуляторов диафрагмальных нервов при достижении ребенком достаточной двигательной активности и возраста старше двух лет. Прогноз для здоровья в значительной степени зависит от наличия часто сопровождающих СВЦГ патологий — болезни Гиршпрунга, нарушений моторики желудочно-кишечного тракта, опухолей нервной системы, сердечных аритмий, задержки развития нервной системы [21]. На момент написания статьи (100-е сут жизни) данных о наличии сопутствующих состояний у пациента не получено.

Временная шкала

Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз заболевания для пациента представлены на рисунке.

ОБСУЖДЕНИЕ

Редкость СВЦГ (1 случай на 150–200 тыс. живорожденных детей [3, 22]) и, как следствие, отсутствие клинической настороженности зачастую затрудняют и затягивают установление верного диагноза. В нашем случае понадобился почти месяц, прежде чем были исключены все более очевидные и распространенные причины дыхательной недостаточности у новорожденного и проведена консультация генетика. Как пример, в описанных в мировой литературе клинических случаях нашим коллегам из Тайланда для установки вер-

Рисунок. Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз
Figure. Disease course, key events, and prognosis



Примечание. ОПН — отделение патологии новорожденных; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; СВЦГ — синдром врожденной центральной гиповентиляции; ОРИТН — отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

Источник: Адылов Т.С., Шестак Е.В., 2023.

Note. NPU (ОПН) — neonatal pathology unit; MV (ИВЛ) — mechanical ventilation; CCHS (СВЦГ) — congenital central hypoventilation syndrome; NICU (ОРИТН) — neonatal intensive care unit.

Source: Adylov T.S., Shestak E.V., 2023.

ной причины дыхательной недостаточности у ребенка с СВЦГ потребовалось более 50 сут [23], при проведении ретроспективного исследования по выявленным случаям СВЦГ в Испании срок постановки диагноза в случаях развития в периоде новорожденности был не менее 19 сут жизни [24]. Стоит также отметить логистические сложности лабораторного (генетического) исследования и финансовую сторону вопроса. Данное обследование не покрывается полисом ОМС, и в нашем случае родителям пришлось самостоятельно оплатить анализ и его транс-

портировку (в сумме около 30 тыс. руб.) в Центр молекулярной генетики (г. Москва). Это также увеличило сроки установления верного диагноза.

Мы провели анализ русскоязычных публикаций с описанием клинических случаев СВЦГ у новорожденных и детей грудного возраста, чтобы оценить, с каких симптомов манифестирует заболевание и сколько требуется времени врачу-неонатологу или педиатру в России, чтобы заподозрить и верифицировать диагноз СВЦГ (см. таблицу). Хотя не во всех источниках была представ-

Таблица. Основные симптомы и динамика их появления у детей с синдромом врожденной центральной гиповентиляции (по данным русскоязычных публикаций)

Table. Major symptoms and their dynamics in children with congenital central hypoventilation syndrome (according to Russian-language publications)

Пациенты	Повторные эпизоды апноэ	Потребность в неинвазивной респираторной поддержке	Потребность в ИВЛ	Нарушения в анализе КОС (гипоксия/гиперкапния)	Неудачные попытки экстубации	Особенности случая	Диагноз подтвержден окончательно
Девочка В. [25]	2-е сут жизни	С 1-х по 10-е сут жизни, далее в связи с гиперкапнией с 18-х сут жизни	С рождения до 4-х сут жизни	Описаны со 2-х сут жизни	Со 2-х сут жизни	Ребенок родился недоношенным, что дополнительно затруднило диагностику	В возрасте 1,5 мес
Девочка А. [26]	6-й ч жизни	Н/д	С 1-х сут жизни	Н/д	В течение 3 первых месяцев жизни	Генетическое исследование в возрасте 7 мес 20 сут, изменений в гене <i>RHOX2B</i> не выявлено	Диагноз выставлен клинически в возрасте 3 мес
Девочка С. [26]	4-й ч жизни	Н/д	С 4 ч жизни	Н/д	Попытки экстубации не описаны	Второй ребенок в семье с СВЦГ, изменений в гене <i>RHOX2B</i> не выявлено	Диагноз выставлен клинически в возрасте 1 мес
Мальчик А. [17]	Описаны с 6-го мес жизни	Н/д	С 4-х по 8-е сут жизни, при повторной госпитализации — с 6 мес жизни	Впервые на 6-м мес жизни	7–8 мес жизни	По линии отца два случая смерти в младенческом возрасте, причина неизвестна	8–9 мес жизни
Мальчик Р. [18]	С рождения	O ₂ -зависимость с рождения	С 2 мес 4 сут	Впервые на 3-м мес жизни	К концу 3-го мес жизни	Не выделены	3 мес жизни
Мальчик Е. [27]	1-е сут жизни	С 1-х сут жизни	С 30 ч жизни	Присутствовали в первые 2 мес жизни	Первые 2 мес жизни	Описано несколько эпизодов вентиллятор-ассоциированной пневмонии	2-й мес жизни
Девочка А. [28]	Н/д	С рождения	Постоянная ИВЛ со 2-го ч жизни до 10–11 мес жизни	Н/д	Попытки экстубации не описаны	Не выделены	7,5 мес жизни
Мальчик Ж. (наш случай)	10-й ч жизни	С 1-х сут жизни	На 30-е сут жизни	С рождения	С 30-х сут жизни	Не выделены	2-й мес жизни

Примечание. Н/д — нет данных. Работы были отобраны при наличии свободного доступа к полному тексту статьи и наличии обозначенных временных рамок большей части событий, требуемых для сравнения. Расположены в порядке даты публикации случая. ИВЛ — искусственная вентиляция легких; КОС — кислотно-основное состояние; СВЦГ — синдром врожденной центральной гиповентиляции.

Note. N/a (Н/д) — not available. Publications were selected in the presence of free access to the full text of the article and the presence of indicated time frames for the key events required for comparison. Sorted by case publication date. MV (ИВЛ) — mechanical ventilation; ABB (КОС) — acid-base balance; CCHS (СВЦГ) — congenital central hypoventilation syndrome.

лена необходимая информация, тем не менее, можно утверждать, что синдром часто манифестирует в первые часы жизни ребенка повторными эпизодами апноэ. В большинстве случаев описаны неоднократные безуспешные попытки экстубации ребенка (в двух случаях данных о попытках экстубации нет совсем). Всем детям в ходе болезни потребовалась инвазивная ИВЛ. От манифестации синдрома до верификации диагноза прошло от 1,5 до 7 мес жизни (за исключением случая повторного выявления СВЦГ в одной семье [26]).

Важно отметить, что неверный диагноз и, как следствие, постоянные попытки адаптации ребенка к самостоятельному дыханию, неизбежно сопровождающиеся эпизодами гиперкапнии и гипоксии, могут оказать негативное влияние на развитие и формирование центральной нервной системы новорожденного. Известно, например, что циклы гипоксии/реоксигенации приводят к увеличению количества активных молекул кислорода, способных повреждать клеточные липиды, белки, ДНК, индуцировать апоптоз клеток [29]. Именно следствием этого могут быть высокая частота нарушений в развитии и поведении среди пациентов с СВЦГ [21], проблемы с концентрацией внимания и обучением [30, 31], нарушения церебральной перфузии во время сна или бодрствования, а также во время осуществления умственной деятельности [32]. При этом тяжесть нейрокогнитивных нарушений зависит от тяжести течения заболевания и количества полиаланиновых дупликаций в гене *RHOX2B* [32].

Несмотря на количество времени, потребовавшееся в нашем случае для установления верного диагноза, сложно назвать врачебную тактику неверной. СВЦГ — редкое заболевание (к 2019 г. в мировой литературе описано чуть более 1000 случаев [33]). Хотя, учитывая отсутствие клинической настороженности врачей, можно предположить, что некоторые случаи внезапной младенческой смерти также могут быть вызваны недиагностированным СВЦГ [33]. Более частыми причинами центральной гиповентиляции являются структурные поражения мозга, сердечные, респираторные, нервно-мышечные, метаболические нарушения или хромосомопатии [34, 35]. Поэтому при признаках центральной гиповентиляции у новорожденных в первую очередь следует исключить сепсис, менингит, метаболические нарушения (например, дефекты митохондрий, гипотиреоз), родовую травму, структурные аномалии ствола мозга, врожденные миопатии, сердечно-сосудистые заболевания, внутримозговые кровоизлияния и аномалии дыхательных путей [36]. В нашем случае был проведен комплекс диагностических мероприятий для исключения перечисленных патологий: лабораторные исследования маркеров воспаления, ПЦР для обнаружения вирусных и внутриклеточных инфекций, рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости, клинические анализы и микробиологические посевы ликвора, нейросонография и МРТ мозга, эхокардиография. И только после исключения указанных причин и получения результатов генетического исследования диагноз СВЦГ был признан обоснованным. Тем не менее, следует помнить, что симптомами высокого риска наличия СВЦГ являются [33]:

- центральная гиповентиляция, слабые дыхательные усилия, апноэ и десатурация;

- частые повторяющиеся эпизоды безуспешного отлучения ребенка от респираторной поддержки или экстубации;
- непереносимость кормления, дисмоторика пищевода, запоры;
- непроходимость или перерастяжение петель кишечника, задержка отхождения мекония;
- прогрессирование респираторных нарушений во время сна (особенно в стадии медленного сна);
- пренатальные аномалии (снижение вариабельности сердечного ритма и движений плода).

Терапия СВЦГ симптоматическая. Пациентам показана пожизненная респираторная поддержка, обычно с помощью ИВЛ, в некоторых случаях (при невыраженных симптомах) — с применением неинвазивных методов респираторной терапии. При этом механическая вентиляция обеспечивает более адекватную оксигенацию и поддержание нормального уровня pCO_2 [21]. Среди возможных альтернативных стратегий можно рассмотреть вентиляцию под положительным давлением (Positive Pressure Ventilation; PPV) через трахеостому, неинвазивную вентиляцию под положительным давлением (Non-Invasive PPV; nIPPV), вентиляцию под отрицательным давлением и стимуляцию самостоятельного дыхания посредством движения диафрагмы с помощью электростимуляции диафрагмального нерва. Хотя каждая из альтернативных методик имеет свои ограничения [10, 15].

Неинвазивная вентиляция с положительным давлением через трахеостому может быть предпочтительна у новорожденных и детей [10], поскольку она создает условия для более комфортного нейрокогнитивного развития. С другой стороны, неинвазивные методы считаются менее оптимальными в плане обеспечения респираторного гомеостаза [21]. Тем не менее, описаны случаи, когда пациенты находились на подобных методах дыхательной поддержки с младенчества [21, 36, 37].

При электростимуляции диафрагмального нерва электроды, имплантированные вблизи нерва и подключенные к внутреннему приемнику, обеспечивают собственное сокращение диафрагмы и инициируют вдох. Это обеспечивает меньшую зависимость пациента от аппаратов вентиляции, повышая его мобильность [21]. Однако отсутствие синхронности между сокращением диафрагмы и мышц верхних дыхательных путей повышает риск развития обструктивного апноэ во время сна [21].

Одним из перспективных способов терапии является технология нейрорегулируемой вспомогательной вентиляции легких (Neurally Adjusted Ventilatory Assist; NAVA). В этом случае используются диафрагмальные электроды, располагаемые в пищеводе для мониторинга электроимпульсов, возникающих в процессе дыхания, которые осуществляют оптимальную синхронизацию пациента с аппаратом, обеспечивающим респираторную поддержку [14, 38].

Среди перспективных терапевтических стратегий можно отметить применение карбамазепина, ведущее к снижению частоты эпизодов апноэ, вероятно, через блокаду норадреналиновых рецепторов [39], а также дезогестрела (гестагенсодержащий препарат), который может снижать экспрессию *RHOX2B* через ядерный рецептор прогестерона [40, 41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отсутствие настороженности врачей и сложность диагностики (в первую очередь по причине большого количества болезней, протекающих с признаками центральной гиповентиляции) приводят к позднему выявлению СВЦГ. Вместе с этим сохраняются логистические и финансовые сложности, ограничивающие своевременное проведение генетического обследования пациентов с подозрением на СВЦГ. В нашем случае генетическое исследование было проведено за счет денежных средств родителей. При этом своевременная диагностика СВЦГ необходима для снижения пагубного влияния гипоксии и гиперкапнии на развитие ребенка и исходы болезни. Инновационные методы респираторной поддержки и медикаментозной коррекции позволяют снизить зависимость пациентов с СВЦГ от постоянной ИВЛ или получать более комфортную дыхательную терапию, что неизбежно приведет к повышению качества их жизни.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя ребенка получено информированное добровольное согласие на использование клинических данных пациента в научных целях.

INFORMED CONSENT

Child's legal representative has signed written informed voluntary consent on using patient's clinical data for scientific purposes.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Т.С. Адылов

<https://orcid.org/0009-0004-0489-810X>

Е.В. Шестак

<https://orcid.org/0000-0003-3445-2956>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Mellins RB, Balfour HH Jr, Turino GM, Winters RW. Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse). Report of an infant born with this syndrome and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1970;49(6):487–504.
- Trang H, Dehan M, Beaufilets F, et al. The French Congenital Central Hypoventilation Syndrome Registry: general data, phenotype, and genotype. *Chest*. 2005;127(1):72–79. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.127.1.72>
- Amiel J, Laudier B, Attié-Bitach T, et al. Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet*. 2003;33(4):459–461. doi: <https://doi.org/10.1038/ng1130>
- Berry-Kravis EM, Zhou L, Rand CM, Weese-Mayer DE. Congenital central hypoventilation syndrome: PHOX2B mutations and phenotype. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(10):1139–1144. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200602-3050C>
- Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Marazita ML. In pursuit (and discovery) of a genetic basis for congenital central hypoventilation syndrome. *Respir Physiol Neurobiol*. 2005;149(1–3):73–82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.resp.2005.06.010>
- Bachetti T, Ceccherini I. PHOX2B (paired-like homeobox 2b). In: *Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology*. 2013-04-01. Available online: <https://atlasgeneticsoncology.org/gene/126>. Accessed on July 17, 2023.
- Spielmann M, Hernandez-Miranda LR, Ceccherini I, et al. Mutations in MYO1H cause a recessive form of central hypoventilation with autonomic dysfunction. *J Med Genet*. 2017;54(11):754–761. doi: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-104765>
- Hernandez-Miranda LR, Ibrahim DM, Ruffault PL, et al. Mutation in Lbx1/Lbx1 precludes transcription factor cooperativity and causes congenital hypoventilation in humans and mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(51):13021–13026. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1813520115>
- Bishara J, Keens TG, Perez IA. The genetics of congenital central hypoventilation syndrome: clinical implications. *Appl Clin Genet*. 2018;11:135–144. doi: <https://doi.org/10.2147/TACG.S140629>
- Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, et al. An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(6):626–644. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200807-1069ST>
- Trang H, Samuels M, Ceccherini I, et al. Guidelines for diagnosis and management of congenital central hypoventilation syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):252. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01460-2>
- Antic NA, Malow BA, Lange N, et al. PHOX2B mutation-confirmed congenital central hypoventilation syndrome: presentation in adulthood. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(8):923–927. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200605-607CR>
- Hino A, Terada J, Kasai H, et al. Adult cases of late-onset congenital central hypoventilation syndrome and paired-like homeobox 2B-mutation carriers: an additional case report and pooled analysis. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(11):1891–1900. doi: <https://doi.org/10.5664/jcsm.8732>
- Shah SD, Anjum F. *Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA)*. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- Hunt CE, Matalon SV, Thompson TR, et al. Central hypoventilation syndrome: experience with bilateral phrenic nerve pacing in 3 neonates. *Am Rev Respir Dis*. 1978;118(1):23–28. doi: <https://doi.org/10.1164/arrd.1978.118.1.23>
- Kasi AS, Li H, Harford KL, et al. Congenital Central Hypoventilation Syndrome: Optimizing Care with a Multidisciplinary Approach. *J Multidiscip Healthc*. 2022;15:455–469. doi: <https://doi.org/10.2147/JMDH.S284782>
- Батаева Е.П., Кудрявцева А.И., Ли А.А. и др. Клинический случай врожденного центрального синдрома гиповентиляции у ребенка 6 месяцев // *Забайкальский медицинский журнал*. — 2018. — № 4. — С. 26–29. [Bataeva EP, Kudryavtseva AI, Li AA, et al. Klinicheskii sluchai vrozhdenного tsentral'nogo sindroma gipoventilyatsii u rebenka 6 mesyatsev. *Zabaikal'skii meditsinskii zhurnal*. 2018;(4): 26–29. (In Russ).]
- Толстова Е.М., Зайцева Н.С., Зайцева О.В. и др. Синдром врожденной центральной гиповентиляции («синдром проклятия Ундины») // *РМЖ*. — 2018. — № 5(II). — С. 92–95. [Tolstova EM, Zaitseva NS, Zaytseva OV, et al. Congenital Central Hypoventilation Syndrome (“Ondine’s curse”) in a child of twins (clinical case). *RMJ*. 2018;(5(II)): 92–95. (In Russ).]
- Мизерницкий Ю.Л. Врожденный центральный гиповентиляционный синдром: клиническое наблюдение (катамнез) // *Доктор.Ру*. — 2014. — № S4. — С. 17–19. [Mizernitsky YuL. Congenital Central Hypoventilation Syndrome: Clinical Case (Follow-Up History). *Doctor.Ru*. 2014;(S4):17–19. (In Russ).]

20. Емельянова О.Н., Пискунова О.Г., Герасимова С.В., Панкова О.В. Врожденный центральный гиповентиляционный синдром: трудный диагноз в практике педиатра // *Вопросы практической педиатрии*. — 2019. — Т. 14. — № 4. — С. 73–77. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-4-73-77> [Emelyanova ON, Piskunova OG, Gerasimova SV, Pankova OV. Congenital central hypoventilation syndrome: a difficult diagnosis in pediatric practice. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2019;14(4):73–77. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-4-73-77>]
21. Maloney MA, Kun SS, Keens TG, Perez IA. Congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis and management. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(4):283–292. doi: <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1445970>
22. Shimokaze T, Sasaki A, Meguro T, et al. Genotype-phenotype relationship in Japanese patients with congenital central hypoventilation syndrome. *J Hum Genet*. 2015;60(9):473–477. doi: <https://doi.org/10.1038/jhg.2015.65>
23. Tovichien P, Rattananont K, Kulthamrongsri N, et al. Rare cause of neonatal apnea from congenital central hypoventilation syndrome. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):105. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03167-8>
24. García Teresa MA, Porto Abal R, Rodríguez Torres S, et al. Spanish patients with central hypoventilation syndrome included in the European Registry. *An Pediatr (Barc)*. 2017;86(5):255–263. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.05.008>
25. Петрова Н.А., Галеева Н.М., Петренко Ю.В. и др. Клиническое наблюдение новорожденного с синдромом центральной альвеолярной гиповентиляции // *Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова*. — 2013. — № 5. — С. 83–90. [Petrova NA, Galeeva NM, Petrenko YV, et al. A clinical case of congenital central hypoventilation syndrome in an infant. *Bulletin of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre*. 2013(5):83–90. (In Russ).]
26. Зрячкин Н.И., Зайцева Г.В., Хмилевская С.А. и др. Синдром врожденной центральной гиповентиляции (два случая из одной семьи) // *Российский педиатрический журнал*. — 2017. — Т. 20. — № 3. — С. 180–184. — doi: <http://doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20-3-180-184> [Zryachkin NI, Zaytseva GV, Khmylevskaya SA, et al. Congenital central hypoventilation syndrome (two cases from the same family). *Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2017;20(3):180–184. (In Russ). doi: <http://doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20-3-180-184>]
27. Горшков Д.В., Новосельцев Д.В., Прицан М.А. и др. Неинвазивная ИВЛ у ребенка с синдромом центральной альвеолярной гиповентиляции // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. — 2019. — Т. 9. — № 4. — С. 78–87. — doi: <https://doi.org/10.30946/2219-4061-2019-9-4-78-87> [Gorshkov DV, Novoseltsev DV, Pritsan MA, et al. Non-invasive APV in a child with the syndrome of central alveolar hypoventilation. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2019;9(4):78–87. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.30946/2219-4061-2019-9-4-78-87>]
28. Петрова Н.А., Брызжин А.В., Фофанова Д.П. и др. Синдром врожденной центральной гиповентиляции. Опыт НИИЦ им. В.А. Алмазова // *Российский журнал персонализированной медицины*. — 2023. — Т. 3. — № 2. — С. 57–67. — doi: <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2023-3-2-57-67> [Petrova NA, Bryzzhin AV, Fofanova DP, et al. Congenital central hypoventilation syndrome. Experience Almazov National Medical Research Centre. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2023;3(2):57–67. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2023-3-2-57-67>]
29. Degl'Innocenti D, Becatti M, Peruzzi M, et al. Systemic oxidative stress in congenital central hypoventilation syndrome. *Eur Respir J*. 2018;52(5):1801497. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01497-2018>
30. Charnay AJ, Antisdell-Lomaglio JE, Zelko FA, et al. Congenital Central Hypoventilation Syndrome: Neurocognition Already Reduced in Preschool-Age Children. *Chest*. 2016;149(3):809–815. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.15-0402>
31. Sivertsen W, Eriksen BH. A newborn baby with apneas. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2016;136(19):1653–1655. doi: <https://doi.org/10.4045/tidsskr.16.0109>
32. Trang H, Bourgeois P, Cheliout-Heraut F. Neurocognition in Congenital Central Hypoventilation Syndrome: influence of genotype and ventilation method. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):322. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01601-7>
33. Bardanzellu F, Pintus MC, Fanos V, Marcalis MA. Neonatal Congenital Central Hypoventilation Syndrome: Why We Should not Sleep on it. Literature Review of Forty-two Neonatal Onset Cases. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15(3):139–153. doi: <https://doi.org/10.2174/1573396315666190621103954>
34. Ljubic K, Fister I Jr, Fister I. Congenital Central Hypoventilation Syndrome: Comprehensive Review and Future Challenges. *J Respir Med*. 2014;2014:1–8. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/856149>
35. Straus C, Trang H, Becquemin MH, et al. Chemosensitivity recovery in Ondine's curse syndrome under treatment with desogestrel. *Respir Physiol Neurobiol*. 2010;171(2):171–174. doi: <https://doi.org/10.1016/j.resp.2010.03.015>
36. Jaiyeola P, El-Metwally D, Viscardi R, et al. Congenital hypoventilation syndrome and Hirschsprung's disease — Haddad syndrome: A neonatal case presentation. *J Neonatal Perinatal Med*. 2015;8(2):165–168. doi: <https://doi.org/10.3233/NPM-15814058>
37. Ramesh P, Boit P, Samuels M. Mask ventilation in the early management of congenital central hypoventilation syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(6):F400–F403. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2008.139931>
38. Sinclair R, Teng A, Jonas C, Schindler T. Congenital central hypoventilation syndrome: A pictorial demonstration of absent electrical diaphragmatic activity using non-invasive neurally adjusted ventilatory assist. *J Paediatr Child Health*. 2018;54(2):200–202. doi: <https://doi.org/10.1111/jpc.13690>
39. Schirwani S, Pysden K, Chetcuti P, Blyth M. Carbamazepine Improves Apneic Episodes in Congenital Central Hypoventilation Syndrome (CCHS) With a Novel PHOX2B Exon 1 Missense Mutation. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(11):1359–1362. doi: <https://doi.org/10.5664/jcs.m.6818>
40. Zaidi S, Gandhi J, Vatsia S, et al. Congenital central hypoventilation syndrome: An overview of etiopathogenesis, associated pathologies, clinical presentation, and management. *Auton Neurosci*. 2018;210:1–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2017.11.003>
41. Cardani S, Di Lascio S, Belperio D, et al. Desogestrel down-regulates PHOX2B and its target genes in progesterone responsive neuroblastoma cells. *Exp Cell Res*. 2018;370(2):671–679. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2018.07.032>

Л.В. Адамян^{1, 2}, Е.В. Сибирская^{1, 3}, И.В. Караченцова³, Л.Г. Пивазян², М.А. Лошкарева⁴, Ю.А. Кириллова³, С.К. Мурватова⁴, К.К. Мурватова⁴

¹ МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

² НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация

³ ОСП РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁴ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Описание клинического случая аномального маточного кровотечения пубертатного периода, осложнившегося анемией тяжелой степени

Контактная информация:

Сибирская Елена Викторовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФПДО МГМСУ, главный внештатный специалист гинеколог детского и юношеского возраста Московской области, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. акад. Г.М. Савельевой педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, руководитель Центра охраны репродуктивного здоровья подростков МО на базе ГБУЗ МО «Долгопрудненская центральная городская больница», заведующая гинекологическим отделением ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Адрес: 119571, Москва, Ленинский проспект, 117, e-mail: elsibirskaya@yandex.ru

Статья поступила: 01.06.2023, принята к печати: 11.08.2023

Обоснование. Аномальное маточное кровотечение пубертатного периода (АМК ПП) является одной из актуальных проблем медицины на сегодняшний день и занимает 2-е место среди причин госпитализации в гинекологические стационары, а частота его распространенности среди девочек пубертатного периода составляет 50%. **Описание клинического случая.** Представлен клинический случай поступившей в отделение гинекологии девочки 15 лет с жалобами на длительные кровянистые выделения из половых путей, слабость, головокружение. В результате проведенных лабораторных и инструментальных исследований был поставлен диагноз «аномальное маточное кровотечение пубертатного периода», осложнением которого явилась железодефицитная анемия (ЖДА). Пациентке провели переливание эритроцитарной взвеси с удельным лейкоцитромбоцитным слоем, а также были назначены гормональная гемостатическая и антианемическая терапия. **Заключение.** На основании данного наблюдения и изученной литературы мы можем сделать вывод не только о том, что ЖДА — это одно из самых распространенных осложнений АМК ПП, но и о том, какую лечебную тактику следует применять в подобных клинических случаях.

Ключевые слова: гинекология, клинический случай, аномальное маточное кровотечение пубертатного периода, железодефицитная анемия

Для цитирования: Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Караченцова И.В., Пивазян Л.Г., Лошкарева М.А., Кириллова Ю.А., Мурватова С.К., Мурватова К.К. Описание клинического случая аномального маточного кровотечения пубертатного периода, осложнившегося анемией тяжелой степени. *Вопросы современной педиатрии.* 2023;22(4):319–323. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i4.2612>

ВВЕДЕНИЕ

Аномальное маточное кровотечение пубертатного периода (АМК ПП) является одной из актуальных проблем медицины на сегодняшний день. АМК представляет собой кровотечение, чрезмерное по длительности (более 8 дней), объему кровопотери (более 80 мл) и/или частоте (менее 24 дней) [1, 2]. Согласно статистическим данным, АМК занимает 2-е место среди причин госпитализации в гинекологические стационары, а частота его распространенности среди девочек пубертатного периода составляет 50% [1]. Возрастная частота дебюта АМК ПП, как правило, от 12 до 14 лет.

В ранее опубликованной нами работе изложено, что Международной федерацией акушеров и гинекологов (International Federation of Gynecology and Obstetrics; FIGO) была признана классификация, в которой выделяют острые АМК — требующие немедленного вмешательства для предотвращения массивной кровопотери, и хронические — кровотечения, чрезмерные по продолжительности, объему и/или частоте, повторяющиеся более 3 мес [3–5]. В зависимости от уровня эстрадиола

в плазме крови различают нескольких видов АМК ПП: гипозэстрогенные — 52%, нормозэстрогенные — 12,6%, гиперэстрогенные — 35,4%. Согласно FIGO, используется классификация АМК, в основе которой лежит этиологический принцип. Всего выделяют девять категорий, из них четыре (группа PALM) отражают структурные изменения, другие четыре (группа COEIN) — неорганические причины кровотечения (еще одна категория в этой же группе соответствует неклассифицированным нарушениям) [6].

Причинами АМК могут быть различные нарушения и заболевания [7, 8]. Наиболее распространенными из них являются гормональный дисбаланс, гипокоагулопатия, последствия заболеваний, особенно печени и почек, воспалительных процессов гениталий [9, 10].

Что касается диагностики, международный консенсус экспертов рабочей группы по менеструальным нарушениям FIGO утверждает, что в обследование пациенток с АМК необходимо включать физикальное обследование и дополнительные методы, а именно: лабораторную диагностику, позволяющую провести подсчет клеток

крови, определение коагуляционной способности, уровня ферритина, хорионического гонадотропина, гормональные тесты и выявление эндокринопатий; визуализацию по показаниям [3].

Согласно клиническим рекомендациями, медикаментозное лечение АМК — наиболее эффективный метод [11]. Первым этапом является остановка кровотечения, вторым — гормональная гемостатическая и антианемическая терапия [12–14]. В качестве антианемической терапии применяют препараты железа, а в качестве гемостатической обычно используют комбинированные оральные контрацептивы (КОК) или гестагенные препараты [11].

Наиболее частыми осложнениями АМК ПП являются железодефицитная анемия (ЖДА), хроническая ановуляция, бесплодие, наличие гиперпластических процессов эндометрия, риск развития рака эндометрия.

ЖДА — это гематологический синдром, для которого характерно нарушение синтеза гемоглобина вследствие дефицита железа. Проявляется ЖДА анемией и сидеропенией. Кровопотеря на фоне менструаций и кровопотеря из-за желудочно-кишечных кровотечений, как правило, являются основными причинами развития ЖДА [15].

Проявления ЖДА зависят от степени дефицита железа, недостаточности гемоглобина и симптомов, вызванных дефицитом железосодержащих ферментов. Одним из синдромов, наблюдающихся у пациентов с ЖДА, является анемический синдром. Он обусловлен снижением содержания гемоглобина и количества эритроцитов, недостаточным обеспечением тканей кислородом. Больные жалуются на общую слабость, утомляемость, снижение работоспособности, головокружение, шум в ушах, мелькание «мушек» перед глазами, учащенное сердцебиение, одышку при физической нагрузке, появление обморочных состояний. Более того, снижаются умственная работоспособность, память, развивается сонливость. При объективном исследовании отмечается бледность кожи и видимых слизистых оболочек [16]. Еще одним синдромом является сидеропенический, проявляющийся ломкостью ногтей, сухостью кожи и слизистых оболочек, ангулярным стоматитом [17, 18]. Более того, для данного синдрома характерно извращение вкуса и обоняния,

жжение языка [19, 20]. В зависимости от уровня гемоглобина судят о тяжести ЖДА и соответственно выделяют три степени: легкая степень характеризуется снижением гемоглобина до 110–90 г/л, средняя — от 89 до 70 г/л, тяжелая — от 69 г/л и ниже [21].

Дефицит железа и ЖДА широко распространены среди женщин на протяжении всей их жизни. Некоторые женщины особенно уязвимы к ЖДА, в том числе женщины с обильными менструальными кровотечениями [12]. В основе тактики лечения АМК ПП, как упоминалось выше, лежит применение гемостатической и антианемической терапии [13, 22, 23]. Данные подходы позволяют остановить кровотечение и привести в норму уровень гемоглобина в крови [14, 24, 25]. Таким образом, ЖДА является серьезным осложнением АМК ПП, риск развития которого врач обязательно должен учитывать при поступлении девочек с кровотечением.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациентка К., 15 лет, проживающая в г. Реутове Московской области, вследствие плохого самочувствия обратилась к врачу с жалобами на кровянистые выделения в течение долгого времени из половых путей, слабость, шум в ушах. Со слов пациентки, аллергических реакций и наследственных заболеваний нет. По рекомендации гинеколога амбулаторного звена принимала транексамовую кислоту и была направлена на сдачу общего анализа крови (ОАК). По результатам ОАК наблюдалось изменение показателей гемоглобина — 37 г/л (референсные значения: 117–153 г/л), ввиду чего машиной скорой медицинской помощи пациентка в тяжелом состоянии была доставлена в отделение гинекологии. В день госпитализации был установлен диагноз: «Аномальное маточное кровотечение пубертатного периода. Анемия тяжелой степени».

Физикальная диагностика

При физикальном обследовании отмечаются бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, сухость кожи. Пациентка жалуется на эпизодические головокружения, сонливость. При проведении ультразвукового

Leila V. Adamyan^{1,2}, Elena V. Sibirskaia^{1,3}, Irina V. Karachentsova³, Laura G. Pivazyan², Maria A. Loshkareva⁴, Yuliya A. Kirillova³, Sabina K. Murvatova⁴, Kamila K. Murvatova⁴

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

² National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

³ Russian Children's Federal Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Abnormal Uterine Bleeding in Adolescence Burdened with Severe Anemia: Clinical Case

Background. Abnormal uterine bleeding (AUB) in adolescence is one of the urgent problems of medicine nowadays. It is on the 2nd place among all the reasons for hospitalization in gynecological departments, and its incidence among girls during puberty is 50%. **Clinical case description.** This is the clinical case of 15-year-old girl admitted to the gynecology department with complaints on long-lasting bloody vaginal discharge, fatigue, dizziness. The diagnosis of «abnormal uterine bleeding in adolescence» burdened with iron deficiency anemia (IDA) was established according to laboratory and instrumental examinations. The patient underwent RBC-transfusion with specific buffy coat and was administered with hormonal hemostatic and anti-anemic therapy. **Conclusion.** We can conclude (with reference to this observation and the reviewed literature) not only that IDA is one of the most common complications of AUB in adolescence, but also what management should be used in such clinical cases.

Keywords: gynecology, clinical case, abnormal uterine bleeding in adolescence, iron deficiency anemia

For citation: Adamyan Leila V., Sibirskaia Elena V., Karachentsova Irina V., Pivazyan Laura G., Loshkareva Maria A., Kirillova Yuliya A., Murvatova Sabina K., Murvatova Kamila K. Abnormal Uterine Bleeding in Adolescence Burdened with Severe Anemia: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(4):319–323. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i4.2612>

исследования (УЗИ) органов малого таза выявлено следующее: матка — $38 \times 30 \times 28$ мм, м-эхо — 11,0 мм; правый яичник — $24 \times 21 \times 30$ мм, фолликулярная структура; левый яичник — $20 \times 18 \times 17$ мм, фолликулярная структура; свободная жидкость в Дугласовом пространстве не визуализируется. Заключение: гиперплазия эндометрия.

Динамика и исходы

В связи с тяжестью состояния из приемного отделения пациентка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии с целью стабилизации гемодинамических показателей. Были назначены переливание эритроцитарной взвеси с удельным лейкотромбоцитным слоем, гормональная гемостатическая терапия, антианемическая терапия. В отделении были проведены гормональная гемостатическая терапия — назначен КОК, содержащий дезогестрел + этинилэстрадиол, антианемическая терапия — железа (III) гидроксид полимальтозат. Перечисленные назначения и манипуляции обеспечили благоприятный прогноз состояния пациентки, которое при выписке было удовлетворительным. Уровень гемоглобина составил 82 г/л. В связи с положительной динамикой были даны следующие рекомендации: физический покой в течение 1 мес, продолжение антианемической и гормональной терапии — железа (III) гидроксид полимальтозат, дезогестрел + этинилэстрадиол, наблюдение у гинеколога, педиатра и гематолога. После отмены КОК, содержащего дезогестрел + этинилэстрадиол, и при обильной ответной реакции рекомендованы госпитализация в стационар и наблюдение с использованием при необходимости гемостатической терапии (транексамовая кислота 500 мг 3 раза в день в течение 5–7 дней).

ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая данные клинического случая, выводы напрашиваются сами собой: описанный выше клинический случай является показательным примером того, что наиболее частым осложнением АМК ПП является ЖДА, а также того, что даже небольшие сукровичные выделения могут внезапно привести к обильному кровотечению у девочек в пубертатном периоде. Именно поэтому очень важны оценка менструальной кровопотери с использованием способа Ли – Уайта, сбор анамнеза и оценка гемодинамических показателей крови.

Нами был проведен поиск литературы на основе электронных баз PubMed, Cochrane Library, Google Scholar. Были использованы ключевые слова «abnormal uterine bleeding», «puberty», «adolescence», «iron deficiency anemia». Всего найдена 19 671 работа. Для качественного синтеза наиболее подходящими по необходимым критериям для нашего клинического случая стали две публикации.

В одном из своих исследований Y. Wang и соавт. пишут о 14-летней девочке, поступившей в отделение гинекологии с сильными болями в нижней части живота, тошнотой, рвотой, головокружениями [26]. Из анамнеза пациентки известно, что в возрасте двух лет в ходе обследования у нее был диагностирован врожденный дефицит фибриногена. Учитывая жалобы пациентки, приняли решение провести трансабдоминальное УЗИ, в результате которого была обнаружена киста правого яичника размером $3,1 \times 2,4$ см. По данным результатов общего анализа крови уровень гемоглобина составил 71 г/л, что явно отражает развитие ЖДА на фоне кровопотери. В результате был поставлен диагноз: «Гемоперитонеум (разрыв желтого тела? разрыв фолликулов?), врожденный дефицит фибриногена (congenital fibrinogen deficiency; CFD), аномальное маточное кровотечение, обусловленное коагу-

лопатией (abnormal uterine bleeding-coagulopathy; AUB-C) и геморрагическая анемия (умеренная)» [26]. Учитывая предоставленные данные, можно сделать вывод, что тяжелая кровопотеря у девочки была связана с нарушением синтеза фактора свертывания крови фибриногена и привела к развитию ЖДА.

В нашем клиническом случае гематологических нарушений, помимо ЖДА, выявлено не было. Таким образом, важно акцентировать внимание на своевременном обращении к гинекологу при начальных клинических симптомах заболевания.

Еще один клинический случай, который нас заинтересовал и который доказывает развитие на фоне АМК ЖДА, был опубликован в 2003 г. N.O. Kanbur и соавт. В гинекологическое отделение поступила 12-летняя девочка с меноррагией во время менархе. Наблюдалось сильное вагинальное кровотечение в течение 16 дней. Пациентка жаловалась на головокружение, тошноту, рвоту. По лабораторным исследованиям уровень гемоглобина составил 5,5 г/дл, что говорит о развитии анемии и проявлении симптомов данного осложнения АМК [27]. По решению врачей была предпринята тактика лечения, заключающаяся в переливании крови и применении КОК, что привело к восстановлению гемостаза и устранению симптомов ЖДА.

Также наше внимание обратило на себя клиническое исследование A.G. Cooke и соавт. В данном ретроспективном когортном исследовании проводился анализ 107 пациенток с АМК и сопутствующей ЖДА (средний возраст — 14,4 года), обратившихся за помощью в медицинские учреждения. Средняя концентрация гемоглобина для всех пациенток составила 7,4 г/дл, и большинство (74%, $n = 79$) поступили в отделение неотложной помощи или были переведены в стационар. Симптоматическая анемия лечилась переливанием крови у 46 пациенток, 7 пациенток получали внутривенную терапию железом либо изначально, либо после неудачного приема железа внутрь. Тяжелая анемия на фоне АМК, требующая неотложной медицинской помощи, включая госпитализацию и переливание крови, является распространенной проблемой у подростков. Авторы продемонстрировали важность раннего выявления пациентов из группы риска и необходимость правильной тактики ведения для снижения числа случаев развития предотвратимого осложнения, такого как ЖДА, у подростков [28].

По данным ранее проведенного нами исследования, в котором были задействованы 110 девочек в возрасте от 11 до 15 лет, юные пациентки обращались за медицинской помощью с дисфункциональным маточным кровотечением пубертатного периода. Были проведены физикальное, инструментальное и лабораторное обследование. Установлено, что предрасполагающими факторами развития АМК ПП являются высокая частота соматической патологии, нарушения нейроэндокринной системы и менструального цикла. При исследовании гормонального фона выявилась закономерность: при повышенном уровне эстрогенов имеет место нормальное или повышенное относительно допустимых возрастных норм содержание фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) при нормальной или сниженной концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ). При гипоэстрогении концентрация ФСГ находится на нижних границах возрастной нормы или снижена, концентрация ЛГ снижена или нормальная. Таким образом, данное исследование доказывает, что изменение концентрации эстрогенов приводит к развитию АМК ПП [29].

В еще одном исследовании, описанном Л.В. Адамьян и соавт., приведены данные о 100 девочках с АМК

ПП, госпитализированных в стационар по экстренным показаниям. Возраст обследуемых пациенток составил от 10 до 17 лет [30]. Было проведено комплексное обследование с целью определения типа АМК ПП и назначено дифференцированное лечение монофазными комбинированными низкодозированными эстроген-гестагенными препаратами с содержанием этинилэстрадиола 30 мкг и левоноргестрела 150 мкг. Полученные результаты обследования пациенток послужили основанием для установления у них различных типов АМК ПП, а именно: у 52% пациенток выявлен гипозэстрогенный тип, у 12,6% — нормозэстрогенный, у 35,4% — гиперэстрогенный тип АМК ПП. Лечение комбинированными низкодозированными эстроген-гестагенными препаратами обусловило гемостатический эффект и стабилизацию стромы и базального слоя эндометрия. В соответствии с полученными результатами комплексного обследования и определенными у пациенток различными типами АМК ПП им было назначено дифференцированное лечение, что также отражает влияние концентрации эстрогенов в крови на развитие АМК ПП [30].

C.S. Venson и соавт. в своем обзоре пишут, что ЖДА — это комплексный диагноз, основанный на концентрации гемоглобина и ферритина. Анемия является конечным результатом дефицита железа, поскольку эритроциты часто сохраняются до поздних стадий дефицита железа, которое необходимо для синтеза гемоглобина, роста и дифференцировки клеток, нейротрансмиссии, иммунитета и сердечно-легочной функции. Что касается этиологии ЖДА, АМК являются одной из наиболее распространенных причин дефицита железа у женщин из стран с высоким уровнем дохода. В своей работе авторы пишут о том, что общее количество железа в организме составляет примерно 3–4 г, из которых 1–2 мг теряется ежедневно и еще 1 мг теряется во время менструации каждый месяц. При анемии уровень гемоглобина составляет < 120 г/л. C.S. Venson и соавт. утверждают, что за счет дефицита железа могут наблюдаться усталость, плохая концентрация (мозговой туман), алопеция, ребристость/ломкость ногтей, боль в ногах, синдром беспокойных ног, снижение толерантности к физической нагрузке, тревожность, плохое настроение, депрессия и плохая работоспособность [31].

Таким образом, ссылаясь на приведенный нами обзор, можно утверждать, что ЖДА является серьезным и нежелательным осложнением АМК ПП, при котором происходит снижение уровня железа в крови, что, в свою очередь, приводит к развитию симптомов, нарушающих жизнедеятельность, а также угрожающих здоровью и жизни пациенток.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Колтунов И.Е. и др. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода: диагностика и тактика лечения (обзор литературы) // *Проблемы репродукции*. — 2016. — Т. 22. — № 6. — С. 89–97. — doi: <https://doi.org/10.17116/repro201622689-97> [Adamyany LV, Sibirskaia EV, Koltunov IE, et al. Abnormal uterine bleeding in puberty: diagnosis and treatment. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2016;22(6):89–97. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/repro201622689-97>]
2. Deligeorgiou E, Karountzos V, Creatsas G. Abnormal uterine bleeding and dysfunctional uterine bleeding in pediatric and adolescent gynecology. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(1):74–78. doi: <https://doi.org/10.3109/09513590.2012.705384>
3. Munro MG. Practical aspects of the two FIGO systems for management of abnormal uterine bleeding in the reproductive

ВЫВОДЫ

Описанный нами клинический случай демонстрирует развитие тяжелой ЖДА как осложнение АМК ПП у юной пациентки. Для своевременного выявления и предотвращения подобных ситуаций необходимо при первых признаках кровотечения обращаться к профильному специалисту — гинекологу детей и подростков, что позволит выявить и поставить диагноз АМК ПП у юных пациенток и избежать таких осложнений, как ЖДА, особенно тяжелой степени.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая (21.01.2022).

INFORMED CONSENT

Child's parent has signed written informed voluntary consent on publication of clinical case description (21.01.2022).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Л.В. Адамян

<https://orcid.org/0000-0002-3253-4512>

Е.В. Сибирская

<https://orcid.org/0000-0002-4540-6341>

И.В. Караченцова

<https://orcid.org/0000-0002-0254-690X>

Ю.А. Кириллова

<https://orcid.org/0000-0001-9057-2827>

Л.Г. Пивазян

<https://orcid.org/0000-0002-6844-3321>

М.А. Лошкарева

<https://orcid.org/0000-0002-3127-5440>

С.К. Мурватова

<https://orcid.org/0000-0002-4964-6510>

К.К. Мурватова

<https://orcid.org/0000-0002-3245-6948>

years. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;40:3–22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.09.011>

4. Клинические рекомендации (проект). Аномальные маточные кровотечения в пубертатном периоде // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. — 2021. — Т. 17. — № 3. — С. 5–30. — doi: <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2021-17-3-5-30> [Clinical guidelines (project). Abnormal uterine bleeding during puberty. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov = Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2021;17(3):5–30. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2021-17-3-5-30>]

5. Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Логинова О.Н. и др. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода: определение и тактика ведения (обзор литературы) // *Проблемы репродукции*. — 2015. — Т. 21. — № 5. — С. 74–79. — doi: <https://doi.org/10.17116/repro201521574-79> [Sibirskaya EV, Adamyany LV,

- Loginova ON, et al. Abnormal uterine bleeding in adolescent (literature review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2015;21(5):74–79. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/repro201521574-79>
6. Доброхотова Ю.Э., Каранашева А.Х. Аномальные маточные кровотечения репродуктивного и перименопаузального периода: современные алгоритмы обследования и лечения // *Актуальные вопросы женского здоровья*. — 2022. — № 1. — С. 8–12. — doi: https://doi.org/10.46393/2713122X_2022_1_8 [Dobrokhotova YuE, Karanasheva AKh. Abnormal uterine bleeding of the reproductive and premenopausal period: modern algorithms for examination and treatment. *Topical Issues of Women's Health*. 2022;(1):8–12. (In Russ). doi: https://doi.org/10.46393/2713122X_2022_1_8]
7. Lebduska E, Beshear D, Spataro BM. Abnormal Uterine Bleeding. *Med Clin North Am*. 2023;107(2):235–246. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2022.10.014>
8. Мишина А.И., Казакова А.В., Уварова Е.В. Факторы риска аномальных маточных кровотечений у девочек пубертатного периода, прогнозирование и профилактика // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. — 2022. — Т. 18. — № 1. — С. 47–55. — doi: <https://www.doi.org/10.33029/1816-2134-2021-17-4-47-55> [Mishina AI, Kazakova AV, Uvarova EV. Risk factors for abnormal uterine bleeding in pubertal girls, prognosis and prevention. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov = Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2022;18(1):47–55. (In Russ). doi: <https://www.doi.org/10.33029/1816-2134-2021-17-4-47-55>]
9. *Детская гинекология: справочник / сост. Б.Б. Маркин, Э.Ю. Яковлева*. — Киев: Знання; 2004. — С. 173–177. — (Библиотека практикующего врача). [Detskaya ginekologiya: Book of reference. Markin BB, Yakovleva EYu, contributors. Kiev: Znannya; 2004. pp. 173–177. (Biblioteka praktikuyushchego vracha). (In Russ).]
10. Дикке Г.Б. Терапевтическая тактика при аномальных маточных кровотечениях, не связанных со структурными аномалиями матки // *Медицинский Совет*. — 2018. — № 21. — С. 168–172. — doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-168-172> [Dikke GB. Therapeutic tactics in abnormal uterine bleeding without anatomical substrate. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(21):168–172. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-168-172>]
11. Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. Гормональная терапия аномальных маточных кровотечений у женщин позднего репродуктивного возраста. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2020. — Т. 19. — № 2. — С. 129–135. — doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-2-129-135> [Sibirskaya EV, Pivazyan LG. Hormonal therapy for management of abnormal uterine bleeding in women of late reproductive age. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020;19(2):129–135. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-2-129-135>]
12. Mirza FG, Abdul-Kadir R, Breyman C, et al. Impact and management of iron deficiency and iron deficiency anemia in women's health. *Expert Rev Hematol*. 2018;11(9):727–736. doi: <https://doi.org/10.1080/17474086.2018.1502081>
13. Селихова М.С., Зверева Е.С. Аномальные маточные кровотечения у девочек. Что делать? // *РМЖ. Мать и дитя*. — 2019. — Т. 2. — № 4. — С. 351–354. — doi: <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2019-2-4-351-354> [Selikhova MS, Zvereva ES. Abnormal uterine bleeding in girls: signs and tools. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019;2(4):351–354. doi: <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2019-2-4-351-354>]
14. Achanna KS, Nanda J. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding. *Med J Malaysia*. 2022;77(3):374–383.
15. DeLoughery TG. Iron Deficiency Anemia. *Med Clin North Am*. 2017;101(2):319–332. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.09.004>
16. Васильева Е.В., Асланян К.С., Пискунова С.Г. Железодефицитная анемия у детей: современный взгляд гематолога // *Главврач Юга России*. — 2017. — № 3. — С. 6–10. [Vasileva E, Aslanyan K, Piskunova S. Iron deficiency anemia in children: the modern view of hematologist. *Glavnyi Vrach Uga Russia*. 2017;(3): 8–10. (In Russ).]
17. Богданов А.Н., Мазуров В.И. Железодефицитные анемии в XXI веке // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. — 2016. — Т. 8. — № 4. — С. 106–112. [Bogdanov AN, Mazurov VI. Iron Deficiency Anemia in the XXI Century. *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2016;8(4):106–112. (In Russ).]
18. Жорова В.Е., Хилькевич Е.Г. Частота и распространенность железодефицитной анемии // *Медицинский Совет*. — 2018. — № 13. — С. 78–81. — doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-13-78-81> [Zhorova VE, Khilkevich EG. Incidence and prevalence of iron deficiency anaemia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(13):78–81. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-13-78-81>]
19. Баранов И.И., Сальникова И.А., Нестерова Л.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитных состояний: взгляд из 2022 г. // *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение*. — 2022. — Т. 10. — № 2. — С. 56–64. — doi: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2022-10-2-56-64> [Baranov II, Salnikova IA, Nesterova LA. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of iron deficiency: the view from 2022. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2022;10(2):56–64. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2022-10-2-56-64>]
20. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019;133:30–39. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2018-05-815944>
21. Доброхотова Ю.Э., Хлынова С.А. Коррекция железодефицитной анемии у гинекологических больных // *Лечебное дело*. — 2017. — № 3. — С. 31–36. [Dobrokhotova YuE, Khlynova SA. Correction of Iron Deficiency Anemia in Gynecological Patients. *Lechebnoe delo*. 2017;(3):31–36. (In Russ).]
22. Уварова Е.В. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. — 2018. — № 1. — С. 64–91. [Uvarova EV. Abnormal uterine bleeding in puberty. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2018;(1):64–91. (In Russ).]
23. Чернуха Г.Е., Ильина Л.М., Иванов И.А. Аномальные маточные кровотечения: ставим диагноз и выбираем лечение // *Гинекология*. — 2018. — Т. 20. — № 4. — С. 4–8. — doi: https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.4.4-8 [Chernuha GE, Iliina LM, Ivanov IA. Abnormal uterine bleeding: we diagnose and choose treatment. *Gynecology*. 2018;20(4):4–8. (In Russ). doi: https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.4.4-8]
24. Elmaoğulları S, Aycan Z. Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018;10(3):191–197. doi: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.0014>
25. Ramalho I, Leite H, Águas F. Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents: A Multidisciplinary Approach. *Acta Med Port*. 2021;34(4):291–297. doi: <https://doi.org/10.20344/amp.12829>
26. Wang Y, Zhao L, Feng X. Two-Pronged Treatment of Hemoperitoneum and Abnormal Uterine Bleeding in an Adolescent Girl With Congenital Fibrinogen Deficiency. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:181. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00181>
27. Kanbur NO, Derman O, Aksu T. Menorrhagia at menarche: a case report. *Int J Adolesc Med Health*. 2003;15(2):161–164. doi: <https://doi.org/10.1515/ijamh.2003.15.2.161>
28. Cooke AG, McCavit TL, Buchanan GR. Iron Deficiency Anemia in Adolescents Who Present with Heavy Menstrual Bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017;30(2):247–250. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2016.10.010>
29. Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Яцык С.П. и др. Аномальное маточное кровотечение пубертатного периода — состояние гормонального фона // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 4. — С. 136–139. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i4.1098> [Sibirskaya EV, Adamyan LV, Yatsyk SP, et al. Abnormal uterine bleeding in adolescents — endocrine profile condition. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2014;13(4):136–139. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i4.1098>]
30. Адамян Л.В., Петрайкина Е.Е., Сибирская Е.В. и др. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода у девочек-подростков: ведение, диагностика и лечение // *Проблемы репродукции*. — 2019. — Т. 25. — № 3. — С. 99–103. — doi: <https://doi.org/10.17116/repro20192503199> [Adamyan LV, Petraykina EE, Sibirskaya EV, et al. Abnormal uterine bleeding during puberty in adolescent girls: the management, diagnosis and treatment. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2019;25(3):99–103. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/repro20192503199>]
31. Benson CS, Shah A, Stanworth SJ. The effect of iron deficiency and anaemia on women's health. *Anaesthesia*. 2021;76 Suppl 4: 84–95. doi: <https://doi.org/10.1111/anae.15405>

Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, Н.В. Журкова², Е.Ю. Захарова³, Л.К. Михайлова², М.А. Бабайкина²¹ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация² НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация³ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

Опыт применения идурсульфазы бета (Хантеразы) у пациента с мукополисахаридозом II типа

Контактная информация:

Вашакмадзе Нато Джумберовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: nato-nato@yandex.ru

Статья поступила: 17.07.2023, принята к печати: 16.08.2023

Обоснование. Мукополисахаридоз II типа (МПС II, также известен как синдром Хантера) — X-сцепленное рецессивное заболевание, обусловленное дефицитом лизосомного фермента идуронат-2-сульфатазы, приводящее к прогрессирующему накоплению гликозаминогликанов (ГАГ) дерматансульфата и гепарансульфата в тканях. Аккумуляция ГАГ в клетках приводит к развитию прогрессирующих патологических нарушений работы различных органов и систем, ранней инвалидизации и снижению продолжительности жизни. Ферментозаместительная терапия (ФЗТ) снижает темпы развития жизнеугрожающих состояний пациента. Наибольшая эффективность ФЗТ описана при раннем ее назначении, особенно на доклинической стадии, когда в клетке еще не произошло выраженных, необратимых изменений и применение патогенетической терапии приведет к снижению темпов накопления ГАГ в лизосомах, замедлению патологического процесса и улучшению самочувствия пациента. **Описание клинического случая.** Пациенту мужского пола с диагнозом МПС II была инициирована ФЗТ идурсульфазой бета в возрасте 6 мес, что привело к более легкому течению заболевания по сравнению с дядей пробандом, имевшим аналогичную мутацию в гене IDS, тяжелый фенотип заболевания и начало ФЗТ в более позднем возрасте (2,5 года). **Заключение.** Ранняя инициация ФЗТ у пациентов с МПС II позволяет существенно замедлить развитие тяжелых и жизнеугрожающих осложнений, увеличить продолжительность и повысить качество их жизни.

Ключевые слова: мукополисахаридоз, клинический случай, идурсульфаза бета, Хантеразы, ферментозаместительная терапия

Для цитирования: Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Захарова Е.Ю., Михайлова Л.К., Бабайкина М.А. Опыт применения идурсульфазы бета (Хантеразы) у пациента с мукополисахаридозом II типа. *Вопросы современной педиатрии.* 2023;22(4):324–330. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i4.2613>

Nato D. Vashakmadze^{1, 2}, Nataliya V. Zhurkova², Ekaterina Yu. Zakharova³, Ludmila K. Mikhaylova², Marina A. Babaykina²¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation² Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation³ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

Idursulfase Beta (Hunterase) Therapeutic Experience in a Patient with Mucopolysaccharidosis Type II

Background. Mucopolysaccharidosis type II (MPS II, Hunter syndrome) is an X-linked recessive disease caused by lysosomal enzyme iduronate-2-sulfatase deficiency resulting in progressive glycosaminoglycans (GAG) accumulation in tissues (dermatan sulfate and heparan sulfate). GAG accumulation in cells leads to the development of progressive pathological disorders, malfunction of various organs and systems, early disability, and decrease in life expectancy. Enzyme replacement therapy (ERT) reduces the rate of life-threatening conditions development in patient. ERT would be more effective if it is prescribed early, especially at preclinical stage. This is the time when there are no severe irreversible changes in the cell, thus, pathogenetic therapy will decrease GAG accumulation in lysosomes, slow down the pathological process, and improve patient's condition. **Clinical case description.** Male patient diagnosed with MPS II was administrated with ERT idursulfase beta at the age of 6 months. It led to milder disease course compared to proband uncle who had similar mutation in the IDS gene, severe disease phenotype, and later initiation of ERT (at the age of 2.5 years). **Conclusion.** Early ERT initiation in patients with MPS II significantly slows down development of severe and life-threatening complications, increases the duration and improves the quality of life.

Keywords: mucopolysaccharidosis, clinical case, idursulfase beta, Hunterase, enzyme replacement therapy

For citation: Vashakmadze Nato D., Zhurkova Nataliya V., Zakharova Ekaterina Yu., Mikhaylova Ludmila K., Babaykina Marina A. Idursulfase Beta (Hunterase) Therapeutic Experience in a Patient with Mucopolysaccharidosis Type II. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2023;22(4):324–330. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i4.2613>

ОБОСНОВАНИЕ

Мукополисахаридоз II типа (МПС II; синдром Хантера) — наследственное мультисистемное заболевание из группы лизосомных болезней накопления [1].

Болезнь Хантера возникает вследствие недостаточности лизосомного фермента идуронат-2-сульфатазы (IDS), приводящей к прогрессирующему накоплению гликозаминогликанов (ГАГ) в различных органах и тканях [2, 3].

Накопление ГАГ (дерматансульфата и гепарансульфата) в лизосомах приводит к гибели клеток и способствует прогрессирующему течению заболевания. Тип наследования — X-сцепленный рецессивный. Клиническая картина у пациентов с МПС II характеризуется различной степенью тяжести [4]. Часто первые симптомы болезни появляются в раннем детском возрасте.

Диагноз МПС II устанавливается на основании клинической картины заболевания, снижения активности фермента идуронат-2-сульфатазы, гиперэкскреции ГАГ с мочой и данных молекулярно-генетического анализа — наличия патогенных вариантов в гене *IDS* [4, 5].

Ген *IDS* расположен на длинном плече X-хромосомы в хромосомной области *Xq28*, имеет длину 44 кб и состоит из 9 экзонов [6].

Впервые МПС II был описан канадским доктором Чарльзом Хантером в 1917 г. Он наблюдал двух братьев, имевших грубые черты лица, низкий рост, выраженные костные деформации и задержку интеллектуального развития [7].

Однако лишь в 1978 г. были выявлены патогенетические механизмы развития болезни.

В настоящее время частота встречаемости МПС II составляет от 0,38 до 1,09 на 100 тыс. всех новорожденных в Бразилии и до 1,09 на 100 тыс. новорожденных в Португалии. В европейских странах распространенность данного заболевания несколько ниже, чем в странах Восточной Азии. В некоторых странах доля МПС II составляет около 50% от всех МПС [8].

Основные клинические проявления заболевания характеризуются Гурлер-подобным фенотипом: грубые черты лица, запавшее переносье, большие губы, макрогlossия, скафоцефалия, короткая шея, нависающий лоб; у пациентов имеются изменения со стороны опорно-двигательного аппарата (задержка роста, деформация скелета, тугоподвижность суставов); нарушение дыхания, частые бронхиты, пневмонии, синдром обструктивного апноэ сна; кардиоваскулярная патология; увеличение печени, селезенки, паховые и пупочные грыжи; патология ЛОР-органов, снижение слуха; нарушение зрения. Прогрессирующая патология центральной нервной системы (ЦНС) наблюдается у 2/3 пациентов [2, 9]. В клинической практике МПС II условно подразделяется на нейропатический и ненейропатический фенотипы [10, 11].

Заболевание имеет хроническое течение и часто приводит к снижению продолжительности жизни. Основными причинами смерти обычно являются осложнения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем [12].

До середины прошлого века лечение МПС II носило симптоматический характер. В 1980 х гг. для терапии МПС впервые внедрили в клиническую практику трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), а с 2006 г. — ферментозаместительную терапию (ФЗТ).

Основной принцип применения ФЗТ заключается во внутривенном введении рекомбинантного дефицитного фермента. На сегодняшний день для лечения МПС II доступны два различных рекомбинантных фермента: идурсульфаз (Elaprase, Shire HGT, впоследствии приобретенная Takeda Pharmaceutical Co., Токио, Япония), одобренная Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в 2006 г., и идурсульфаз бета (Green Cross Corp, Yongin, Корея), одобренная Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств Кореи в 2012 г. [13, 14]. Оба фермента обладают сходными биохимическими и физико-химическими свойствами, эффективно снижают уровень ГАГ в моче, при этом для идурсульфазы бета характерна более высокая удельная ферментативная активность [13, 14].

В России идурсульфаз бета (Хантераза) была зарегистрирована в 2018 г. За годы применения препарат доказал свою безопасность и эффективность [15, 16].

После 24 нед лечения в клинических исследованиях фазы I/II наблюдалось значительное снижение ГАГ в моче, уменьшение объемов печени и селезенки, улучшение показателей теста шестиминутной ходьбы (6MTX), однако отмечалось небольшое улучшение или отсутствие динамики со стороны дыхательной системы, подвижности в суставах и индекса апноэ-гипопноэ [15, 17].

Клиническое исследование фазы II/III аналогичным образом продемонстрировало, что применение идурсульфазы бета в течение 1 года привело к снижению экскреции ГАГ с мочой, не оказывая влияния на задержку развития [15].

Препарат показал свою эффективность и безопасность. ФЗТ хорошо переносится, реакции, связанные с инфузией, наблюдаются у 2/3 пациентов и являются легкими или умеренными [18, 19].

Представляем клинический пример, показывающий эффективность патогенетической терапии при ее назначении в раннем возрасте.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Анамнез болезни. Ребенок от второй беременности (старшей сестре 5 лет, здорова), протекавшей с угрозой прерывания на 12-й нед, фетоплацентарной недостаточностью на 30-й нед, от вторых родов на 38-й нед путем планового кесарева сечения. При рождении масса тела — 3670 г, длина — 52 см, окружность головы — 36 см, оценка по шкале APGAR — 6/7б. После рождения ребенок был переведен в реанимационное отделение с диагнозом: «Двусторонний гидроторакс; открытый артериальный проток; легочная гипертензия; нарушение кровообращения 3-й степени; злокачественная стойкая гипертермия; неонатальная желтуха; тромбоцитопения, внутриутробная двусторонняя полисегментарная пневмония». С целью стабилизации состояния пациент находился на СРАР-терапии (СРАР — Continuous Positive Airway Pressure — постоянное положительное давление в дыхательных путях), затем был переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в течение 3 сут. После стабилизации состояния мальчик наблюдался в педиатрическом отделении с диагнозом: «Бронхолегочная дис-

плазия легкой степени, неполная ремиссия, осложненная рецидивирующей правосторонней пневмонией; дыхательная недостаточность 1-й степени; церебральная ишемия 1–2-й степени; синдром двигательных нарушений».

У пациента отмечалась задержка темпов раннего моторного развития: голову начал держать с 4 мес, сидеть и ползать — с 8 мес, стоять у опоры — с 9 мес, самостоятельно начал ходить в 1 год.

В родословной. У дяди нашего пациента по материнской линии МПС II, брат бабушки умер в раннем возрасте и по описанию имел клинические признаки МПС. Мать ребенка и бабушка являются носительницами семейной мутации $c.598C>T$ ($p.Gln200^*$) в гетерозиготном состоянии в гене *IDS*.

Пациент был вакцинирован BCG в январе 2022 г., иные вакцинации отсутствуют из-за медотводов в связи с частыми респираторными заболеваниями.

МПС II впервые был заподозрен во время госпитализации в педиатрическое отделение в связи с осложненным течением раннего неонатального периода и отягощенной наследственностью. В возрасте 1 мес мальчик был консультирован генетиком, взята кровь для определения активности фермента идуронат-2-сульфатазы.

При проведении тандемной масс-спектрометрии активность ферментов галактоцереброзидазы, альфа-глюкозидазы, альфа-галактозидазы, бета-глюкоцереброзидазы, альфа-идуронидазы, сфингомиелиназы в пределах референсных значений. Исключены болезнь Краббе, Помпе, Фабри, Гоше, Нимана – Пика, МПС I. По результатам исследования выявлено резкое снижение активности идуронат-2-сульфатазы до 0,01 при норме 10–50 мкМ/л/ч.

Рис. 1. Пациент с МПС II типа, возраст 3 мес
Fig. 1. Patient with MPS II, 3 months old



Пациенту проведено молекулярно-генетическое исследование. Методом прямого автоматического секвенирования проведен полный анализ гена *IDS* (NM 000202.8), мутация в котором обуславливает развитие МПС II (болезнь Хантера; OMIM #309900, тип наследования — X-сцепленный рецессивный). В экзоне 5 гена *IDS* обнаружен патогенный вариант нуклеотидной последовательности $c.598C>T$ ($p.Gln200^*$) в гемизиготном состоянии, приводящий к образованию преждевременного стопкодона. Диагноз «мукополисахаридоз, тип II» был подтвержден молекулярно-генетически.

В возрасте 2 мес пациенту проведено комплексное обследование (рис. 1).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) тазобедренных суставов: видимых диспластических изменений не выявлено.

Нейросонография: ликвородинамика не нарушена. Структурных изменений мозга не выявлено.

УЗИ органов брюшной полости: структурных изменений не выявлено.

В связи частыми респираторными заболеваниями и длительным кашлем в 5 мес была проведена компьютерная томография органов грудной клетки. Полученные данные соответствовали инфильтративным изменениям верхней доли правого легкого (в пределах сегмента); кистозной перестройке нижней доли правого легкого; буллам в левом легком. Мальчик был госпитализирован с диагнозом: «Внебольничная правосторонняя верхнедолевая пневмония. Дыхательная недостаточность 1–2-й степени» (рис. 2).

Рис. 2. Пациент с МПС II типа, возраст 5 мес
Fig. 2. Patient with MPS II, 5 months old



Перед началом ФЭТ в 6-месячном возрасте проведено обследование, получены следующие результаты.

Электрокардиография (ЭКГ): синусовая аритмия, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 125–107 уд./мин; вертикальное положение электрической оси сердца (ЭОС); нарушение внутрижелудочкового проведения по правой ножке пучка Гиса; повышение электрической активности правого желудочка.

Эхокардиография (ЭхоКГ): открытое овальное окно — 1,4 мм с гемодинамически незначимым лево-правым сбросом крови; эктопическое крепление хорд к створкам митрального клапана; полости сердца не расширены; глобальная систолическая функция желудочков не нарушена.

УЗИ брюшной полости и почек: гепатомегалия; ротация левой почки; утолщение паренхимы почек.

Электроэнцефалография (ЭЭГ): основная активность дезорганизована, формирование возрастной корковой ритмики задержано; проведение фотостимуляции появления патологической активности не провоцирует; межполушарной асимметрии, эпилептиформной активности не зарегистрировано.

С 6-месячного возраста получает ФЭТ препаратом идурсульфата бета (Хантераза) из расчета 0,5 мг/кг массы тела.

В возрасте 1 год 9 мес мальчик поступил для контрольного обследования (рис. 3).

Физикальная диагностика

Оценка по AnthroPlus: ИМТ — 98,1, z-score +2,07; рост — 86,5 см, z-score -0,17; масса тела — 14 кг, z-score +1,38; температура тела — 36,5 °С. Состояние ребенка средней тяжести по основному заболеванию. Общее самочувствие не нарушено. Телосложение пропорциональное. Мальчик вступает в контакт спустя некоторое время, проявляет интерес к игрушкам и пособиям, самостоятельно манипулирует предметами, выполняет простые инструкции. Эмоциональные реакции адекватны, дифференцированы в зависимости от ситуации. Со слов мамы, аппетит и сон в порядке. Навыки самообслуживания в соответствии с возрастом. Зрительное, слуховое и тактильное восприятие, крупная и мелкая моторика сформированы по возрасту. Речь импрессионная: понимание обращенной речи, простых инструкций, фраз доступно, различение формы и величины по слову затруднительно; экспрессивная: несколько слов и слогов, вокализации, лепет, имитация животных.

Голова по средней линии, поворот головы вправо-влево, наклоны вперед-назад в пределах нормы. Отмечаются фенотипические особенности: макроцефалия, гипертелоризм глаз, запавшее переносье, диспластичные ушные раковины, относительная макростомия, умеренная гипертрофия десен, короткая шея. Сгибательные установки в локтевых, плюснефаланговых сочленениях, контрактур нет. Пассивно установки корригируются. Позвоночник: осанка вялая. Грудная клетка без деформаций. Разведение в тазобедренных суставах не ограничено. Ягодичные, подколенные складки симметричные. Ось нижних конечностей правильная. Уплотнение сводов стоп физиологическое. Кожные покровы физиологиче-

Рис. 3. Пациент с МПС II типа, возраст 1 год 4 мес
Fig. 3. Patient with MPS II, 1 year 4 months old



ской окраски, умеренной влажности, патологической сыпи нет. Подкожно-жировая клетчатка развита достаточно, распределена равномерно. Видимые слизистые оболочки чистые, влажные, розовые. Дыхание через нос свободное. Обе половины грудной клетки участвуют в акте дыхания равномерно. Перкуторный звук над легочными полями ясный легочный. Аускультативно в легких дыхание пузырьное, проводится равномерно по всем полям, хрипов нет. Частота дыхательных движений — 26/мин. Область сердца не изменена. Верхушечный толчок локализован в 5-м межреберье по левой срединно-ключичной линии. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны сердца звучные, ритмичные, патологические шумы не выслушиваются. ЧСС — 112 уд./мин, артериальное давление на руках 100/40 мм рт. ст. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, безболезненный во всех отделах. Пупочная грыжа 0,7 × 0,7 см. Печень увеличена, выступает на 1,5 см от края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Физиологические отправления в норме. Наружные половые органы по мужскому типу, яички в мошонке.

Окончательный диагноз

На основании клинической картины заболевания, данных лабораторного и инструментального обследо-

ваний, результатов энзимодиагностики и молекулярно-генетического обследования был установлен диагноз: «Мукополисахаридоз, тип II. Тип наследования — X-сцепленный рецессивный. Задержка темпов речевого развития. Сгибательные установки в суставах верхних и нижних конечностей».

Динамика и исходы

Лабораторные исследования

Клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови: в пределах нормы.

ГАГ: 7,9 мг/ммоль (норма 3,3–40 мг/ммоль креатинина).

Диагностические процедуры

ЭКГ: ЧСС — 114 (79–113) уд./мин; PQ = 125 мс; QRS = 90 мс; QT = 290 мс; QTc = 400 мс. Вертикальное положение ЭОС. Регистрируется миграция водителя ритма из синусового узла в миокард правого предсердия (доминирует синусовый ритм), легкая аритмия, ЧСС в пределах возрастной нормы. Нарушение проведения по правой ножке пучка Гиса. В ортостазе: прирост ЧСС 18%, синусовый ритм с ЧСС 134 уд./мин, ЭКГ без существенной динамики.

Холтеровское мониторирование ЭКГ: в ночное время отмечается тенденция к брадикардии, постоянно регистрируется АВ-блокада 1-й степени (PQ до 158 мс). Значимых нарушений ритма, эктопической активности, ишемических изменений не выявлено.

ЭхоКГ: отмечается усиленная трабекулярность апикального сегмента левого желудочка, незначительное утолщение межжелудочковой перегородки (6,74 мм, z-score 2,73), в остальном без особенностей.

УЗИ органов брюшной полости: патология не выявлена.

ЭЭГ: эпиактивность не зарегистрирована.

Рентгенография шейного отдела позвоночника: отмечается нарушение статической функции шейного отдела позвоночника в виде сглаживания шейного лордоза; на уровне исследования отмечается сужение просвета носоглотки более чем на 2/3 за счет округлой мягкотканной тени, исходящей из задней стенки носоглотки, прикрывающей хоаны (гипертрофия аденоидов 3-й степени).

Осмотр специалистов

Невролог: МПС II; задержка темпов речевого развития; нарушение поведения.

Ортопед: сгибательные установки в суставах верхних и нижних конечностей.

Офтальмолог: гиперметропия слабой степени OU.

Оториноларинголог: аденоиды 3-й степени.

Кардиолог: нарушение проводимости сердца — АВ-блокада 1-й степени.

Нейропсихолог: обследование уровня психического развития ребенка осуществлялось с помощью методики Г.В. Козловской «Определение отклонений в психическом развитии детей раннего возраста «Гном». Результат обследования: сенсорные и моторные навыки, поведенческие функции сформированы по возрасту, познавательные и речевые функции в стадии формирования.

Количественный результат: 86 баллов — уровень психического развития с незначительной задержкой.

По данным проведенного обследования пациенту установлен диагноз: «Мукополисахаридоз, тип II. Тип наследования — X-сцепленный рецессивный. Задержка темпов речевого развития. Количественный результат 86 баллов — уровень психического развития с незначительной задержкой. Нарушение проводимости сердца: АВ-блокада 1-й степени. Сгибательные установки в суставах верхних и нижних конечностей. Гепатомегалия. Пупочная грыжа. Аденоиды 3-й степени. Гиперметропия слабой степени OU».

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический пример представляет большой интерес для специалистов различных областей.

Раннее назначение ФЗТ играет важную роль в прогнозе заболевания. Можно провести сравнение течения заболевания у данного пациента и его дяди, который имел аналогичную мутацию в гене *IDS* и тяжелую клиническую картину болезни. Дяде пробанда ФЗТ была инициирована в 2,5 года. В настоящее время ему 14 лет 10 мес. Брак родителей не близкородственный. Заболевание у дяди манифестировало в возрасте 6 мес, когда родители обратили внимание на пупочную грыжу, в 8 мес заметили кифоз грудного отдела позвоночника. В 1 год 1 мес появилась тугоподвижность в кистях рук и коленных суставах. В 1 год 9 мес, после проведения ЭхоКГ, впервые выявлена недостаточность митрального клапана 1–2-й степени. У мальчика отсутствовала речь, он так и не начал говорить. В 2 года 1 мес на основании клинической картины заболевания (характерного фенотипа, задержки психоречевого развития, выраженных костно-суставных изменений, контрактур крупных и мелких суставов, деформации позвоночника, патологии кардиоваскулярной системы) был заподозрен МПС. При обследовании ГАГ в моче 1214 Ед. ЦПХ/1 г креатинина (норма до 244). Активность идуронат-2-сульфатазы была снижена до 2,1 нМ/мл/4ч при норме 297–705. С 2 лет 6 мес пациент начал получать ФЗТ. Однако поражение ЦНС продолжало медленно прогрессировать. При тяжелых фенотипах заболевания очень важно раннее начало терапии, это значительно замедляет прогрессирование болезни, как показал пример первого пациента.

Принцип ФЗТ основан на восстановлении уровня энзиматической активности, достаточной для гидролиза накопленных субстратов и для предотвращения их дальнейшего накопления в тканях. Раннее назначение ФЗТ устраняет или замедляет многие соматические проявления болезни, улучшает качество жизни и уменьшает риск смерти [20, 21]. У нашего пациента в 2 года со стороны внутренних органов выявлено только небольшое утолщение межжелудочковой перегородки, ребенок говорит до 10 слов, активный, объем движений в суставах не ограничен. Нормализовался уровень ГАГ.

Как показывают исследования, позднее начало лечения оказывает большое влияние на снижение терапевтической эффективности. Действительно, некоторые

патологические изменения появляются очень рано или уже присутствуют во время гестации [22]. Если начать лечение с рождения, то, по-видимому, ФЗТ способствует снижению прогрессирования заболевания [20, 21].

Считается, что недостаточная эффективность ФЗТ в некоторых тканях обусловлена низкой биодоступностью эндогенного фермента в связи со сниженной васкуляризацией таких тканей, как кость, хрящ, клапаны сердца, а также наличием биологических барьеров, например гематоэнцефалического [22]. Кроме того, в отличие от естественной непрерывной выработки ферментов, внутривенное введение рекомбинантных ферментов ограничено по времени, они быстро выводятся из организма после окончания инфузии [22, 23].

Есть предположение, что эффективность ФЗТ может снижаться вследствие иммунореактивности препарата. По данным J. Muenzer и соавт. и R. Giugliani и соавт., более чем у 50% пациентов появлялись антиидурсульфазные IgG-антитела, а у 21–35% из них — нейтрализующие IgG-антитела, что в ряде случаев ассоциировалось с меньшим снижением уровня ГАГ и улучшением легочных функций [24, 25].

В настоящее время есть немало публикаций, где описаны семейные случаи МПС. В.О. Stephan и соавт. изучили бразильскую семью, в которой 17 человек имели мягкий фенотип МПС II. Все были носителями мутации *p.A77D* в гене *IDS* [26]. Диагностика этой семьи стала возможной только потому, что у одного пробанда в 23 года развилась острая декомпенсированная сердечная недостаточность, не поддающаяся лечению, и ему потребовалась трансплантация сердца. При обследовании перед трансплантацией у пациента были выявлены легкое огрубение лица, гепатомегалия, тугоподвижность плечевых суставов. Пациент умер через 2 дня после трансплантации. Посмертный гистопатологический анализ миокарда методом электронной микроскопии обнаружил накопление ГАГ. Исследование семьи выявило еще 16 мужчин с МПС II. После установления диагноза 6 пациентов из семьи начали получать препарат идурсульфазу (Элапразу), 4 — идурсульфазу бета (Хантеразу). Ни у одного из них не было выявлено побочных эффектов на фоне ФЗТ. Остальные пациенты терапию не получали, двое из них умерли естественной смертью [26]. По данным нашего исследования, впервые в России пациенту в возрасте 6 мес инициирована ФЗТ идурсульфазой бета с выраженным положительным эффектом: пациент набирает психоречевые навыки, его соматическое состояние значительно лучше, чем у дяди, у которого ФЗТ была начата в 2,5 года, у пациента отсутствуют жизнеугрожающие осложнения заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Идурсульфазу бета, применяемая с 2012 г., доказала высокий профиль безопасности и эффективности у пациентов в разных странах мира. Назначение ФЗТ на доклинической стадии или на стадии ранних клинических проявлений способствует стабилизации состояния, улучшает качество жизни пациента и его семьи.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 06.10.2022), на использование его медицинских данных (результатов обследования, лечения, фотографии) в научных целях.

INFORMED CONSENT

Child's parent has signed written informed voluntary consent on publication of clinical case description (signed on 06.10.2022), on using medical data (examination and treatment results, photos) in scientific purposes.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.Д. Вашакмадзе — чтение лекций для ООО «Къези Фармасьютикалс», ООО «Такеда Фармасьютикалс», АО «Санофи-авентис груп», «Нанолек», «АстраЗенека».

Н.В. Журкова — чтение лекций для ООО «Такеда Фармасьютикалс», АО «Санофи-авентис груп», «Нанолек».

Л.К. Михайлова — чтение лекций для «Биомарин Фармасьютикалс».

Е.Ю. Захарова — чтение лекций для ООО «Къези Фармасьютикалс», ООО «Такеда Фармасьютикалс», АО «Санофи-авентис груп», «Нанолек», «АстраЗенека» и др.

М.А. Бабайкина подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Nato D. Vashakmadze — lecturing for pharmaceutical companies Chiesi pharmaceuticals, Takeda, Sanofi Aventis Group, Nanolek, AstraZeneca.

Nataliya V. Zhurkova — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi Aventis Group, Nanolek.

Ludmila K. Mikhaylova — lecturing for pharmaceutical company Biomarini.

Ekaterina Yu. Zakharova — lecturing for pharmaceutical companies Chiesi pharmaceuticals, Takeda, Sanofi Aventis Group, Nanolek, AstraZeneca, etc.

Marina A. Babaykina confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н.Д. Вашакмадзе

<https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

Н.В. Журкова

<https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

Л.К. Михайлова

<https://orcid.org/0000-0002-3346-865X>

М.А. Бабайкина

<https://orcid.org/0000-0001-9510-5515>

Е.Ю. Захарова

<https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Scarpa M. Mucopolysaccharidosis type II. In: *GeneReviews*®. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. University of Washington, Seattle; SeattleWA: 1993.
2. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr*. 2008;167(3):267–277. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0635-4>
3. da Silva EMK, Strufldi MWL, Andriolo RB, Silva LA. Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter Syndrome). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2(2):CD008185. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008185.pub4>
4. D'Avanzo F, Rigon L, Zanetti A, Tomanin R. Mucopolysaccharidosis type II: one hundred years of research, diagnosis, and treatment. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1258. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21041258>
5. Stapleton M, Arunkumar N, Kubaski F, et al. Clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2018;125(1-2):4–17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.01.003>
6. Demydchuk M, Hill CH, Zhou A, et al. Insights into Hunter syndrome from the structure of iduronate-2-sulfatase. *Nat Commun*. 2017;8:15786. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms15786>
7. Hunter C. A Rare Disease in Two Brothers. *Proc R Soc Med*. 1917;10(Sect Study Dis Child):104–116. doi: <https://doi.org/10.1177/003591571701001833>
8. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2017;121(3):227–240. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.05.016>
9. Stapleton M, Kubaski F, Mason RW, et al. Presentation and treatments for Mucopolysaccharidosis Type II (MPS II; Hunter Syndrome). *Expert Opin Orphan Drugs*. 2017;5(4):295–307. doi: <https://doi.org/10.1080/21678707.2017.1296761>
10. Shapiro EG, Jones SA, Escolar ML. Developmental and behavioral aspects of mucopolysaccharidoses with brain manifestations — Neurological signs and symptoms. *Mol Genet Metab*. 2017;122S:1–7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.08.009>
11. Tomanin R, Zanetti A, D'Avanzo F, et al. Clinical efficacy of Enzyme Replacement Therapy in paediatric Hunter patients, an independent study of 3.5 years. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:129. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0129-1>
12. Rigante D, Segni G. Cardiac structural involvement in mucopolysaccharidoses. *Cardiology*. 2002;98(1-2):18–20. doi: <https://doi.org/10.1159/000064674>
13. Kim C, Seo J, Chung Y, et al. Comparative study of idursulfase beta and idursulfase in vitro and in vivo. *J Hum Genet*. 2017;62(2):167–174. doi: <https://doi.org/10.1038/jhg.2016.133>
14. Chung YK, Sohn YB, Sohn JM, et al. A biochemical and physicochemical comparison of two recombinant enzymes used for enzyme replacement therapies of hunter syndrome. *Glycoconj J*. 2014;31(4):309–315. doi: <https://doi.org/10.1007/s10719-014-9523-0>
15. Sohn YB, Cho SY, Park SW, et al. Phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in patients with mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome). *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:67. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-42>
16. Sohn YB, Cho SY, Lee J, et al. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in children aged younger than 6 years with Hunter syndrome. *Mol Genet Metab*. 2015;114(2):156–160. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.08.009>
17. Muenzer J, Guzsavav-Calikoglu M, McCandless SE, et al. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Mol Genet Metab*. 2007;90(3):329–337. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2006.09.001>
18. Sawamoto K, Stapleton M, Alméciga-Díaz CJ, et al. Therapeutic Options for Mucopolysaccharidoses: Current and Emerging Treatments. *Drugs*. 2019;79(10):1103–1134. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01147-4>
19. Bradley LA, Haddow HRM, Palomaki GE. Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): Results from a systematic evidence review. *Genet Med*. 2017;19(11):1187–1201. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2017.30>
20. Dierenfeld AD, McEntee MF, Vogler CA, et al. Replacing the enzyme alpha-L-iduronidase at birth ameliorates symptoms in the brain and periphery of dogs with mucopolysaccharidosis type I. *Sci Transl Med*. 2010;2(60):60ra89. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001380>
21. Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Журкова Н.В. и др. Мукополисахаридоз II типа: эффективность ферментозаместительной терапии // *Вопросы современной педиатрии*. — 2019. — Т. 18. — № 6. — С. 485–490. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i6.2070> [Vashakmadze ND, Namazova-Baranova LS, Zhurkova NV, et al. Mucopolysaccharidosis type II: Enzyme Replacement Therapy Efficiency. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019;18(6):485–490. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i6.2070>]
22. Lagler FB. Current and Emerging Therapies for Mucopolysaccharidoses. *Handb Exp Pharmacol*. 2020;261:39–56. doi: https://doi.org/10.1007/164_2019_263
23. Xie H, Chung J-K, Mascelli MA, McCauley TG. Pharmacokinetics and bioavailability of a therapeutic enzyme (idursulfase) in cynomolgus monkeys after intrathecal and intravenous administration. *PLoS ONE*. 2015;10(4):e0122453. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122453>
24. Muenzer J, Beck M, Eng CM, et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. *Genet Med*. 2011;13(2):95–101. doi: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181fea459>
25. Giugliani R, Harmatz P, Jones SA, et al. Evaluation of impact of anti-idursulfase antibodies during long-term idursulfase enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II patients. *Mol Genet Metab Rep*. 2017;12:2–7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2017.01.014>
26. Stephan BO, Quaio CR, Spolador GM, et al. Impact of ERT and follow-up of 17 patients from the same family with a mild form of MPS II. *Clinics (Sao Paulo)*. 2022;77:100082. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2022.100082>

Т.С. Бельшева¹, Т.В. Наседкина², Т.Т. Валиев¹, Е.В. Шарাপова¹, В.В. Семенова^{1, 2}, В.М. Козлова¹, С.Н. Михайлова¹, И.С. Клецкая³, А.В. Бутузов³, Я.В. Вишневская¹, В.В. Лозовая¹, О.А. Гусарова¹, А.О. Туманян¹, О.А. Малихова^{1, 4}, С.Р. Варфоломеева¹

¹ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

² Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва, Российская Федерация

³ РДКБ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁴ РМАНПО, Москва, Российская Федерация

Роль генетического тестирования и комплексного эндоскопического обследования в дифференциальной диагностике наследственных полипозов у пациентов детского и юношеского возраста: десятилетний опыт клиники

331

Контактная информация:

Бельшева Татьяна Сергеевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, тел.: +7 (926) 262-56-03, e-mail: klinderma@bk.ru

Статья поступила: 09.01.2023, принята к печати: 11.08.2023

Обоснование. Наследственные полипозные синдромы (НПС) представляют собой группу редких генетических заболеваний, характеризующихся развитием множественных эпителиальных образований в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), обладающих высоким риском малигнизации и развития неоплазий других локализаций. Тактика динамического наблюдения при наследственных полипозах имеет существенные различия, и дифференциальная диагностика может представлять сложность ввиду вариабельности фенотипа и сходства клинических проявлений. **Цель исследования** — определить роль молекулярно-генетического тестирования и эндоскопического исследования в диагностике и лечении детей с наследственными полипозными синдромами. **Материалы и методы.** В ретроспективное наблюдательное исследование были включены 17 пациентов с клиническими признаками наследственных полипозов, обратившихся в НИИ детской онкологии и гематологии им. Л.А. Дурнова за период с 2013 по 2023 г. Всем пациентам было выполнено молекулярно-генетическое тестирование и комплексное эндоскопическое исследование верхних и нижних отделов ЖКТ. **Результаты.** По результатам генетического тестирования выделены 7 групп пациентов с различными мутациями в генах, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами: STK11 (35,3%; n = 6), APC (17,6%; n = 3), PTEN (11,8%; n = 2), SMAD4 (5,9%; n = 1), BMPR1A (5,9%; n = 1), MUTYH (5,9%; n = 1), MLH1 (5,9%; n = 1). Также у одной пациентки с колоректальным раком на фоне предшествующего аденоматозного полипа выявлены патогенные варианты мутаций в генах ATM и CHEK2, что можно рассматривать как наличие мультилокусного опухолевого синдрома (MINAS) (5,9%, n = 1). У одной (5,9%) пациентки с множественными гамартонными полипами тела желудка и множественными гастроинтестинальными стромальными опухолями желудка (ГИСО) патогенных мутаций не выявлено. Комплексное эндоскопическое исследование проведено 14 (82,3%) пациентам, во всех случаях были выявлены эпителиальные или неэпителиальные образования желудка и кишечника. Злокачественные новообразования 12-перстной и толстой кишок диагностированы у 3 из 14 пациентов (21,4%). Морфологические варианты выявленных образований в ЖКТ были представлены гамартонными, гиперпластическими и ювенильными полипами, аденомами, зубчатыми аденомами, аденокарциномой и ГИСО. Выявленные эпителиальные образования в желудке, 12-перстной кишке и толстой кишке у 8 из 14 пациентов (57,1%) были удалены методами эндоскопической полипэктомии и эндоскопической резекции слизистой оболочки. В отдельных случаях проводили резекцию тонкой кишки (14,3%, n = 2), тотальную колэктомию (14,3%, n = 2) и гастрэктомию (14,3%, n = 2). **Заключение.** Понимание молекулярно-биологической этиологии развития НПС, особенностей эндоскопической диагностики и лечения позволяет оптимизировать тактику ведения данной группы пациентов и минимизировать риски развития злокачественных новообразований верхних и нижних отделов ЖКТ, а также опухолей внекишечной локализации путем проведения своевременных лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: наследственные полипозные синдромы, гамартонные полипозы, аденоматозные полипозы, синдром Пейтца – Егерса, синдром Коудена, наследственный ювенильный полипоз, семейный аденоматозный полипоз, MUTYH-ассоциированный полипоз, синдром Линча, эндоскопическая диагностика, эндоскопическое лечение, полипэктомия, колоректальный рак, генные мутации, APC, MUTYH, STK11, SMAD4, BMPR1A, PTEN

Для цитирования: Бельшева Т.С., Наседкина Т.В., Валиев Т.Т., Шарапова Е.В., Семенова В.В., Козлова В.М., Михайлова С.Н., Клецкая И.С., Бутузов А.В., Вишневская Я.В., Лозовая В.В., Гусарова О.А., Туманян А.О., Малихова О.А., Варфоломеева С.Р. Роль генетического тестирования и комплексного эндоскопического обследования в дифференциальной диагностике наследственных полипозов у пациентов детского и юношеского возраста: десятилетний опыт клиники. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(4):331–342. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i4.2614>

ВВЕДЕНИЕ

Наследственные полипозные синдромы (НПС) представляют собой группу редких генетических заболеваний, характеризующихся развитием множественных эпителиальных образований в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), обладающих высоким риском малигнизации [1]. Все пациенты, вне зависимости от фенотипических проявлений заболевания, имеют повышенный риск развития злокачественных опухолей, в частности колоректального рака (КРР), в структуре заболеваемости которого от 3 до 5% всех случаев связано с наличием генетических мутаций. Большинство наследственных полипозных синдромов характеризуются аутосомно-доминантным типом наследования, что может играть важную роль при планировании деторождения [2].

Все НПС условно можно разделить на две основные группы — гамартомные (развивающиеся в рамках

синдрома Пейтца – Егерса, синдрома Коудена и наследственного ювенильного полипоза) и аденоматозные полипозы (семейный аденоматозный полипоз и *MUTYH*-ассоциированный полипоз) [2]. К отдельной группе заболеваний относится синдром Линча, клиническая манифестация которого происходит преимущественно во взрослом возрасте, в связи с чем крайне важными являются раннее выявление носительства генетических мутаций и своевременное начало скринингового наблюдения [3].

Синдром Пейтца – Егерса (СПЕ; OMIM #175200) относится к группе гамартомных полипозов, наследуется по аутосомно-доминантному типу, патогенез развития связан с повреждением гена *STK11*. Распространенность в популяции составляет приблизительно 1 на 50–200 тыс. новорожденных [4]. К основным проявлениям заболевания относятся множественные эпителиальные образования ЖКТ, нарушение пигментации кожных покровов

Tatiana S. Belysheva¹, Tatiana V. Nasedkina², Timur T. Valiev¹, Elena V. Sharapova¹, Vera V. Semenova^{1, 2}, Valentina M. Kozlova¹, Svetlana N. Mikhaylova¹, Irina S. Kletsckaya³, Alexey V. Butuzov³, Yana V. Vishnevskaja¹, Valeria V. Lozovaya¹, Olga A. Gusarova¹, Armen O. Tumanyan¹, Olga A. Malichova^{1, 4}, Svetlana R. Varfolomeeva¹

¹ National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

² Engelhardt Institute of Molecular Biology, RAS, Moscow, Russian Federation

³ Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Role of Genetic Testing and Complex Endoscopic Examination in Differential Diagnosis of Hereditary Polyposis in Pediatric and Adolescent Patients: 10 Years Clinical Experience

Background. Hereditary polyposis syndromes (HPS) are a group of rare genetic diseases characterized by multiple epithelial lesions in the gastrointestinal tract (GIT) with high risk of malignancy and neoplasia development in other localizations. The case follow-up tactics in hereditary polyposis have significant differences, and differential diagnosis can be complicated due to the phenotype variability and the clinical manifestations similarity. **Objective. The aim of the study is** to determine the role of molecular genetic testing and endoscopic examination in the diagnosis and management of children with HPS. **Materials and methods.** The retrospective observational study included 17 patients with clinical signs of hereditary polyposis who applied to the L.A. Durnov Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology during the period from 2013 to 2023. All patients underwent molecular genetic testing and comprehensive endoscopic examination of upper and lower GIT. **Results.** We have divided patients into 7 groups according to the results of genetic testing. Patients had various mutations in genes associated with hereditary tumor syndromes: *STK11* (35.3%; $n = 6$), *APC* (17.6%; $n = 3$), *PTEN* (11.8%; $n = 2$), *SMAD4* (5.9%; $n = 1$), *BMPR1A* (5.9%; $n = 1$), *MUTYH* (5.9%; $n = 1$), *MLH1* (5.9%; $n = 1$). One female patient with colorectal cancer with history of adenomatous polyp had pathogenic variants in the *ATM* and *CHEK2* genes; it could be considered as multi-locus tumor syndrome (MINAS) (5.9%, $n = 1$). Another female patient (5.9%) had multiple gastric body hamartoma polyps and multiple gastric gastrointestinal stromal tumors (GIST) but with no pathogenic mutations. Complex endoscopic examination was performed in 14 (82.3%) patients. Epithelial or non-epithelial lesions of the stomach and intestine were revealed in all cases. Malignant tumors of duodenum and colon were diagnosed in 3 out of 14 patients (21.4%). Morphological variants of these GIT lesions were represented by hamartoma, hyperplastic, and juvenile polyps, adenomas, serrated adenomas, adenocarcinoma, and GIST. The diagnosed epithelial lesions of the stomach, duodenum, and colon were removed via endoscopic polypectomy and endoscopic mucosal resection in 8 out of 14 patients (57.1%). Some cases required small bowel resection (14.3%, $n = 2$), total colectomy (14.3%, $n = 2$), and gastrectomy (14.3%, $n = 2$). **Conclusion.** Understanding the molecular and biological etiology of HPS, its endoscopic diagnosis, and treatment features allows us to optimize the management of such patients and to minimize the risks of developing malignant tumors in upper and lower GIT, as well as extraintestinal tumors by carrying out timely medical and preventive measures.

Keywords: hereditary polyposis syndromes, hamartomatous polyposis, adenomatous polyposis, Peutz-Jeghers syndrome, Cowden syndrome, hereditary juvenile polyposis, familial adenomatous polyposis, *MUTYH*-associated polyposis, Lynch syndrome, endoscopic examination, endoscopic treatment, polypectomy, colorectal cancer, gene mutation, *APC*, *MUTYH*, *STK11*, *SMAD4*, *BMPR1A*, *PTEN*

For citation: Belysheva Tatiana S., Nasedkina Tatiana V., Valiev Timur T., Sharapova Elena V., Semenova Vera V., Kozlova Valentina M., Mikhaylova Svetlana N., Kletsckaya Irina S., Butuzov Alexey V., Vishnevskaja Yana V., Lozovaya Valeria V., Gusarova Olga A., Tumanyan Armen O., Malichova Olga A., Varfolomeeva Svetlana R. Role of Genetic Testing and Complex Endoscopic Examination in Differential Diagnosis of Hereditary Polyposis in Pediatric and Adolescent Patients: 10 Years Clinical Experience. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(4):331–342. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i4.2614>

вов и высокий риск развития опухолевых заболеваний в течение жизни (табл. 1). Для заболевания характерны нарушения пигментации кожных покровов по типу лентиго — на красной кайме губ, коже вокруг рта, на щеках, ладонях и подошвах [5]. В 20% наблюдений клиническая манифестация СПЕ происходит вследствие развития острой кишечной непроходимости или толстокишечной инвагинации, а также анемии неясного генеза или мальабсорбции [4]. Частота локализации эпителиальных образований в ЖКТ различна: в 60–90% наблюдений — проксимальные отделы тонкой кишки (преимущественно тощая кишка), в 20–30% — толстая кишка, в 20–25% — желудок [6].

Основными методами эндоскопической диагностики у данной группы пациентов являются эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), тонкокишечная и толстокишечная эндоскопия, а также эндосонографическое исследование. Количество эпителиальных образований в ЖКТ может быть переменным (так же, как и размеры) — от единичных до нескольких сотен. Гамартомные полипы при СПЕ характеризуются многодольчатой структурой, папиллярным типом поверхности, покрытой гиперплазированной железистой слизистой оболочкой. При осмотре в режимах узкоспектральной визуализации и увеличения изменения сосудистого и ямочного рисунков соответствуют 1-му типу по классификации Narrow-Band Imaging International Colorectal Endoscopic (NICE). При инструментальной пальпации отмечается плотность структуры образований в связи с наличием множественных разветвленных дре-

вовидных пучков гладких мышечных волокон в строме, что является важным дифференциально-диагностическим признаком в сравнении с аденоматозными полипами ЖКТ [7]. Следует отметить, что у пациентов с СПЕ возможно формирование не только гамартомных, но и аденоматозных образований, обнаружение которых может стать причиной ошибочного диагноза [8]. Эндоскопическая тактика лечения эпителиальных образований ЖКТ аналогична изложенной в рекомендациях, разработанных Европейским обществом гастроинтестинальных эндоскопистов (European Society of Gastrointestinal Endoscopy; ESGE) и Американской коллегией гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology; ACG) для взрослых пациентов (рис. 1). В связи с высоким риском развития эпителиальных образований в тонкой кишке пациентам с СПЕ рекомендовано также проведение капсульной тонкокишечной эндоскопии и двухбаллонной энтероскопии, показывающих большую диагностическую точность по сравнению с рентгенологическим исследованием [9–11]. Кроме того, метод двухбаллонной энтероскопии используется также для эндоскопического удаления образований и уменьшения объема больших хирургических операций. При подозрении на злокачественные новообразования поджелудочной железы у пациентов с СПЕ рекомендовано эндосонографическое исследование, обладающее высокой чувствительностью и специфичностью [12]. Проведение скрининговых эндоскопических исследований при СПЕ начинается в возрасте 8 лет (по показанию — раньше) (табл. 2).

Таблица 1. Наследственные полипозы. Этиология, фенотипические особенности и опухолевый риск [2]

Table 1. Hereditary polyposis. Etiology, phenotypic features, and tumor risk [2]

Наследственные полипозные синдромы	Генетические мутации	Риск колоректального рака	Риск поражения других отделов ЖКТ	Другие проявления / опухолевый риск
Синдромы гамартомных полипозов				
Синдром Пейтса – Егерса	<i>STK11</i> (80–94%) AD	15–57%	Желудок: 29% Тонкий кишечник: 13% Поджелудочная железа: 11–36%	Пигментация красной каймы губ, рак молочных желез (32–54%), яичек (15%), матки (9%), шейки матки (10%), яичников (21%), легких (7–17%)
Синдром Коудена	<i>PTEN</i> (70–80%) AD	9–16%	Ассоциаций не выявлено	Макроцефалия, макулярная пигментация головки полового члена, трихомеломы, ладонно-подошвенный кератоз, веррукозные папулы кожи лица, расстройства аутистического спектра; рак молочных желез (25–85%), щитовидной железы (3–38%), эндометрия (5–28%), рак почек (15–34%), меланома (6%)
Наследственный ювенильный полипоз	<i>SMAD4</i> ; <i>BMPR1A</i> (40–60%) AD	39–68%	Желудок / тонкий кишечник / поджелудочная железа (21%)	Пролапс митрального клапана, дефект межжелудочковой перегородки, эпилепсия, врожденные аномалии глаза, телеангиэктазии, артериальные аневризмы
Синдромы аденоматозных полипозов				
Семейный аденоматозный полипоз (САП)	<i>APC</i> (70–90%) AD	САП 100% Аттенуированный САП 70%	12-перстная кишка: 4–12% Желудок: < 1% Поджелудочная железа: 1,7%	Остеомы, кисты сальных желез, эпидермоидные кисты, фибромы, липомы (синдром Гарднера); врожденная гетеротопия пигментного эпителия сетчатки; гепатобластома, десмоидные опухоли, опухоли ЦНС (< 1%) и щитовидной железы (1–12%)
<i>MUTYH</i> -ассоциированный полипоз	<i>MUTYH</i> (16–40%) AR	19–43%	Желудок: 1% 12-перстная кишка: 4%	Рак яичников, мочевого пузыря, молочных желез, эндометрия (риск неизвестен)

Примечание. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; AD — аутомомно-доминантный тип наследования; AR — аутомомно-рецессивный тип наследования.

Note. GIT (ЖКТ) — gastrointestinal tract; AD — autosomal dominant inheritance; AR — autosomal recessive inheritance.

Рис. 1. Тактика эндоскопического удаления эпителиальных образований толстой кишки, согласно клиническим рекомендациям ESGE [34]
Fig. 1. Endoscopic removal of colon epithelial lesions as per ESGE guidelines [34]

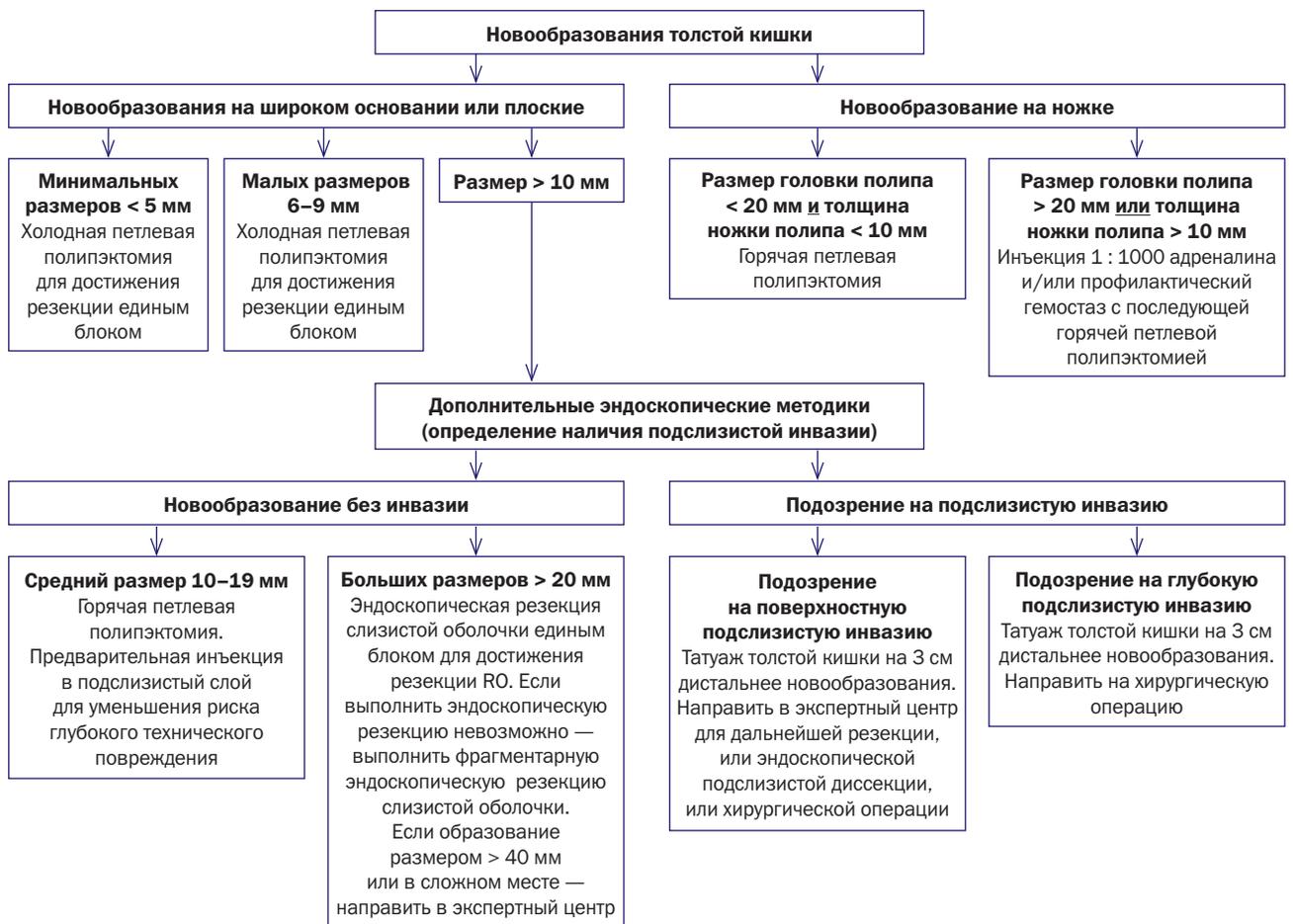


Таблица 2. Основные положения клинических рекомендаций ESGE и ACG по наблюдению и лечению пациентов с наследственными полипозными синдромами [2]

Table 2. Summary of ESGE and ACG guidelines on follow-up and management of patients with hereditary polyposis syndromes [2]

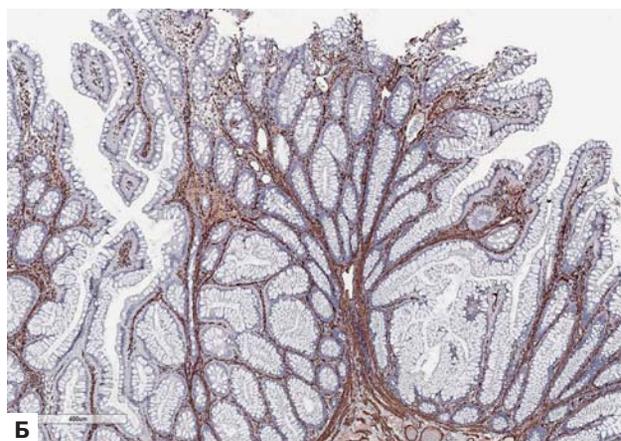
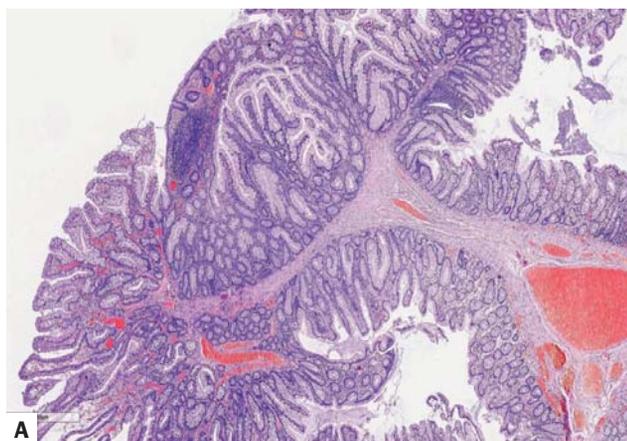
Исследование	Возраст начала скрининга, годы	Временной интервал, годы
Семейный аденоматозный полипоз		
ЭГДС	25–30	1–3
Толстокишечная эндоскопия	ACG — 10–15; ESGE — 12–14	1–2
MUTYH-ассоциированный полипоз		
ЭГДС	25–30	1–3
Толстокишечная эндоскопия	ACG — 25–30; ESGE — 18	1–2
Синдром Пейтца – Егерса		
ЭГДС	8 (если нет полипов, повторное исследование в 18 лет)	ACG — 3; ESGE — 1–3
Толстокишечная эндоскопия	8 (если нет полипов, повторное исследование в 18 лет)	ACG — 3; ESGE — 1–3
Тонкокишечная эндоскопия / МРТ брюшной полости	8 (если нет полипов, повторное исследование в 18 лет)	ACG — 3; ESGE — 1–3
Эндо-УЗИ поджелудочной железы / МРТ панкреатобилиарной области	30	ACG — 3; ESGE — 1–3
Ювенильный полипоз		
ЭГДС	ACG — 12–15; ESGE: мутации SMAD4 — 18, BMPR1A — 25	1–3
Толстокишечная эндоскопия	12–15	1–3
Синдром Коудена		
ЭГДС	15	2–3
Толстокишечная эндоскопия	15	2

Примечание. ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия.

Note. EGD (ЭГДС) — esophagogastroduodenoscopy.

Рис. 2. Полип Пейтца – Егерса в толстой кишке. А — гистологическое исследование. В основании полипа определяются пучки гладкомышечных волокон с формированием древовидной конфигурации. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×40. Б — иммуногистохимическое исследование. Экспрессия SMA в гладкомышечных волокнах. Ув. ×80

Fig. 2. Peutz-Jeghers polyp in the colon. А — histological examination. Smooth muscle fibers with tree-like structure were determined in the bottom of polyp. Hematoxylin and eosin staining; ×40. Б — immunohistological analysis. SMA expression in smooth muscle fibers; ×80



Полипы Пейтца – Егерса имеют характерное гистологическое строение: для них свойственна ворсинчатая архитектура с древовидно ветвящимися гладкомышечными элементами в основании. Полипы Пейтца – Егерса, локализованные в желудке, часто морфологически неотличимы от ювенильных или гиперпластических полипов [13, 14], в связи с чем в таких случаях всегда важна корреляция с клиническими и эндоскопическими данными (рис. 2А, Б).

Синдром Коудена (OMIM #158350) относится к группе гамартомных полипозов, наследуется по аутосомно-доминантному типу, патогенез развития связан с инактивацией гена *PTEN*. С повреждением гена *PTEN* также сопряжено развитие двух других синдромов — Лермитта – Дюкло и Баннаяна – Райли – Рувалькабы. Характерной особенностью всех трех синдромов является образование множественных гамартом в различных органах и тканях, включая ЖКТ (см. табл. 1).

По данным зарубежной литературы, наиболее частыми вариантами локализации эпителиальных образований в ЖКТ являются желудок (75%), толстая кишка (66%), пищевод (66%) и 12-перстная кишка (37%) [15].

Эндоскопическая картина и тактика лечения гамартомных полипов при синдроме Коудена аналогичны таковым при СПЕ [7] (см. рис. 1). Также при эндоскопическом исследовании возможно выявление участков гликогенного акантоза слизистой оболочки пищевода в виде множественных плоско-возвышающихся белесоватого цвета изменений размерами 1–2 мм в диаметре [16].

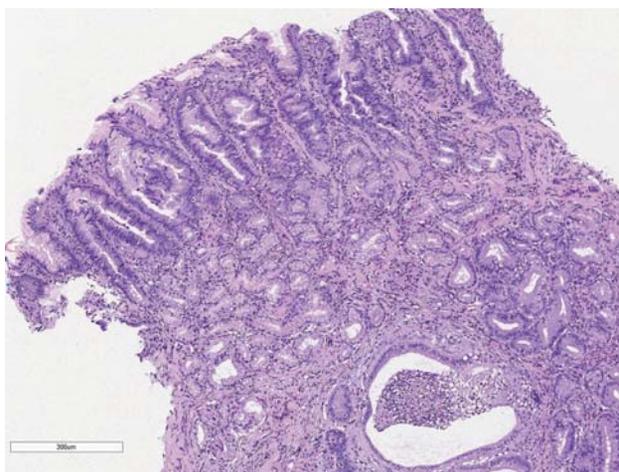
Другими характерными клиническими проявлениями синдрома Коудена являются макроцефалия, расстройства аутистического спектра, задержка умственного развития и кожные изменения — макулярная пигментация головки полового члена, трихолемомы, ладонно-подошвенный кератоз, веррукозные папулы кожи лица [17] (см. табл. 1). Проведение скрининговых эндоскопических исследований начинается в возрасте 15 лет (см. табл. 2).

Полипы ЖКТ при *PTEN*-синдромах могут быть представлены различными гистологическими типами и их комбинациями [18]. Наиболее часто встречаются гиперпластические, гамартомные, ювенильные полипы, аденомы и ганглионейромы [14], при этом гиперпластические полипы сами по себе не являются диагностическими для синдрома Коудена.

В 12-перстной кишке чаще всего определяются гамартомные полипы, ганглионейромы и аденомы [14]. У большинства пациентов диагностируются полипы желудка [19], часто множественные, диаметром 1–20 мм и более, гистологически представленные гиперпластическими и гамартомными полипами. Дисплазия в них не описана (рис. 3).

Наследственный ювенильный полипоз (НЮП; OMIM #175050, 174900) относится к группе гамартомных полипозов, наследуется по аутосомно-доминантному типу, патогенез развития в 60% наблюдений связан с мутациями в генах *SMAD4* и *BMPR1A*, которые в 25–50% случаев возникают *de novo* [6]. Распространенность в популяции составляет 1 на 100 тыс. [20]. Заболевание характеризуется наличием множественных эпителиальных образований в различных отделах ЖКТ, преимущественно в толстой кишке. Ювенильные полипы при НЮП могут возникать в любом возрасте.

Рис. 3. Гамартомный полип антрального отдела желудка у пациента с синдромом Коудена, гистологическое исследование. Гиперплазированные и извитые желудочные ямки, кистозно расширенная железа. Строма с воспалительным инфильтратом. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×80



Характерными эндоскопическими особенностями данных образований являются крупный размер, подвижное сформированное основание, гиперемированная поверхность, обусловленная усиленным извитым микрососудистым рисунком, и густой налет слизи на поверхности.

При морфологическом исследовании отмечаются отек собственной пластинки слизистой оболочки, кистозные железы в структуре образования со слизистым содержимым и примесью нейтрофилов [21].

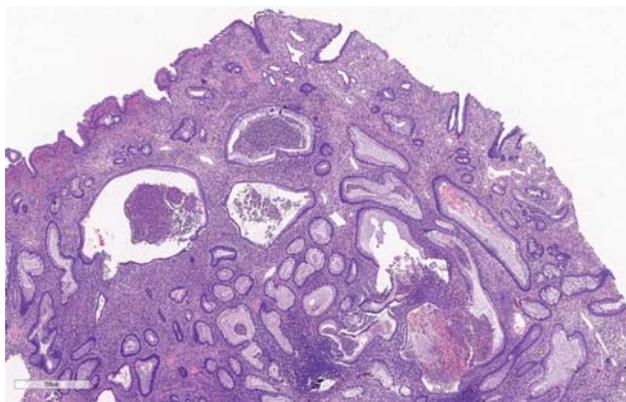
Мелкие ювенильные полипы при НЮП неотличимы от спорадических. Их поверхность часто эрозирована, строма отечна, с выраженной воспалительной инфильтрацией, встречаются кистозно расширенные железы с реактивными изменениями эпителия (рис. 4). В мультибулярных или атипичных вариантах полипов поверхность может быть дольчатой, отмечается ветвление и почкование желез, а кистозные изменения выражены в меньшей степени. Очаги дисплазии эпителия встречаются достаточно часто, особенно в мультилобулированных или атипичных полипах [22].

Ювенильные полипы желудка характеризуются выраженной фовеолярной гиперплазией, отеком стромы. Дисплазия отмечается в 15% полипов. Бывает крайне затруднительно достоверно дифференцировать гиперпластические, ювенильные полипы и полипы Пейтца – Егерса желудка на основании только гистологических данных, поэтому в таких случаях допустимо использовать термин «гамартомный полип, без дополнительных условий» [13, 14].

Для ювенильного полипоза, связанного с мутациями в гене *SMAD4*, характерны более тяжелые фенотипические проявления заболевания в виде множественных сосудистых аномалий — артериовенозных мальформаций, телеангиэктазий и, как следствие, повышенного риска развития кровотечения [23]. Нередко клиническая манифестация заболевания происходит вследствие развития желудочно-кишечного кровотечения [24]. У пациентов с НЮП отмечается высокий риск развития КРР (39–68%) и злокачественных опухолей желудка, тонкой кишки и поджелудочной железы (21%), возникающих преимущественно в возрасте старше 15 лет (см. табл. 1, 2). В связи с чем данной группе пациентов при отсутствии клинических проявлений заболевания рекомендовано проведение диагностических эндоскопических исследований — толстокишечной эндоскопии и ЭГДС — в воз-

Рис. 4. Ювенильный полип толстой кишки, гистологическое исследование. Отек и плотный воспалительный инфильтрат в строме. Кистозно расширенные крипты. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 40$

Fig. 4. Juvenile colon polyp, histological examination. Edema and sclerotic inflammatory infiltrate in the stroma. Cystic dilatation of the crypts. Hematoxylin and eosin staining; $\times 40$



расте 15 лет [25, 26]. Скрининговые эндоскопические исследования следует повторять ежегодно при обнаружении полипов в ЖКТ или каждые 2–3 года, если таковые не определяются [25, 26] (см. табл. 2). Тактика лечения гамартомных полипов аналогична общепринятым стандартам эндоскопического лечения эпителиальных образований ЖКТ — петлевая полипэктомия, эндоскопическая резекция слизистой оболочки (ЭРС) и ЭРС с диссекцией в подслизистом слое (см. рис. 1). При невозможности проведения эндоскопического лечения (большое количество образований, особенности локализации, инвазия образований в мышечный слой стенки и пр.) показано проведение хирургического вмешательства в объеме колэктомии, гастрэктомии или резекции тонкой кишки). При подозрении на наличие гамартомных образований в тонкой кишке рекомендовано проведение тонкокишечной эндоскопии, а также интраоперационной энтероскопии с целью минимизации объема резекции тонкой кишки [26].

Семейный аденоматозный полипоз (САП; OMIM #175100) относится к группе аденоматозных полипозов и является самым распространенным наследственным полипозным синдромом. Распространенность в популяции составляет 1 на 8–10 тыс. новорожденных [2]. САП характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, патогенез развития связан с повреждением гена *APC* [27].

Для САП характерен крайне высокий риск развития рака толстой кишки, достигающий 100%. Несмотря на то, что КРР крайне редко развивается у пациентов моложе 20 лет, скрининговую толстокишечную эндоскопию необходимо выполнять с возраста 12–14 лет, что обусловлено сроками формирования первых аденоматозных образований [28] (см. табл. 2). В зависимости от количества аденоматозных образований в толстой кишке САП разделяют на три формы: слабовыраженную (аттенуированную), при которой количество образований варьирует от 20 до 100, умеренную (классическую) — более 100 образований, тяжелую — более 2000–5000 полипов [29]. Для аденоматозных эпителиальных образований при осмотре в режимах узко-спектральной визуализации и увеличения характерны изменения сосудистого и ямочного рисунка, соответствующие 2-му типу по классификации NICE [30].

Выявленные эпителиальные образования при САП подлежат эндоскопическому удалению или хирургическому вмешательству (большое количество образований, особенности локализации, инвазия образований в мышечный слой стенки и пр.) (см. рис. 1).

Также при САП в желудке могут определяться множественные полипы фундальных желез, иногда занимающие все тело и свод желудка, характеризующиеся небольшими размерами, по цвету не отличающиеся от окружающей слизистой оболочки, эндоскопическое удаление которых не показано [31].

К внекишечным проявлениям заболевания относятся остеомы, кисты сальных желез, эпидермоидные кисты, фибромы, врожденная гетеротопия пигментного эпителия сетчатки, нарушения пигментации кожи (фенотип синдрома Гарднера) [2]. У пациентов с САП также повышен риск развития гепатобластомы, десмоидного фиброматоза, рака щитовидной железы, опухолей центральной нервной системы, опухолей других отделов ЖКТ (см. табл. 1).

MUTYH-ассоциированный полипоз (OMIM #608456) относится к группе аденоматозных полипозов, наследуется по аутосомно-рецессивному типу, патогенез развития связан с наличием гетерозиготных или компаунд-гетерозиготных мутаций в гене *MUTYH* [2]. Риск

развития КРР у данной группы пациентов составляет от 19 до 90%. Также отмечается повышенный риск развития рака желудка, 12-перстной кишки и опухолей других локализаций (см. табл. 1). При *MUTYH*-ассоциированном полипозе часто наблюдается сочетание аденоматозных и зубчатых образований. Эндоскопическая картина аденоматозных образований аналогична таковой при САП, для зубчатых аденом наиболее характерны плоско-выступающий тип, наличие на поверхности слизи желтого цвета — «муцинозной шапки», фестончатые края, мелкозернистая поверхность, по цвету не отличающаяся от окружающей слизистой оболочки [32]. Тактика эндоскопического лечения аналогична таковой для пациентов с САП (см. рис. 1). Проведение скрининговых эндоскопических исследований при отсутствии клинических проявлений заболевания происходит в возрасте 18–30 лет (см. табл. 2).

К настоящему времени выявлен еще ряд генов, повреждение которых связано с развитием полипов и повышением онкологического риска: *POLE*, *POLD1*, *EPCAM*, *RNF43*, *SCG5/GREM1* и др., однако их роль в развитии опухолевых заболеваний у детей до конца не ясна [2]. Кроме того, по всей видимости, в ряде случаев КРР на фоне предшествующего полипоза у молодых пациентов может манифестировать в рамках мультилокусного наследственного опухолевого синдрома (MINAS) [33].

Цель исследования

Целью настоящего исследования является определение роли молекулярно-генетического тестирования и эндоскопического обследования в диагностике и лечении детей с наследственными полипозными синдромами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное наблюдательное исследование были включены 17 пациентов с клиническими признаками наследственных полипозных синдромов, обратившихся в НИИ детской онкологии и гематологии им. Л.А. Дурнова для определения тактики лечения за период с 2013 по 2023 г.

Всем пациентам было выполнено молекулярно-генетическое исследование путем секвенирования панели 415 онкоассоциированных генов методом NGS (next generation sequencing), включающей гены, связанные с развитием наследственных полипозов (*APC*, *MUTYH*, *STK11*, *SMAD4*, *BMPR1A*, *PTEN*).

Комплексное эндоскопическое исследование верхних и нижних отделов ЖКТ проведено у 14 (82,3%) пациентов. Эндоскопическое исследование выполнялось с применением всех уточняющих методов эндоскопической диагностики — осмотра в режимах узкоспектральной визуализации и увеличения. При подозрении на наличие подслизистых образований в стенке желудка и образований в проекции поджелудочной железы проводили эндосконографическое исследование. При обнаружении эпителиальных и неэпителиальных образований в верхних и нижних отделах ЖКТ выполнялись эндоскопическая щипцовая биопсия и/или тонкоигльная пункция с целью проведения морфологической верификации диагноза. При обнаружении эпителиальных образований и возможности их эндоскопического удаления проводились полипэктомии, ЭРС и ЭРС с диссекцией в подслизистом слое.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследуемой группе из 17 пациентов с направительным диагнозом «наследственный полипозный синдром»

мальчики составили 52,9% ($n = 9$), девочки — 47,1% ($n = 8$), средний возраст — 10,7 года. По результатам молекулярно-генетического тестирования были выделены следующие группы пациентов: с мутациями в генах *STK11* (35,3%; $n = 6$), *APC* (17,6%; $n = 3$), *PTEN* (11,7%; $n = 2$), *SMAD4* (5,9%; $n = 1$), *BMPR1A* (5,9%; $n = 1$), *MUTYH* (5,9%; $n = 1$), *MLH1* (5,9%; $n = 1$). У одной пациентки с КРР на фоне предшествующего аденоматозного полипа выявлены патогенные варианты в генах *ATM* и *CHEK2*, что свидетельствует о наличии у нее мультилокусного опухолевого синдрома (MINAS). У одной пациентки с множественными гамартонными полипами тела желудка и множественными гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО) желудка патогенных мутаций не выявлено (табл. 3).

По результатам комплексного эндоскопического исследования 14 (100%) пациентов в 14,3% наблюдений ($n = 2$) эпителиальные и неэпителиальные образования локализовались только в желудке, в 7,1% ($n = 1$) — в желудке и 12-перстной кишке, в 14,3% ($n = 2$) — в желудке и толстой кишке, в 7,1% ($n = 1$) — в желудке, 12-перстной и толстой кишках, в 7,1% ($n = 1$) — в 12-перстной и толстой кишках, в том числе в 7,1% ($n = 1$) злокачественная опухоль большого дуоденального сосочка, в 7,1% ($n = 1$) — в тощей кишке, в 7,1% ($n = 1$) — в тонкой и толстой кишках, из которых в 7,1% ($n = 1$) отмечалась злокачественная опухоль толстой кишки, в 28,6% ($n = 4$) — в толстой кишке, из которых в 7,1% ($n = 1$) диагностированы рак толстой кишки и в 7,1% ($n = 1$) — злокачественная опухоль толстой кишки без эпителиальных образований в других отделах толстой кишки. Множественные эпителиальные и неэпителиальные образования верхних и нижних отделов ЖКТ были выявлены в 85,7% наблюдений ($n = 12$), единичные — в 14,3% наблюдений ($n = 2$).

Распределение пациентов в зависимости от морфологического варианта выявленных образований в ЖКТ было следующим: гамартонные полипы ($n = 2$; 14,3%), гиперпластические полипы ($n = 9$; 64,3%), ювенильные полипы ($n = 1$; 7,1%), аденомы ($n = 7$; 50%), зубчатые аденомы ($n = 1$; 7,1%), аденокарцинома ($n = 3$; 21,4%) и ГИСО ($n = 1$; 7,1%) (табл. 4).

Выявленные эпителиальные образования в желудке, 12-перстной кишке и толстой кишке у 8 пациентов (57,1%) были удалены методами эндоскопической полипэктомии и ЭРС. У 2 пациентов (14,3%) была выполнена резекция тонкой кишки, в 2 случаях проведена тотальная колэктомия (14,3%) и в 2 — гастрэктомия (14,3%).

Трое пациентов из семнадцати (17,6%) выбыли из-под наблюдения, данные об эндоскопическом обследовании отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

В описанной когорте пациентов с наследственными полипозными синдромами отмечались выраженный клинический полиморфизм и вариативность возрастных рамок манифестации заболеваний. Фенотипические проявления заболеваний могут быть общими для ряда наследственных полипозных синдромов (СПЕ, синдром Коудена, НЮП, САП, *MUTYH*-ассоциированный полипоз), что указывает на важность проведения молекулярно-генетического тестирования пациентов с подозрением на наследственный характер заболевания с целью определения оптимального объема диагностических методов и тактики лечения [6, 7].

Как видно из табл. 3, одни и те же морфологические варианты новообразований ЖКТ встречаются при разных

Таблица 3. Характеристика пациентов с наследственными полипозными синдромами

Table 3. Characteristics of patients with hereditary polyposis syndromes

Наследственный полипозный синдром (мутации)	Кол-во пациентов, абс. (%)	Распределение пациентов по полу и возрасту	Эндоскопические особенности	Другие проявления
Синдром Пейтца – Егерса (<i>STK11</i>) (рис. 5)	6 (35,3)	м — 6 лет м — 8 лет м — 11 лет м — 6 лет ж — 4 года ж — 5 лет	Нет данных Нет данных Нет данных Эпителиальные образования тощей кишки Гамартомный полип тела желудка Гиперпластические полипы желудка и 12-перстной кишки	Нарушение пигментации, двусторонняя гинекомастия с 2,5 лет, мутация в гене <i>STK11</i> у мамы и сестры, РТК у бабушки (40 лет), РМЖ у прабабушки Нарушение пигментации Нарушение пигментации Нарушение пигментации Нарушение пигментации Нарушение пигментации
Наследственный ювенильный полипоз (<i>SMAD4</i> , $n = 1$, 5,9%; (<i>BMPR1A</i> , $n = 1$, 5,9%) (рис. 6)	2 (11,8)	м — 18 лет м — 8 лет	Множественные полипы в толстой и тонкой кишке, РТК Множественные ювенильные полипы в толстой кишке	Геморрагические артериовенозные мальформации легких, печени, ЖКТ Мутация в гене <i>BMPR1A</i> у мамы, РТК — у прадедушки и бабушки, рак мочевого пузыря — у деда
Синдром Коудена (<i>PTEN</i>) (рис. 7)	2 (11,8)	м — 5 лет ж — 14 лет	Участок гиперплазии кардиоэзофагеального перехода, БДС и добавочного панкреатического сосочка. Единичные эпителиальные образования (гиперпластические полипы) толстой кишки Гиперпластические полипы антрального отдела желудка и постбульбарных отделов 12-перстной кишки. Аденома прямой кишки	Гиперплазия небной миндалины справа 2-й ст. Мутация в гене <i>PTEN</i> у отца, в гене <i>SDHB</i> — у матери. Олигофрения, множественный фиброматоз обеих молочных желез, многоузловой зоб, полип эндометрия. Протоковая киста молочной железы у мамы, внутритротоковая киста молочной железы у тети, РМЖ у бабушки
Семейный аденоматозный полипоз (<i>APC</i>) (рис. 8, 9)	3 (17,6)	м — 7 лет ж — 18 лет ж — 11 лет	Формирующийся полип толстой кишки в 6 лет Множественные полипы толстой кишки Гиперпластический полип тела желудка. Множественные тубулярные аденомы толстой кишки	Десмоидный фиброматоз с 1 года, липофиброматоз с 3 лет Опухоль брюшной полости, состояние после тотальной колэктомии в 14 лет. Полипоз толстой кишки у отца Десмоидный фиброматоз с 8 мес. Аденоматозный полипоз толстого кишечника у мамы, колэктомия в 36 лет
<i>MUTYH</i> -ассоциированный полипоз (<i>MUTYH</i>) (рис. 10)	1 (5,9)	ж — 14 лет	Аденокарцинома БДС 12-перстной кишки. Множественные полипы толстой кишки	Многоузловой зоб, халезион левого верхнего века
Синдром Линча (<i>MLH1</i>)	1 (5,9)	м — 17 лет	Аденокарцинома прямой кишки. Множественные аденомы восходящей ободочной кишки	Рак глотки у дедушки, рак желудка у бабушки
MINAS (<i>ATM + CHEK2</i>)	1 (5,9)	ж — 15 лет	Аденокарцинома восходящего отдела толстой кишки	У мамы дисплазия шейки матки, у бабушки РМЖ, у дедушки — рак мочевого пузыря
Мутаций не выявлено	1 (5,9)	ж — 15	Множественные гамартомные полипы тела желудка. Множественные ГИСО желудка. (рис. 11)	Неполная триада Карнея — узловое образование левого легкого, ГИСО желудка

Примечание. БДС — большой дуоденальный сосочек; ГИСО — гастроинтестинальная стромальная опухоль; РТК — рак толстой кишки; РМЖ — рак молочной железы; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Note. MDP (БДС) — major duodenal papilla; GIST (ГИСО) — gastrointestinal stromal tumor; CC (РТК) — colon cancer; BC (РМЖ) — breast cancer; GIT (ЖКТ) — gastrointestinal tract.

Рис. 5. Гамартомные полипы при синдроме Пейтца – Егерса. Отмечаются множественные эпителиальные образования с многодолевой структурой, разрыхленной и гиперемированной поверхностью

Fig. 5. Hamartoma polyp at Peutz-Jeghers syndrome. Multiple epithelial lesions with multilobar structure, loosened and hyperemic surface

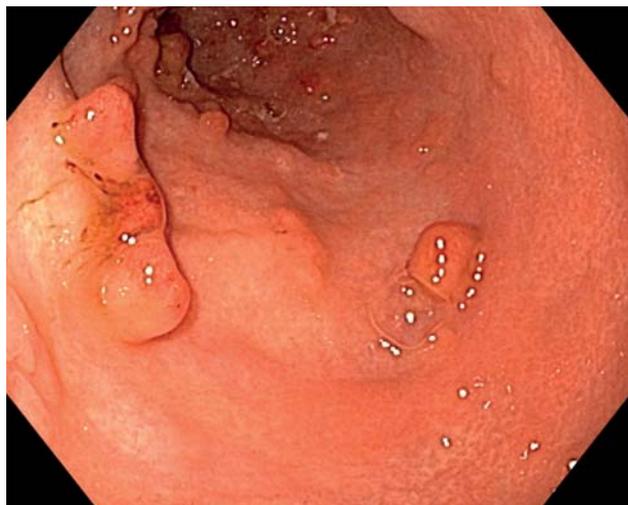
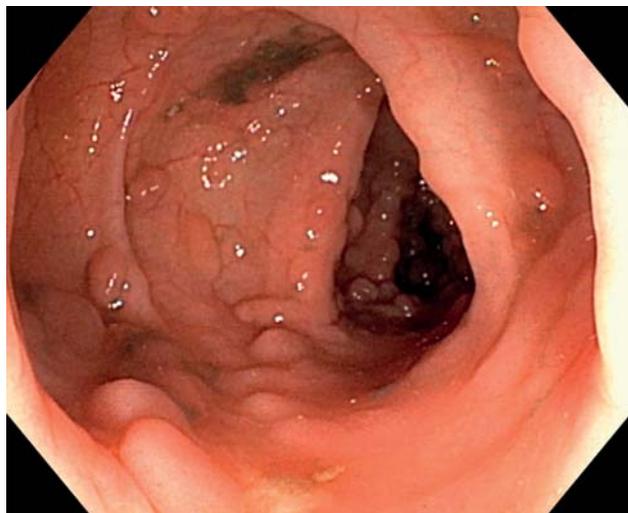


Рис. 7. Гамартомные эпителиальные образования толстой кишки при осмотре в режиме белого света. Отмечаются множественные образования, овальной и округлой формы, на широком основании, с гладкой, бледно-розового цвета поверхностью

Fig. 7. Hamartomatous epithelial lesions of the colon in white light examination. There are multiple lesions, oval and round-shaped, on wide base, with smooth pale pink surface



наследственных опухолевых синдромах, например, гиперпластические полипы могут быть ассоциированы с мутациями в генах *STK11*, *PTEN* и *APC*. Дифференциальную диагностику также нужно проводить с синдромом Линча (наследственным неполипозным раком толстого кишечника), мультилокусными вариантами опухолевых синдромов и ненаследственными состояниями (полная и неполная триада Карнея). Оптимальным методом обследованием пациентов с подозрением на наследственный полипозный синдром является секвенирование панелей онкоассоциированных генов методом NGS, включающих основные

Рис. 6. Ювенильный полип толстой кишки при осмотре в режиме белого света. Единичное образование, крупных размеров, на подвижном сформированном основании, с гиперемированной поверхностью, густым налетом слизи. При инструментальной пальпации отмечается повышенная кровоточивость

Fig. 6. Juvenile colon polyp in white light examination. Single large lesion, movable base, with hyperemic surface, and thick mucus coating. Instrumental palpation has shown increased bleeding

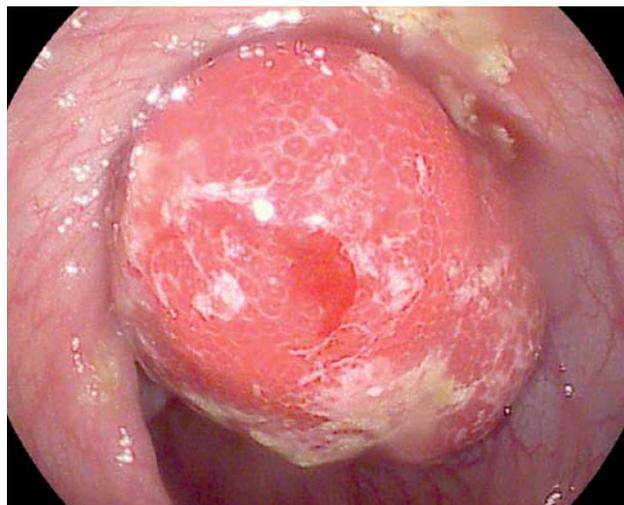
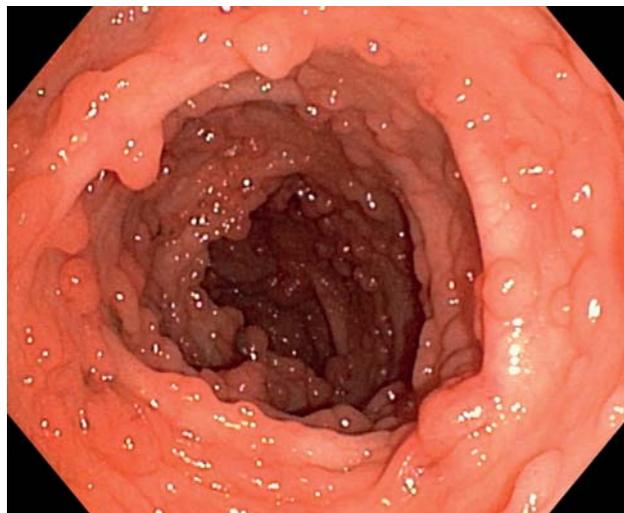


Рис. 8. Множественные аденоматозные образования толстой кишки при семейном аденоматозном полипозе (умеренная форма, количество образований — более 100 на протяжении всей толстой кишки) при осмотре в режиме белого света (мутация в гене *APC*)

Fig. 8. Multiple adenomatous lesions of the colon in familial adenomatous polyposis (moderate form, more than 100 lesions throughout the colon) in white light examination (mutation in the *APC* gene)



гены наследственных полипозов (*PTEN*, *BMPR1A*, *SMAD4*, *STK11*, *APC*, *MUTYH*) [3, 35–37]. Кроме того, необходимо оценивать генетический статус членов семьи пациентов из группы риска. При наличии подтвержденного патогенного варианта в семье при планировании деторождения возможна дородовая диагностика. Следует отметить, что практически все гамартомные синдромы связаны с высоким риском развития рака верхних и нижних отделов ЖКТ, в большей мере КРР, а также повышенным риском развития злокачественных новообразований внекишечной локализации. Понимание генетических основ наслед-

Рис. 9. Множественные аденоматозные образования толстой кишки при семейном аденоматозном полипозе (тяжелая форма, количество образований — более 2000 на протяжении всей толстой кишки) при осмотре в режиме белого света (мутация в гене *APC*)

Fig. 9. Multiple adenomatous lesions of the colon in familial adenomatous polyposis (severe form, more than 2000 lesions throughout the colon) in white light examination (mutation in the *APC* gene)

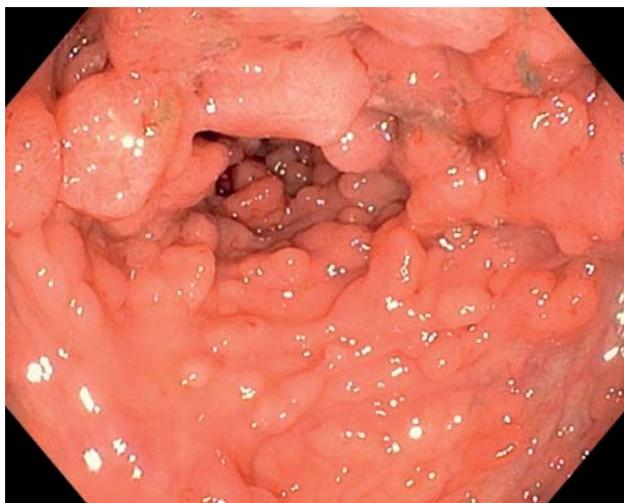


Рис. 10. Множественные аденоматозные образования толстой кишки при *MUTYH*-ассоциированном полипозе при осмотре в режиме белого света. Определяются множественные овальной формы образования на широком и сформированном подвижном основании, с овальными, тубулярными изменениями ямочного рисунка

Fig. 10. Multiple adenomatous lesions of the colon in *MUTYH*-associated polyposis in white light examination. Multiple oval-shaped lesions on wide, movable base with oval, tubular changes in pits pattern

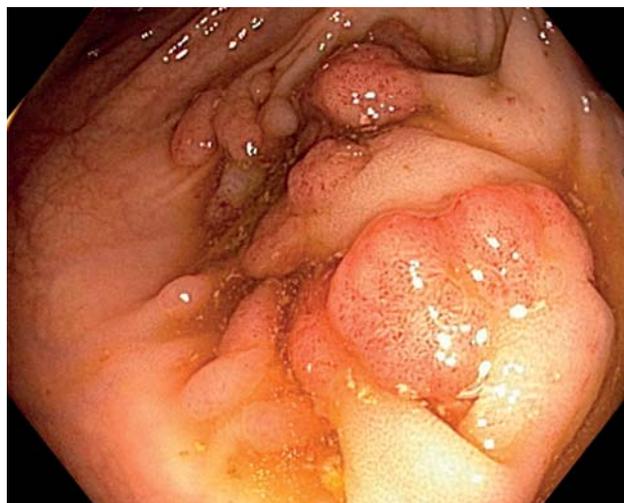
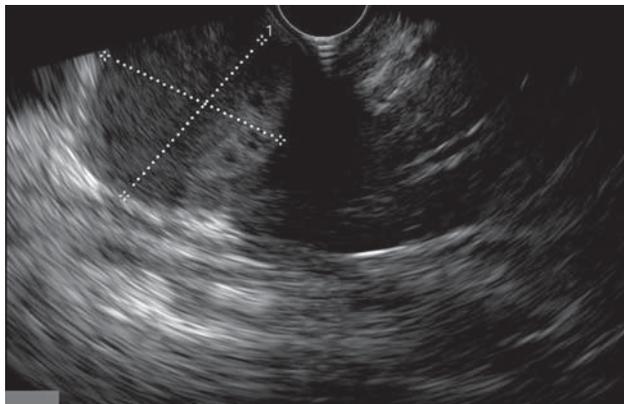


Рис. 11. Гастроинтестинальная стромальная опухоль желудка при эндосонографическом исследовании. Отмечается гипоэхогенное образование, крупных размеров, с четкими контурами, исходящее из мышечного слоя стенки желудка

Fig. 11. Gastrointestinal (gastric) stromal tumor at endosonography. There is large hypoechogenic lesion with sharp contours from the muscular layer of the stomach wall



ственных полипозных синдромов необходимо для выбора правильной тактики динамического наблюдения и соблюдения сроков проведения скрининговых исследований как для пациентов из группы риска, так и для их ближайших родственников.

Роль комплексного эндоскопического исследования в диагностике пациентов с наследственными полипозными синдромами чрезвычайно велика, так как позволяет выявлять предопухолевую и раннюю опухолевую патологию ЖКТ и тем самым способствует удалению выявленных образований малоинвазивными эндоскопическими методами — ЭРС и ЭРС с диссекцией в подслизистом слое.

В настоящее время основными этапами эндоскопической диагностики пациентов из группы риска является проведение ЭГДС и тотальной толстокишечной эндоскопии

с интубацией терминального отдела подвздошной кишки, сопровождающихся обязательным взятием биопсийного материала методом щипцовой биопсии. С целью определения возможности проведения ЭРС и/или ЭРС с диссекцией в подслизистом слое, для оценки глубины инвазии опухоли, в частности ранних форм рака ЖКТ, или при подозрении на наличие подслизистых неэпителиальных образований рекомендовано проведение эндосонографического исследования, сопровождающегося при необходимости забором материала для морфологической верификации. Пациентам в возрасте старше 1,5 лет при подозрении на наличие образований в тонкой кишке и отсутствии признаков тонкокишечной непроходимости также возможно проведение тонкокишечной капсульной эндоскопии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание молекулярно-биологической этиологии развития наследственных полипозных синдромов, особенностей эндоскопической диагностики и лечения позволяет оптимизировать тактику ведения данной группы пациентов и минимизировать риски развития злокачественных новообразований верхних и нижних отделов ЖКТ, а также опухолей внекишечной локализации путем проведения своевременных скрининговых исследований.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

Таблица 4. Распределение пациентов в зависимости от морфологического варианта выявленных образований в желудочно-кишечном тракте

Table 4. Distribution of patients according to the morphological variant of the revealed gastrointestinal tract lesions

Локализация	Макроскопический тип	Морфологическая верификация	Кол-во пациентов, абс. (%)	Мутация в гене
Желудок	Многодольчатая структура, папиллярный тип поверхности, гиперплазированная железистая структура слизистой оболочки, плотность при инструментальной пальпации	Гамартомные полипы	2 (14,3%)	STK11, неполная триада Карнея
Желудок	Образования овальной и округлой формы, на широком или узком подвижном основании, 1-й тип по классификации NICE	Гиперпластические полипы	4 (28,6%)	STK11, APC, PTEN
Желудок	Неэпителиальные образования шаровидной формы, исходящие из мышечного слоя стенки желудка, с неизменной слизистой оболочкой	ГИСО	1 (7,1%)	Неполная триада Карнея
12-перстная кишка	Образования овальной формы, на широком основании, с регулярным дифференцируемым ямочным рисунком, 1-й тип по классификации NICE	Гиперпластические полипы	3 (21,4%)	STK11, PTEN
12-перстная кишка	Язвенно-инфильтративная опухоль с участками депрессии, аморфным ямочным рисунком	Аденокарцинома	1 (7,1%)	MUTYH
Тощая кишка	Образования овальной формы, на широком основании	Аденомы	2 (14,3%)	PTEN, APC
Толстая кишка	Образования овальной формы, на широком основании, с расширенным дифференцируемым ямочным рисунком	Гиперпластические полипы	2 (14,3%)	STK11, PTEN
Толстая кишка	Крупный размер, подвижное сформированное основание, гиперемированная поверхность, густой налет слизи на поверхности	Ювенильные полипы	1 (7,1%)	BMPR1A
Толстая кишка	Образования овальной формы, на широком основании, 2-й тип по классификации NICE	Аденомы	5 (35,7%)	MLH1, APC, PTEN, MUTYH
Толстая кишка	Плоско-возвышающийся тип, наличие «муцинозной шапки», фестончатые края, мелкозернистая поверхность, по цвету не отличающаяся от окружающей слизистой оболочки	Зубчатые аденомы	1 (7,1%)	MLH1
Толстая кишка	Язвенно-инфильтративная опухоль с участком депрессии в центре, нерегулярным ямочным и патологически измененным сосудистым рисунком	Аденокарцинома	2 (14,3%)	MLH1, ATM + CHEK2

Примечание. Трое пациентов из семнадцати (17,6%) выбыли из-под наблюдения, данные об эндоскопическом обследовании отсутствовали.

Note. Three out of seventeen patients (17.6%) dropped out of observation, there were no data on endoscopic examination.

ORCID

Т.С. Бельшева

<https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

Т.В.Наседкина

<https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>

Т.Т. Валиев

<https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Е.В.Шарапова

<https://orcid.org/0000-0002-5836-0338>

В.В.Семенова

<https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>

В.М. Козлова

<https://orcid.org/0000-0002-0442-5810>

С.Н. Михайлова

<https://orcid.org/0000-0002-9502-072X>

И.С. Клецкая

<https://orcid.org/0000-0002-4066-179X>

А.В. Бутузов

<https://orcid.org/0009-0001-1849-9239>

Я.В. Вишневская

<https://orcid.org/0000-0002-4066-179X>

В.В. Лозовая

<https://orcid.org/0000-0001-6262-7763>

О.А. Гусарова

<https://orcid.org/0000-0001-6179-1115>

А.О. Туманян

<https://orcid.org/0000-0001-5863-5197>

О.А. Малихова

<https://orcid.org/0000-0003-0829-7809>

С.Р. Варфоломеева

<https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Vyas M, Yang X, Zhang X. Gastric Hamartomatous Polyps-Review and Update. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2016;9:3–10. doi: <https://doi.org/10.4137/CGast.S38452>
2. Kidambi TD, Kohli DR, Samadder NJ, Singh A. Hereditary Polyposis Syndromes. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2019;17(4): 650–665. doi: <https://doi.org/10.1007/s11938-019-00251-4>
3. Pachler FR, Byrjalsen A, Karstensen JG, Jelsig AM. Hereditary polyposis syndromes remain a challenging disease entity: Old dilemmas and new insights. *World J Gastrointest Surg*. 2023;15(1): 1–8. doi: <https://doi.org/10.4240/wjgs.v15.i1.1>
4. Latchford A, Cohen S, Auth M, et al. Management of Peutz-Jeghers Syndrome in Children and Adolescents: A Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(3):442–452. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002248>
5. Tacheci I, Kopacova M, Bures J. Peutz-Jeghers syndrome. *Curr Opin Gastroenterol*. 2021;37(3):245–254. doi: <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000718>
6. Gammon A, Jaspersen K, Kohlmann W, Burt RW. Hamartomatous polyposis syndromes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(2): 219–231. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2009.02.007>
7. Jass JR. Colorectal polyposis: from phenotype to diagnosis. *Pathol Res Pract*. 2008;204(7):431–447. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2008.03.008>
8. Wu M, Krishnamurthy K. Peutz-Jeghers Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
9. Burke CA, Santisi J, Church J, Levinthal G. The utility of capsule endoscopy small bowel surveillance in patients with polyposis. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(7):1498–1502. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.41506.x>
10. Mata A, Llach J, Castells A, et al. A prospective trial comparing wireless capsule endoscopy and barium contrast series for small-bowel surveillance in hereditary GI polyposis syndromes. *Gastrointest Endosc*. 2005;61(6):721–725. doi: [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(05\)00289-0](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(05)00289-0)
11. Soares J, Lopes L, Vilas Boas G, Pinho C. Wireless capsule endoscopy for evaluation of phenotypic expression of small-bowel polyps in patients with Peutz-Jeghers syndrome and in symptomatic first-degree relatives. *Endoscopy*. 2004;36(12):1060–1066. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2004-826038>
12. Hruban RH, Canto MI, Yeo CJ. Prevention of pancreatic cancer and strategies for management of familial pancreatic cancer. *Dig Dis*. 2001;19(1):76–84. doi: <https://doi.org/10.1159/000050656>
13. Lam-Himlin D, Park JY, Cornish TC, et al. Morphologic characterization of syndromic gastric polyps. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(11):1656–1662. doi: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181f2b1f1>
14. Brosens LA, Wood LD, Offerhaus GJ, et al. Pathology and Genetics of Syndromic Gastric Polyps. *Int J Surg Pathol*. 2016;24(3): 185–199. doi: <https://doi.org/10.1177/1066896915620013>
15. Kato M, Mizuki A, Hayashi T, et al. Cowden's disease diagnosed through mucocutaneous lesions and gastrointestinal polyposis with recurrent hematochezia, unrevealed by initial diagnosis. *Intern Med*. 2000;39(7):559–563. doi: <https://doi.org/10.2169/INTERNALMED.39.559>
16. McGarrity TJ, Wagner Baker MJ, Ruggiero FM, et al. GI polyposis and glycogenic acanthosis of the esophagus associated with PTEN mutation positive Cowden syndrome in the absence of cutaneous manifestations. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(6):1429–1434. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07496.x>
17. Garofola C, Jamal Z, Gross GP. Cowden Disease. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
18. Heald B, Mester J, Rybicki L, et al. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology*. 2010;139(6): 1927–1933. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.061>
19. Coriat R, Mozer M, Caux F, et al. Endoscopic findings in Cowden syndrome [published correction appears in *Endoscopy*. 2011;43(12):1096. *Endoscopy*. 2011;43(8):723–726. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1256342>
20. Chung DC, Adar T. Juvenile polyposis syndrome. In: *UpToDate*. Available online: <https://www.uptodate.com/contents/juvenile-polyposis-syndrome>. Accessed on August 20, 2023.
21. van Hattem WA, Langeveld D, de Leng WW, et al. Histologic variations in juvenile polyp phenotype correlate with genetic defect underlying juvenile polyposis. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(4): 530–536. doi: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318211cae1>
22. Jass JR, Williams CB, Bussey HJ, Morson BC. Juvenile polyposis — a precancerous condition. *Histopathology*. 1988;13(6):619–630. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1988.tb02093.x>
23. Kang B, Hwang SK, Choi S, et al. Case report of juvenile polyposis/hereditary hemorrhagic telangiectasia syndrome: first report in Korea with a novel mutation in the SMAD4 gene. *Transl Pediatr*. 2021;10(5):1369–1376. doi: <https://doi.org/10.21037/tp-21-12>
24. Upadhyaya VD, Gangopadhyaya AN, Sharma SP, et al. Juvenile polyposis syndrome. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2008;13(4): 128–131. doi: <https://doi.org/10.4103/0971-9261.44762>
25. Schreibman IR, Baker M, Amos C, McGarrity TJ. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(2):476–490. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.40237.x>
26. Zbuk KM, Eng C. Hamartomatous polyposis syndromes. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007;4(9):492–502. doi: <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep0902>
27. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:22. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-22>
28. Aelvoet AS, Buttitta F, Ricciardiello L, Dekker E. Management of familial adenomatous polyposis and MUTYH-associated polyposis; new insights. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2022;58-59: 101793. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2022.101793>
29. Carr S, Kasi A. Familial Adenomatous Polyposis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
30. Hayashi N, Tanaka S, Hewett DG, et al. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: validation of the narrow-band imaging international colorectal endoscopic (NICE) classification. *Gastrointest Endosc*. 2013;78(4):625–632. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2013.04.185>
31. Coffey A, Patel K, Quintanilla N, et al. Fundic Gland Polyps in the Pediatric Population: Clinical and Histopathologic Studies. *Pediatr Dev Pathol*. 2017;20(6):482–489. doi: <https://doi.org/10.1177/1093526617706816>
32. Guarinos C, Juárez M, Egoavil C, et al. Prevalence and characteristics of MUTYH-associated polyposis in patients with multiple adenomatous and serrated polyps. *Clin Cancer Res*. 2014;20(5):1158–1168. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-1490>
33. McGuigan A, Whitworth J, Andreou A, et al. Multilocus Inherited Neoplasia Allele Syndrome (MINAS): an update. *Eur J Hum Genet*. 2022;30(3):265–270. doi: <https://doi.org/10.1038/s41431-021-01013-6>
34. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2017;49(3):270–297. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0043-102569>
35. Rebuzzi F, Ulivi P, Tedaldi G. Genetic Predisposition to Colorectal Cancer: How Many and Which Genes to Test? *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2137. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24032137>
36. Yalcintepe S, Gurkan H, Demir S, et al. Targeted next-generation sequencing as a diagnostic tool in gastrointestinal system cancer/polyposis patients. *Tumori*. 2020;106(6):510–517. doi: <https://doi.org/10.1177/0300891620919171>
37. Wang D, Liang S, Zhang X, et al. Targeted next-generation sequencing approach for molecular genetic diagnosis of hereditary colorectal cancer: Identification of a novel single nucleotide germline insertion in adenomatous polyposis coli gene causes familial adenomatous polyposis. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(1):e00505. doi: <https://doi.org/10.1002/mgg3.505>

РЕЗОЛЮЦИЯ

XXIV Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» 3–5 марта 2023 г. г. Москва

XXIV Конгресс педиатров России, в котором приняли участие около 10 тыс. участников (из них свыше 3 тыс. очных делегатов) из различных регионов Российской Федерации, среди которых — педиатры, детские специалисты, организаторы детского здравоохранения, а также ученые, преподаватели высшей школы, студенты, ординаторы и аспиранты, обсудил актуальные проблемы охраны здоровья детей и принял следующую резолюцию.

1. Просить Государственную Думу Российской Федерации и Министерство здравоохранения Российской Федерации:

1.1. Разработать и принять закон «Об охране здоровья детей», предусмотрев в нем действенные меры государства по защите жизни и здоровья детей, а также условия, гарантирующие гармоничное физическое, нервно-психическое, репродуктивное и когнитивное развитие ребенка.

1.2. Внести изменения в Федеральный закон от 17.09.1988 № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» (ред. от 02.07.2021), предусмотрев в нем меры по усилению ответственности родителей (за отказ от прививок) и недобросовестных медицинских работников (выступающих против вакцинации или рекомендующих необоснованный отвод от прививок).

1.3. Внести изменения в Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ред. от 19.12.2022), предусмотрев в нем создание дополнительных условий для проведения клинических исследований лекарственных препаратов для детей.

2. Просить Правительство Российской Федерации:

2.1. При формировании бюджетов здравоохранения всех уровней предусмотреть финансирование службы охраны материнства и детства в объемах не менее 30% от консолидированного бюджета здравоохранения.

2.2. Принять меры к организации отечественного производства современных лекарственных препаратов для детей, включая иммунобиологические (в том числе комбинированные вакцины), а также специальных лекарственных форм для детей, в том числе в период новорожденности (витамин К и др.).

2.3. Включить в перечень индикаторов эффективности деятельности исполнительной власти субъектов Российской Федерации показатель смертности детей в возрасте до 5 лет и смертности детей всех возрастов от внешних и инфекционных причин, уровень инвалидности детского населения, уровень фактической при-

витости детского населения от вакцин-предотвратимых болезней, а также уровень заболеваемости от вакцин-предотвратимых инфекционных болезней среди детей.

2.4. Восстановить в здравоохранении вертикаль управления, обеспечив тем самым единые подходы в развитии здравоохранения и равные права детей на получение высококвалифицированной медицинской помощи независимо от региона проживания.

2.5. В целях решения проблемы повышения укомплектованности медицинскими кадрами педиатрической службы навести порядок в оплате труда медицинских кадров всех категорий. Внедрить справедливый принцип: за равный труд — равная заработная плата, не зависящая от уровня развития региона.

3. Просить Министерство здравоохранения Российской Федерации:

3.1. Продолжить работу по совершенствованию системы вакцинопрофилактики инфекционных болезней у детей в Российской Федерации: расширить Национальный календарь профилактических прививок за счет введения вакцинации против инфекций, вызванных менингококком, ротавирусом, вирусом ветряной оспы, папилломавирусом, дополнительных ревакцинаций против коклюша в дошкольном и подростковом возрастах, а также прописать иммунопрофилактику против РСВ-инфекции.

3.2. Повысить доступность и качество комплексной реабилитационной помощи детям с хронической патологией, детям с ограниченными возможностями здоровья и детям-инвалидам:

3.2.1. Обратиться в Правительство Российской Федерации с предложением разработать и принять программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам многопрофильной реабилитационной помощи после перенесенных острых и обострения хронических болезней.

3.2.2. Укомплектовать учреждения медицинской реабилитации страны современным реабилитационным оборудованием.

3.2.3. Разработать, согласовать и представить на утверждение в установленном порядке проект Государственной программы «Профилактика инвалидности среди детей в Российской Федерации».

3.3. В связи с сохраняющимися трудностями в осуществлении оперативного сбора сведений, необходимых для выполнения задач и функций главного внештатного специалиста (от главных внештатных специалистов субъектов Российской Федерации, главных специалистов федеральных округов Российской Федерации, федеральных медицинских организаций по направлению), необходимо внести дополнения в приказ Минздрава России от 25.10.2012 № 444 «О главных внештатных специалистах Министерства здравоохранения Российской Федерации», детально представив полномочия главного внештатного специалиста Минздрава России, главных специалистов субъектов Российской Федерации, специалистов федеральных округов Российской Федерации.

3.4. Ввести в институт главных специалистов главного внештатного детского специалиста аллерголога-иммунолога, главного внештатного детского специалиста дерматовенеролога, главного внештатного детского специалиста сурдолога-оториноларинголога, главного внештатного детского специалиста по спортивной медицине; привести в соответствие перечень главных внештатных специалистов и номенклатуру специальностей в детском здравоохранении, гармонизировав детские специальности с уровнем заболеваемости детей.

3.5. Для улучшения состояния здоровья и повышения эффективности оказания медико-психолого-педагогической помощи подросткам перепрофилировать центры здоровья страны в центры здоровья подростков, проработав функциональные обязанности сотрудников и маршрутизацию пациентов.

3.6. В связи с широким внедрением в практику вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), включающих интенсивное применение эстрогенов в период подготовки с целью стимуляции овуляции, внести в статистическую форму № 32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам (Форма № 32 (годовая))», утвержденную приказом Росстата от 27.11.2015 «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации статистического наблюдения в сфере здравоохранения» (ред. от 24.12.2018) отдельную отчетность по беременностям, наступившим естественным путем и с использованием ВРТ. Кроме того, ввести графу «Кратность проведенных процедур» с указанием исхода предыдущих.

3.7. Для предоставления сведений о численности пациентов с различными заболеваниями, необходимых для формирования проектов стандартов медицинской помощи, а также расчетов потребностей в лекарственных препаратах, медицинских изделиях, используемых в том числе при реабилитации определенных категорий больных, в формах статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» и № 14 «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях» указывать численность пациентов по конкретным кодам МКБ-10, без группировки.

3.8. В связи с глобальными проблемами антимикробной резистентности и необходимостью инфекционного контроля в формах статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» и № 14 «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях» при наличии результатов этиологической диагностики инфекционного агента указывать код МКБ-10 с соответствующим инфекционным возбудителем.

3.9. В целях адекватной оценки обеспеченности врачами — специалистами детского населения Российской Федерации необходимо в подраздел 1 «Должности и физические лица медицинской организации» раздела II «Штаты медицинской организации» формы статистического наблюдения № 30 «Сведения о медицинской организации» к врачебным специальностям, не имеющим отдельной специализации для пациентов детского возраста (например, аллергологи-иммунологи и др.), включать сведения о численности таких специалистов, оказывающих медицинскую помощь детям.

3.10. В связи с необходимостью регулярного анализа состояния системы оказания медицинской помощи детям не только в целом по стране, но и в конкретных регионах формы статистического наблюдения № 30 «Сведения о медицинской организации» и № 47 «Сведения о сети и деятельности медицинских организаций» не только представлять в целом по Российской Федерации, а также предусмотреть расширенные варианты, включающие сведения по конкретным субъектам Российской Федерации.

4. Просить Министерство здравоохранения Российской Федерации и Федеральный фонд обязательного медицинского страхования:

4.1. В целях дальнейшего развития стационарозамещающих технологий пересмотреть тарифы финансирования пребывания детей в дневных стационарах и привести их в соответствие с фактическими затратами.

4.2. Предоставить детям право получать медицинскую помощь в любом федеральном учреждении в соответствии с профилем заболевания.

5. Просить Министерство здравоохранения Российской Федерации, Министерство науки и высшего образования, Российскую академию наук:

5.1. Увеличить финансирование научных исследований, направленных на выполнение национальных проектов «Здравоохранение», «Демография», «Наука», обратив особое внимание на проведение фундаментальных и поисковых научных работ по профилактике инвалидности детей и по теме инфекционных болезней.

5.2. Продолжить совершенствование педиатрического образования и подготовки научных кадров по педиатрии, актуализировав ФОС и профессиональные стандарты педиатров и детских специалистов.

5.3. Предусмотреть механизм выделения дополнительных финансовых средств для организации научных исследований по темам, имеющим urgentную актуальность (в случае возникновения пандемий, техногенных катастроф и т.д.), не входящих в государственное задание по науке текущего года.

6. Просить Министерство просвещения Российской Федерации:

6.1. Шире привлекать профессиональное медицинское сообщество к подготовке учебных программ по формированию здорового и безопасного образа жизни учащихся.

6.2. Продолжить работу по созданию школ здоровья, предусмотрев в них создание условий для сохранения и укрепления здоровья учащихся.

7. Рекомендовать органам управления здравоохранением субъектов Российской Федерации:

7.1. Создать условия для расширения сети и организации работы отделений медико-социальной помощи.

7.2. Принять меры по развитию в регионе реабилитационной помощи детям.

7.3. Провести работу по совершенствованию сестринской службы. Ввести в структуру органов управления здравоохранением должность главного специалиста по сестринскому делу.

8. Поручить Президенту и Наблюдательному совету Союза педиатров России обеспечить педиатрические факультеты медицинских вузов и классических университетов ежегодно обновляемым контентом для проведения в первую неделю сентября «Всероссийского часа памяти великих педиатров», юбилеи которых отмечаются в текущем году.

9. Ректорам медицинских вузов и деканам медицинских факультетов классических университетов, в которых обучаются студенты по специальности «Педиатрия», обеспечить проведение на первой неделе сентября каждого года «Всероссийского часа памяти великих педиатров», юбилеи которых празднуются в текущем году.

10. Отделению медицинских наук Российской академии наук (секция клинической медицины) посвящать не менее одного заседания в год памяти великих российских педиатров.

РЕЗОЛЮЦИЯ II Всероссийской вакцинальной Ассамблеи «Защищая поколения»

В период с 3 по 5 марта 2023 г. в Москве проводилась II Всероссийская вакцинальная Ассамблея «Защищая поколения», в рамках которой состоялось 14 научных симпозиумов, пленарных заседаний, круглых столов и экспертных советов, посвященных наиболее актуальным вопросам отечественной и глобальной иммунопрофилактики инфекционных болезней.

Большинство участников вакцинальной Ассамблеи в своих выступлениях с тревогой отмечали растущую угрозу многих инфекционных заболеваний, управляемых с использованием рутинных программ иммунопрофилактики. Проблема недоверия профилактическим прививкам, сохраняющая актуальность в последние годы, приостановка и многочисленные нарушения плановой иммунизации в период пандемии COVID-19 привели к увеличению числа восприимчивых к инфекции лиц, что демонстрирует неуклонный рост заболеваемости менингококковой, ротавирусной инфекциями, корью, коклюшем, ветряной оспой и другими вакциноконтролируемыми инфекциями.

На проходившем в рамках **вакцинальной Ассамблеи** очередном заседании **Национального союза экспертов в сфере иммунопрофилактики (NITAG) «Вакцинопрофилактика: общемировые проблемы и достижения требуют общих усилий»** присутствовали ведущие эксперты в области иммунопрофилактики из государств ближнего и дальнего зарубежья.

Профессор О.Н. Романова из Беларуси и профессор Л.Т. Ералиева из Казахстана обозначили основные характеристики эпидемиологической ситуации по управляемым инфекциям в республиках, представили национальные календари профилактических прививок, а также продемонстрировали успехи, достигнутые благодаря рутинной иммунизации. Среди общих проблем в области вакцинопрофилактики докладчики выделили недостаточную приверженность профилактическим прививкам среди населения, были обозначены мероприятия по их преодолению.

Президент Международной педиатрической ассоциации, эксперт иммунопрофилактики из Индии доктор Навин Такер обозначил важную роль Национальной технической консультативной группы экспертов по иммунизации (NITAG) в процессе модернизации рутинной программы вакцинации и ряда других вопросов по иммунизации в качестве независимого консультативного органа. Докладчик подчеркнул значение вклада педиатров в ходе принятия решений в области вакцинопрофилактики в рамках работы данной экспертной группы.

Генеральный секретарь Европейской педиатрической ассоциации доктор Мехмет Вурал из Турции поделился опытом Турецкой Республики в совершенствовании национальной программы иммунизации за последнее десятилетие, позволившей достичь значительных успехов в реализации глобальных целей Европейского плана действий в отношении вакцин.

Доклад о работе основных совещательных органов по вопросам иммунопрофилактики в России представи-

ла председатель Национального союза экспертов в сфере иммунопрофилактики академик РАН Л.С. Намазова-Баранова. В нем были обозначены ведущие проблемы, обсуждаемые на регулярно проходящих заседаниях экспертов, в том числе касающиеся совершенствования национального календаря профилактических прививок и календаря прививок по эпидемическим показаниям, продемонстрированы успехи, достигнутые в ходе проводимой деятельности, а также перспективы дальнейшего развития медицинской отрасли.

С приветственным словом выступил исполнительный директор платформы «Эффективное здравоохранение», член Рабочей группы по вопросам иммунопрофилактики инфекционных болезней Минздрава России А.В. Плакида, который высказал целый ряд предложений, отмеченных в рекомендациях Ассамблеи, требующих рассмотрения Министерством здравоохранения Российской Федерации. В вопросе насущной потребности скорейшего внесения изменений в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям были солидарны все присутствовавшие на заседании эксперты. Эта необходимость обусловлена текущей эпидемической ситуацией и социальной значимостью ряда инфекций, а также особенностями миграции в последние годы, что способствует распространению инфекционных заболеваний на территории страны. Было также отмечено, что включение в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям дополнительных когорт населения и расширение перечня вакциноконтролируемых инфекций не предполагает увеличения объемов расходов федерального бюджета, но при этом даст возможность быстрого и гибкого управления эпидемиологической ситуацией в каждом из регионов страны.

Сопредседатель Всероссийского союза общественных объединений пациентов, руководитель Совета общественных организаций по защите прав пациентов в Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения Я.В. Власов добавил аргументы, свидетельствующие о значимости создания условий со стороны государства для экономического целесообразного производства вакцин, учитывая курс приоритетности отечественного производства иммунобиологических препаратов. С целью эффективного планирования производства важна разработка единой методики для оценки экономического ущерба от конкретных инфекционных заболеваний.

Член-корреспондент РАН С.В. Сидоренко подчеркнул незаменимость проведения постоянного мониторинга циркуляции возбудителей контролируемых инфекций

с детализацией штаммового состава, что особенно актуально для менингококковой и пневмококковой инфекций, от результатов которого зависит эффективность проводимой иммунопрофилактики.

Заслушав и обсудив выступления докладчиков, члены Независимого экспертного совета Союза экспертов в области иммунопрофилактики, имеющие право голоса, выразили свое единогласное мнение о необходимости незамедлительного процесса совершенствования национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям, что неоднократно обсуждалось на заседаниях Национального союза экспертов в сфере иммунопрофилактики, совещаниях Рабочей группы экспертов по вопросам иммунопрофилактики Минздрава России. Кроме того, собравшиеся эксперты среди ключевых аспектов отметили ряд проблем в области организации иммунопрофилактики, которые должны быть вынесены в рекомендации, адресованные органам законодательной и исполнительной власти. В частности, профессор С.М. Харит и заместитель начальника Управления эпидемиологического надзора Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека А.А. Мельникова обратили внимание на перечень несоответствий целого ряда нормативных и рекомендательных документов, определяющих организацию и порядок проведения вакцинопрофилактики, что требует пересмотра и актуализации с целью гармонизации нормативной базы в области иммунопрофилактики. А.А. Мельникова, в свою очередь, рассказала о подготовленных и направленных в Минздрав России предложениях гармонизации текста документов СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», утвержденных Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28 января 2021 г. № 4, и Приказа Минздрава России от 06 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок».

Одним из организационных вопросов повестки заседания было единогласно принятое решение о включении в состав Национального Союза экспертов в сфере иммунопрофилактики главного внештатного специалиста по инфекционным болезням Комитета по здравоохранению г. Санкт-Петербурга, начальника кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, главного инфекциониста Министерства обороны Российской Федерации, д.м.н., член-корреспондента К.В. Жданова.

Участники симпозиума «Путь к идеальной практике вакцинации» подчеркнули, что последствиями пандемии COVID-19 стали нарушения в процессе организации рутинной иммунизации, в результате чего с начала периода выхода из пандемии большинство управляемых с помощью вакцин инфекций проявляют нетипичное распространение и активность. В частности, в 2022 г. зарегистрирован быстрый рост заболеваемости корью (+10 000% прирост в сравнении с 2021 г.), гриппом (+309%), коклюшем (+186%), менингококковой инфекцией (+105%) и др.

Среди инфекций, демонстрирующих в настоящее время растущую заболеваемость, целый ряд не могут

быть контролируемы ни действующим национальным календарем профилактических прививок, ни возможностями календаря прививок по эпидемическим показаниям. В первую очередь требующими актуализации программы вакцинопрофилактики отмечены менингококковая инфекция, ротавирусная инфекция, ревакцинация против коклюша младших школьников и подростков, ветряная оспа. В помощь врачам и родителям, желающим защитить детей от максимально возможного количества инфекций, к.м.н. М.В. Федосеев представила обновленный проект Союза педиатров России «Идеальный календарь вакцинации — 2023», который включает сводный график рекомендуемых Союзом педиатров России прививок от 19 актуальных инфекций для детей на протяжении всего периода детства, дополненный наглядными материалами, демонстрирующими возможность и алгоритм проведения комплексной защиты ребенка от инфекционных поражений нервной системы, тяжелых респираторных инфекций/пневмоний, инфекций желудочно-кишечного тракта и других органов и систем. Национальные эксперты в области вакцинопрофилактики профессор С.М. Харит и к.м.н. А.Ю. Ртищев обсудили самые сложные и наиболее часто возникающие вопросы практической вакцинации, а также представили материалы, предусмотренные для работы врача с сомневающимися родителями по вопросам профилактических прививок.

Открывая симпозиум «Уроки инфекций в постпандемический период», профессор Л.Н. Мазанкова в своем докладе обозначила ведущие направления эпидемиологического неблагополучия после выхода из пандемии COVID-19 в стране, которые заставляют совершенствовать традиционную систему иммунопрофилактики. В ходе проведенного симпозиума докладчики обратили внимание медицинских работников на коклюш и менингококковую инфекцию, возобновившие рост заболеваемости в самые ранние сроки выхода из пандемии COVID-19. Наряду с этим регистрируемые в последние годы признаки осложнения эпидемиологической ситуации по менингококковой инфекции в России требуют пересмотра действующего графика рутинной иммунизации и организации вакцинопрофилактики в рамках календаря профилактических прививок. Включение вакцинации детей первого года жизни против менингококковой инфекции в национальный календарь профилактических прививок обеспечит формирование коллективного иммунитета к инфекции, снижение заболеваемости и, как следствие, предотвращение смертности и инвалидизации от менингококковой инфекции, сокращение экономического ущерба от инфекционного заболевания.

Профессор Е.Р. Мескина доложила о готовящихся изменениях перечня предотвратимых инфекций в рамках национального календаря профилактических прививок за счет вакцинации младенцев против менингококковой инфекции. На основании эпидемиологического неблагополучия по менингококковой инфекции в стране, с учетом появления возможностей отечественного производственного обеспечения менингококковой конъюгированной 4-валентной вакциной и согласно изменениям сроков Плана мероприятий по реализации Стратегии развития отечественной иммунопрофилактики включение прививки против менингококковой инфекции должно произойти не позже 2025 г.

О коклюше как недооцениваемой угрозе детскому здоровью рассказал врач-инфекционист к.м.н. И.В. Коновалов. Коклюш не только таит опасность ослож-

нений влиянием инфекционного процесса на соматическое здоровье для детей первого года жизни, но и угрожает ухудшением течения фоновой патологии, психологическими и социальными последствиями детям старшего возраста. Докладчик представил алгоритм своевременной диагностики коклюша с использованием лабораторных методов, а также с помощью доступной и понятной анкеты кашляющего пациента. Оптимальной стратегией по снижению заболеваемости и смертности от коклюша были обозначены своевременный широкий охват прививками детей первых двух лет жизни, догоняющая иммунизация не привитых в срок, поэтапное внедрение возрастных ревакцинаций против коклюша детей в 6–7 лет, подростков и взрослых каждые 10 лет с момента последней ревакцинации. В качестве одной из возможных мер по борьбе с распространением коклюшной инфекции следует использовать внедрение возрастных ревакцинаций в региональные программы вакцинопрофилактики, начиная со следующих категорий населения:

- пациенты из групп риска тяжелого течения коклюша, среди которых дети из многодетных семей;
- дети, проживающие в закрытых учреждениях;
- пациенты с хронической бронхолегочной патологией, бронхиальной астмой, с иммунодефицитными состояниями (ВИЧ-инфицированные, с онкологическими заболеваниями);
- беременные женщины;
- взрослые в семьях, где есть новорожденные и непривитые дети до 1 года;
- люди старше 60 лет и работники, имеющие профессиональные риски (сотрудники медицинских, образовательных, интернатных учреждений, учреждений социального обеспечения).

Участники симпозиума, посвященного важным вопросам профилактики пневмококковой инфекции в педиатрической практике, представили новую конъюгированную 13-валентную пневмококковую вакцину **Пневмотекс в качестве инновационного профилактического инструмента, предусмотренного для здоровья ребенка, который должен находиться под защитой от пневмококковой инфекции.**

Академик РАН Н.И. Брико обозначил актуальность проблемы пневмококковой инфекции с эпидемиологической точки зрения, охарактеризовал распространенность пневмококковых заболеваний и экономические потери. Были представлены результаты эпидемиологических отчетов, в которых отмечена тенденция к снижению заболеваемости внебольничными пневмониями среди детей в период пандемии. Были подчеркнуты очевидные успехи вакцинации против пневмококковой инфекции у детей в Российской Федерации, однако показатели охвата иммунизацией детей и доли детей в возрасте 1–2 лет, получивших полный курс вакцинации против пневмококковой инфекции, остаются недостаточными (62,9 и 65,2% соответственно, 2021 г.), а охват детей в возрасте до 6 мес составляет лишь 36,5% (по данным 2021 г.).

В рамках симпозиума профессором О.А. Рычковой были представлены результаты клинических исследований фазы III у детей пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакцины, зарегистрированной на территории России под торговым наименованием «Пневмотекс».

Практические аспекты применения вакцины представил в своем докладе к.м.н. А.Ю. Ртищев. В настоящее время в нашей стране вакцинация уже проводится

в рамках национального календаря и календаря прививок по эпидемическим показаниям в общепринятые возрастные сроки и по стандартным схемам, в том числе лицам из групп риска. В отношении противопоказаний было подчеркнуто, что они являются общепринятыми, как и для других вакцин. Были показаны результаты совместного применения вакцины Пневмотекс с другими вакцинами, входящими в рутинную программу иммунизации.

По итогам симпозиума ведущими специалистами в области вакцинопрофилактики был сформулирован перечень рекомендаций, который включает необходимость соблюдения схемы вакцинации детей в декретированные сроки, предусмотренные национальным календарем профилактических прививок. Рекомендованный охват вакцинацией детей до 6 мес жизни для эффективной профилактики пневмококковой инфекции должен быть не менее 95%, также следует повысить уровень привитости детей к 15 мес жизни. Допустимо сочетанное применение зарегистрированных в Российской Федерации 13-валентных конъюгированных пневмококковых вакцин в любой последовательности на любом этапе иммунизации на основании решения Минздрава России о взаимозаменяемости лекарственных препаратов.

В завершение симпозиума академик РАН Н.И. Брико представил драфт методических рекомендаций по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у детей и взрослых, который был подготовлен авторским коллективом нескольких профессиональных ассоциаций и готовится к печати в 2023 г.

Отдельной темой для обсуждения на Ассамблее стала респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (РСВ-инфекция), представляющая собой значимую угрозу для младенческого здоровья.

Профессором Т.А. Чеботаревой представлены вопросы патогенеза и клинической картины РСВ-инфекции в зависимости от возраста и исходных особенностей состояния здоровья, тяжелые последствия перенесенной инфекции для недоношенных и младенцев из групп риска.

В докладе А.И. Рыкуновой продемонстрировано необычное явление изменившегося эпидемиологического процесса РСВ-инфекции в период пандемии COVID-19, получившее название тридемии. Особенности взаимодействия респираторно-синцитиального вируса с другими респираторными вирусами в период пандемии COVID-19 объясняется подъемом заболеваемости РСВ-инфекцией среди населения разного возраста, что способствовало одновременной циркуляции различных штаммов вируса гриппа, респираторно-синцитиального вируса и коронавируса SARS-CoV-2.

В докладе профессора И.А. Беляевой были подробно освещены аспекты иммунопрофилактики РСВ-инфекции среди детей из групп высокого риска, основанные на данных масштабных клинических исследований и метаанализов. Обширный практический опыт докладчика позволил представить рекомендации по организации проведения пассивной иммунизации против РСВ-инфекции.

Несколько симпозиумов на Ассамблее было посвящено проблеме туберкулезной инфекции, сохраняющей свою актуальность и в нынешнее время. В рамках симпозиума **«Туберкулез как социально значимое заболевание: вопросы раннего выявления и профилактики»** под председательством главного внештатного детского специалиста фтизиатра Минздрава России д.м.н., профессора В.А. Аксеновой были пред-

ставлены актуальные данные по организации противо-туберкулезной помощи детям и подросткам в России. Несмотря на отказ от массовой вакцинации в странах Европейского региона, по мнению отечественных экспертов, в России делать такой шаг еще рано. Внимание присутствующих было приковано к мероприятиям по скринингу на туберкулез как одному из важнейших вмешательств, направленных на борьбу с туберкулезом, особенно в детской популяции. Как отметила профессор В.А. Аксенова, основным методом выявления туберкулезной инфекции у детей является иммунодиагностика, основанная на определении гиперчувствительности замедленного типа в ответ на присутствие микобактерий в организме. В 2022 г. ВОЗ выделила принципиально новый класс кожных проб для раннего выявления туберкулезной инфекции на основе антигенов *Mycobacterium Tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10) — TBST (*Mycobacterium tuberculosis* antigen-based skin tests), и Диаскинтест, включенный в эту группу кожных тестов, как отмечают международные эксперты, имеет длительную историю применения и обладает доказанной высокой эффективностью. Специалисты-фтизиатры напомнили, что в группах риска по заболеванию туберкулезом скрининговые мероприятия с применением кожных проб проводятся 2 раза в год. В рамках симпозиума было отмечено, что с 1 января 2023 г. в Российской Федерации проводится расширенный неонатальный скрининг — обследование на 36 наследственных заболеваний, в том числе на наличие первичных иммунодефицитных состояний, выявление которых позволит практически исключить риск развития осложнений от введения живых вакцин в рамках иммунопрофилактики, в том числе вакцины BCG. Кроме того, перспективным представляется использование данного скрининга для исключения осложнений при применении живых вакцин в любом периоде детства при проведении вакцинации аттенуированными вакцинами. В процессе дискуссии обсуждался вопрос возможности исключения из рутинной практики ревакцинации против туберкулеза в возрасте 7 лет. Специалистами была озвучена необходимость актуализации межведомственных взаимодействий между образовательными и медицинскими учреждениями в случае недопущения к посещению образовательных организаций детей при наличии отказов от диагностики туберкулезной инфекции, а также детей, прибывших из других территорий без обследования на туберкулез. Было обращено внимание на обоснованность использования пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест) с целью скрининга туберкулезной инфекции у подростков наравне с флюорографическим обследованием.

Докладчики представили основные принципы и алгоритмы современной иммунодиагностики туберкулеза, в том числе у пациентов с хроническими заболеваниями. Один из докладов к.м.н. М.М. Платоновой позволил слушателям ознакомиться с методическими рекомендациями по иммунопрофилактике туберкулеза, в которых обозначены принципы иммунодиагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков, рассмотрены патогенетические основы тестов для массовой и индивидуальной иммунодиагностики туберкулезной инфекции, а также показания и противопоказания у пациентов различных групп для проведения тестов, зарегистрированных в Российской Федерации.

В ряде докладов, прошедших в рамках вакцинальной Ассамблеи «Защищая поколения», было уделено внимание важной роли вакцинопрофилактики в разных

группах уязвимых контингентов, среди которых беременные женщины, недоношенные младенцы, пациенты с хроническими заболеваниями. Один из ответственных периодов жизни ребенка, который требует проведения своевременной иммунизации, — подростковый возраст. Наряду с угасающей поствакцинальной защитой против коклюша, дифтерии, столбняка актуальными становятся профилактические прививки против менингококковой инфекции и вируса папилломы человека (ВПЧ). Учитывая отсутствие возможности проведения вакцинации против папилломавирусной инфекции в рамках действия Приказа Минздрава России от 06 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок», участниками заседаний было предложено внедрить и реализовать программы по иммунизации против ВПЧ во всех регионах страны путем совершенствования региональных календарей профилактических прививок или формирования программ с внесением вакцинации против ВПЧ для когорты детей обоего пола в возрасте 11–13 лет двукратно по схеме 0–6 мес с использованием вакцин с максимальным покрытием штаммов возбудителя. Одновременно с этим важно обеспечить информационное сопровождение вакцинации против ВПЧ в регионах с организацией образовательных мероприятий для специалистов здравоохранения, сотрудников сферы образования, а также для подростков и их родителей. Необходимо информировать медицинских работников о проблеме папилломавирусной инфекции, ее последствиях и вакцинопрофилактике, в том числе в рамках программ непрерывного медицинского образования. Внедрение ВПЧ-вакцинации на уровне регионов позволит подготовить специалистов здравоохранения и население к массовой иммунизации подростков против ВПЧ. В соответствии с Планом мероприятий по реализации Стратегии развития отечественной иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года внесение изменений в национальный календарь прививок в части вакцинации против ВПЧ запланировано к реализации в 2026 г. (Распоряжение Правительства об изменении сроков реализации от 15 февраля 2023 г. № 343-р).

В рамках одного из круглых столов Ассамблеи «Перспективы вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции в рамках национального календаря прививок» собравшимися экспертами обсуждалась проблема растущей заболеваемости ротавирусной инфекцией после выхода из пандемии COVID-19, ее клиническая и социальная значимость, а также современные подходы к иммунизации и накопленный международный и российский опыт применения ротавирусных вакцин. Участники круглого стола единодушно подчеркнули необходимость скорейшего включения прививки против ротавирусной инфекции в национальный календарь профилактических прививок в приоритетном порядке. Наряду с этим эксперты пришли к выводу, что при отсутствии национальной программы иммунизации против ротавирусной инфекции необходимо развивать региональные программы иммунизации и стремиться к охвату профилактическими прививками против ротавирусной инфекции не менее 80% детей раннего возраста. Зарегистрированные в Российской Федерации ротавирусные вакцины могут применяться совместно с другими вакцинами национального календаря профилактиче-

ских прививок и календаря прививок по эпидемическим показаниям, а пероральный способ введения не приводит к повышению инъекционной нагрузки на ребенка. Обеспечение бесперебойных поставок ротавирусной вакцины в Российскую Федерацию является основополагающим фактором расширения национального календаря профилактических прививок. Перспективу развития локального производства ротавирусной вакцины на территории России следует рассматривать как важный, но не первостепенный фактор принятия соответствующего решения.

Ключевой темой в работе вакцинальной Ассамблеи стало обсуждение регионального опыта вакцинопрофилактики в условиях современных проблем и вызовов здоровью и безопасности населения страны, в котором активное участие приняли представители различных субъектов Российской Федерации (Архангельск, Волгоград, Екатеринбург, Иркутск, Краснодар, Москва, Нижний Новгород, Республика Татарстан, Пермь, Самара, Санкт-Петербург, Ставрополь, Тюмень, Ульяновск, Чебоксары, Челябинск, Ханты-Мансийск и др.). Организаторы здравоохранения и практические врачи представили собственный опыт и успехи в реализации региональных программ вакцинопрофилактики с применением инновационных методов регистрации привитости, в ходе вакцинации особых групп риска, с использованием образовательных программ по вопросам вакцинопрофилактики среди медицинских работников.

Пристальное внимание в программе Ассамблеи было уделено проблеме недостаточной приверженности вакцинации среди населения, а также среди медицинских работников различных специальностей, что способствует значительному снижению охвата прививками и поддерживает распространенность и угрозу управляемых инфекций. Отдельный симпозиум был посвящен вопросу необоснованных медицинских отводов, на котором детские специалисты от невролога до ЛОР-врача в рамках круглого стола обсудили причины ложных противопоказаний к вакцинации и возможные меры по борьбе с бытующими среди коллег заблуждениями в отношении безопасности современных вакцин.

Важному вопросу успешной коммуникации врача и пациента был посвящен завершающий симпозиум вакцинальной Ассамблеи, который собрал большое число участников. Профессиональным психологом были представлены обучающие правила построения доверительного диалога, основанные на уверенности и доброжелательности всех его сторон. Принимавший участие в мероприятии представитель Всероссийского союза пациентов О.М. Альмендеев продемонстрировал результаты опроса россиян, подтверждающие крайне низкий уровень информированности о менингококковой инфекции, а также результаты, свидетельствующие о готовности родителей вакцинировать детей от менингококка при наличии у них достоверной информации. В ходе симпозиума были приведены часто встречающиеся среди пациентов заблуждения о вакцинации, озвучены основные группы возражений, необходимые врачу для выстраивания эффективного взаимодействия с родителями.

Итогом проведенной работы II Всероссийской вакцинальной Ассамблеи стало принятие Резолюции с выработкой следующих рекомендаций.

1. Просить Государственную Думу Российской Федерации и Министерство здравоохранения Российской Федерации:

1.1. Внести изменения в Федеральный закон от 17 сентября 1998 г. № 157-ФЗ (ред. от 02 июля 2021 г.) «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней», предусмотрев в нем меры по усилению ответственности родителей (за отказ от прививок) и недобросовестных медицинских работников (выступающих против вакцинации или рекомендующих необоснованный отвод от прививок).

1.2. Контролировать выполнение Плана мероприятий по реализации Стратегии развития отечественной иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года.

1.3. Предусмотреть внесение изменений в процедуры формирования бюджета с тем, чтобы потребности бюджета на закупку вакцин были заблаговременно фиксированы под соответствующие расходные обязательства.

2. Просить Правительство Российской Федерации, Министерство финансов:

2.1. При формировании бюджетов здравоохранения всех уровней предусмотреть увеличение финансирования текущего национального календаря профилактических прививок.

2.2. Принять меры к организации отечественного производства современных иммунобиологических (в том числе комбинированных) препаратов, к содействию разработке новых иммунобиологических препаратов, отсутствующих на отечественном рынке.

2.3. Предусмотреть регулирование вопроса о степени локализации иммунобиологических препаратов для профилактики инфекций, возможной и достаточной для их использования в рамках национального календаря профилактических прививок.

2.4. Предусмотреть в нормативных правовых актах особенности ценообразования на иммунобиологические препараты, применяемые в рамках национального календаря прививок и производимые в Российской Федерации по полному циклу, с возможностью перерегистрации, исходя из необходимости поддержания цен на уровне цен на аналогичные иммунобиологические препараты, производимые в референтных странах, с целью поддержания развития отечественного производства.

2.5. Включить в перечень индикаторов эффективности деятельности руководителей и представителей исполнительной власти субъектов Российской Федерации уровень фактической привитости детского населения от вакцинопредотвратимых болезней, а также уровень заболеваемости и смертности от вакцинопредотвратимых инфекционных болезней среди детей.

2.6. Внести изменения в Федеральный закон от 17 сентября 1998 г. № 157-ФЗ (ред. от 02 июля 2021 г.) «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» в части вакцинации против менингококковой инфекции, ротавирусной инфекции, вируса папилломы человека и ветряной оспы четко в соответствии с предусмотренными Распоряжением Правительства Российской Федерации от 15 февраля 2023 г. № 343-р сроками изменений Плана мероприятий по реализации Стратегии развития отечественной иммунопрофилактики на период до 2035 года.

2.7. Контролировать своевременность и равномерность поставок иммунобиологических препаратов, обеспечивающих граждан Российской Федерации в рамках федерального бюджета в соответствии с Приказом Минздрава России от 06 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактиче-

ских прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок».

3. Просить Министерство здравоохранения Российской Федерации и Федеральную службу по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор):

3.1. Внести изменения в Приложение № 1 Приказа Минздрава России от 06 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок» в части вакцинации против менингококковой, ротавирусной инфекций, вируса папилломы человека и ветряной оспы четко в соответствии с предусмотренными Распоряжением Правительства Российской Федерации от 15 февраля 2023 г. № 343-р сроками изменений.

3.2. Внести изменения в Приложение № 2 Приказа Минздрава России от 06 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок» в части развития календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям согласно разработанному экспертным сообществом комплексному подходу в целях повышения качества и продолжительности жизни населения с учетом приведения в соответствие с требованиями Санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» показаний к иммунизации против ветряной оспы и менингококковой инфекции, в том числе расширения контингентов, подлежащих вакцинации против менингококковой инфекции и в первую очередь с охватом детей до 5 лет в регионах высокого риска с применением вакцины, содержащей максимальное количество серогрупп (ACWY).

3.3. Разработать и актуализировать клинические рекомендации по нозологическим формам, обусловленным течением контролируемых инфекций, в разделе «Специфическая профилактика», а также методические рекомендации по вакцинопрофилактике управляемых инфекций, в том числе против пневмококковой инфекции для детей и взрослых, респираторно-синцитиальной вирусной инфекции.

3.4. Привести в общее соответствие все нормативные документы, касающиеся вопросов организации вакцинопрофилактики населения, в частности СанПиН и Приказа Минздрава России от 06 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок». Инициировать пересмотр документов, утвержденных Минздравом

России и Роспотребнадзором, для их гармонизации с участием группы экспертов.

3.5. Обеспечить проведение сбора заявок для определения потребности регионов в вакцине в срок до 1 сентября каждого текущего года с последующей реализацией закупок вакцин не позже 1-го квартала последующего года.

3.6. Разработать единую методику для оценки экономического ущерба от конкретных инфекционных заболеваний и экономического эффекта от внедрения мероприятий иммунпрофилактики.

4. Просить Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор):

4.1. Пересмотреть и актуализировать содержание инструкций по применению иммунобиологических препаратов отечественного производства, особенно в разделах «Способ применения» и «Противопоказания». В частности, внести изменения в инструкции по применению ряда иммунобиологических препаратов против кори, краснухи и эпидемического паротита, расширив в разделе противопоказаний возможности иммунизации пациентов с аутоиммунными заболеваниями и кормящих женщин.

5. Просить Министерство здравоохранения Российской Федерации, Министерство науки и высшего образования, Министерство просвещения, Академию наук Российской Федерации:

5.1. Увеличить финансирование научных исследований в области создания иммунобиологических лекарственных препаратов, направленных на повышение эффективности и безопасности иммунпрофилактики инфекционных болезней, а также фундаментальных и поисковых научных работ по иммунпрофилактике инфекционных заболеваний.

5.2. Актуализировать ФОС и профессиональные стандарты педиатров и детских специалистов с включением в обязательный перечень для изучения и контроля знаний вопросы по иммунпрофилактике инфекционных заболеваний, включая практические инструменты коммуникации и убеждения.

5.3. Разработать и внедрить в практику обучения интерактивные образовательные модули по вопросам иммунпрофилактики инфекционных болезней для разных категорий медицинских работников.

5.4. Предусмотреть механизм выделения дополнительных финансовых средств для организации научных исследований по темам, имеющим urgentную актуальность (в случае возникновения пандемий, техногенных катастроф и т.д.), не входящих в государственное задание по науке текущего года.

5.5. Шире привлекать профессиональное медицинское сообщество к подготовке учебных программ по формированию здорового и безопасного образа жизни учащихся образовательных учреждений среднего и среднего специального образования с обязательным включением вопросов иммунпрофилактики инфекционных заболеваний.

РЕЗОЛЮЦИЯ НЕЗАВИСИМОГО ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА СОЮЗА ЭКСПЕРТОВ В СФЕРЕ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ

Профилактика инфекционных заболеваний является одним из приоритетов в сфере охраны здоровья (Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (действующая редакция, 2016 г.). В условиях глобальных проблем инфекционной безопасности и расширения возможностей современной иммунопрофилактики наиболее актуальное значение своевременная и эффективная иммунопрофилактика приобретает у пациентов с хроническими болезнями, для которых инфекция может стать причинойотягощенного течения основного заболевания и привести к неблагоприятным исходам. К сожалению, в настоящее время в России охват населения прививками и доступность отдельных иммунобиологических препаратов для пациентов групп риска тяжелого течения предотвратимых инфекций остаются крайне недостаточными. В частности, одним из таких редких заболеваний, для которого особенно насущной остается проблема значительного риска тяжелого течения отдельных бактериальных инфекций, следует признать пароксизмальную ночную гемоглобинурию (ПНГ). В большинстве стран мира вопрос иммунологической защиты таких больных успешно решается с использованием препаратов специфической иммунопрофилактики.

Для пациентов с редкими заболеваниями, такими как ПНГ, инфекции могут стать триггером для манифестации заболевания, послужить фактором, существенно утяжеляющим течение заболевания и запускающим каскад тяжелых клинических проявлений, вплоть до летального исхода. Следует также отметить, что у пациентов с ПНГ антикомплементарная терапия, учитывая механизм ее действия, может потенциально увеличить риск инфекций, особенно вызванных инкапсулированными бактериями, включая *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* серогрупп А, С, W, X, Y, В и *Haemophilus influenzae* типа b. В связи с этим для обеспечения лучшей защиты от инфекций данная категория пациентов должна быть вакцинирована в обязательном порядке до начала антикомплементарной терапии и проходить ревакцинацию на фоне лечения.

ПНГ — это редкое приобретенное клональное заболевание системы крови, характеризующееся внутрисосудистым гемолизом, дисфункцией костного мозга и повышенным риском тромботических и органных осложнений [1].

По данным крупнейших эпидемиологических исследований, при естественном течении ПНГ до 35% пациентов погибают в течение первых 5 лет после установления диагноза, несмотря на все современные меры сопроводительной терапии, а через 10 лет летальность достигает 50% [2, 3], при этом доля летальных исходов, обусловленных тромботическими осложнениями, составляет от 40 до 67% [3–6]. Другими тяжелыми осложнениями ПНГ являются почечная недостаточность, легочная гипертен-

зия, боли в грудной клетке и животе, выраженная общая слабость, дисфагия, эректильная дисфункция [6, 7].

Прогноз ПНГ кардинально изменился на современном этапе в связи с внедрением терапии ингибиторами комплемента, позволяющей достигать долгосрочного контроля гемолиза и эффективно профилактирующей его осложнения. На сегодняшний день в Российской Федерации зарегистрированы три препарата для патогенетической терапии ПНГ: экулизумаб, равулизумаб и пэгцетакоплан.

Экулизумаб и равулизумаб представляют собой гуманизированное моноклональное антитело против компонента комплемента С5. Лечение этими препаратами приводит к остановке внутрисосудистого гемолиза, исчезновению или уменьшению трансфузионной зависимости, снижению частоты тромботических осложнений, улучшению или стабилизации функции почек, снижению выраженности легочной гипертензии и в целом к достоверному увеличению продолжительности жизни пациентов с ПНГ.

Пэгцетакоплан представляет собой симметричную молекулу, состоящую из двух идентичных пентадекапептидов, ковалентно связанных с концами линейной молекулы пэгцетакоплана массой 40 кДа. Пептидные фрагменты связываются с компонентом С3 и оказывают широкое ингибирование каскада комплемента. Фрагмент пэгцетакоплана данной молекулярной массы обеспечивает улучшенную растворимость и более длительное время удержания в организме после введения лекарственного препарата.

Пэгцетакоплан с высоким сродством связывается с белком комплемента С3 и его активирующим фрагментом С3b, регулируя тем самым расщепление С3 и образование нижележащих эффекторов активации комплемента. При ПНГ опсонизация С3b способствует внесосудистому гемолизу, в то время как внутрисосудистый гемолиз опосредуется нижележащим мембраноатакующим комплексом (МАК). Пэгцетакоплан осуществляет обширную регуляцию каскада комплемента, действуя проксимально по отношению к образованию как С3b, так и МАК, тем самым контролируя механизмы внесосудистого и внутрисосудистого гемолиза.

В соответствии с инструкцией по применению лекарственных препаратов экулизумаб, равулизумаб и пэгцетакоплан за 2 нед до начала лечения всем больным в обязательном порядке должна быть проведена профилактика менингококковой инфекции (МИ). Согласно инструкции по медицинскому применению, для пациентов, получающих экулизумаб и равулизумаб, рекомендуются вакцины против серотипов А, С, Y, W, а также В (если доступна [8]). Для пациентов, планирующих получение пэгцетакоплана, обязательна вакцинация против всех серотипов МИ. Пациентам без иммунизации в анамнезе необходимые вакцины следует вводить не менее чем за 2 нед до получения первой дозы препарата пэгцета-

коплан. Если показана немедленная терапия, следует как можно скорее ввести необходимые вакцины и обеспечить лечение пациента соответствующими антибиотиками в течение 2 нед после вакцинации [9].

Согласно международным рекомендациям по иммунопрофилактике пациентов из групп риска (CDC, Green book), некоторые медицинские состояния повышают риск осложнений от инфекционных заболеваний, пациенты с такими заболеваниями должны быть иммунизированы в приоритетном порядке. Этим группам также может потребоваться дополнительная вакцинация для обеспечения достаточной защиты. Пациенты, получающие антикомплементарную терапию, выделены в отдельную группу риска развития МИ, однако подходы к вакцинации в разных странах несколько отличаются [10–12].

В Российской Федерации к настоящему моменту отсутствуют официальные рекомендации по вакцинации и ревакцинации пациентов с ПНГ, учитывающие возраст пациента, тяжесть основного заболевания и детали вакцинации и ревакцинации. Также отсутствуют рекомендации относительно ситуаций, когда вакцинация данной категории пациентов невозможна в полном объеме. В связи с высокой актуальностью вышеозначенных вопросов было принято решение о необходимости проведения Экспертного совета для их обсуждения и принятия консолидированного решения.

14 июня 2023 г. по инициативе Союза педиатров России и Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекционных и неинфекционных болезней (НАСКИ) состоялся Междисциплинарный совет экспертов по вопросам специфической профилактики тяжелых инфекций у пациентов с ПНГ, получающих антикомплементарную терапию.

В мероприятии приняли участие ведущие специалисты страны в области иммунопрофилактики, эпидемиологии, инфекционных болезней, гематологии и фармакоэкономики: главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России академик РАН Л.С. Намазова-Баранова, академик РАН Н.И. Брико, главный внештатный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности Минздрава России член-корреспондент РАН Р.С. Козлов, профессор А.Д. Кулагин, член-корреспондент РАН М.П. Костинов, главный внештатный эпидемиолог Минздрава России Р.В. Полибин, профессор С.М. Харит, академик РАН А.В. Горелов, академик РАН О.П. Ковтун, член-корреспондент РАН С.В. Сидоренко, профессор А.В. Рудакова, профессор В.П. Чуланов, кандидаты медицинских наук А.С. Дмитриев, М.В. Федосеенко, З.Т. Фидарова.

Перед экспертами стояла задача сформировать междисциплинарный экспертный консенсус по совершенствованию комплексного подхода ведения пациентов с ПНГ с одновременным выполнением патогенетической антикомплементарной терапии с первичной и вторичной профилактикой тяжелых управляемых инфекций. Требовалось также восполнить недостаток информации об особенностях иммунопрофилактики у данной категории пациентов, предусмотренной для специалистов-гематологов, нефрологов, реаниматологов, акушеров-гинекологов.

Открывая заседание, председатель Совета экспертов академик РАН Л.С. Намазова-Баранова обратила внимание аудитории на актуальность вопроса, стоящего на повестке дня.

В своем докладе профессор А.Д. Кулагин высказал мнение, что проблема специфической профилактики

тяжелых инфекций у пациентов с ПНГ по-настоящему важна, так как область применения ингибиции комплемента в настоящее время значительно расширилась. ПНГ — это прототипное состояние для хронической антикомплементарной терапии, но показаний становится все больше и больше. И совершенно очевидно, что количество таких пациентов будет неуклонно увеличиваться. Поэтому проведенная экспертным советом работа распространяется на очень широкий спектр показаний в нефрологии, неврологии, офтальмологии и других областях.

Расчетная популяция больных с ПНГ в России достигает 2–2,5 тыс. Интенсивный гемолиз имеют около 1,5 тыс. пациентов, которые требуют применения антикомплементарной терапии. Медиана возраста на момент дебюта составляет 28 лет, но болеют и дети. Заболевание дебютирует до 18-летнего возраста примерно у 14–16% пациентов. Женщины и мужчины болеют с одинаковой частотой.

На данный момент в России накоплен достаточный опыт лечения таких пациентов препаратом экулизумаб, в основе механизма действия которого лежит ингибирование фрагмента С5 каскада комплемента. За все время наблюдения за больными, получающими терапию экулизумабом, несколько пациентов столкнулись с МИ.

Однако в среднем до 30% пациентов, находящихся на терапии экулизумабом, имеют субоптимальный ответ на лечение, который выражается в виде сохраняющейся анемии, повышенного уровня непрямого билирубина, высокого уровня ретикулоцитов, а также в сохранении трансфузионной зависимости. На сегодняшний день появились новые подходы, такие как проксимальные ингибиторы системы комплемента. В частности, в июне 2023 г. в России был зарегистрирован препарат пэгцетакoplan, представляющий собой ингибитор фрагмента С3 каскада комплемента.

При применении препаратов антикомплементарного действия необходимо учитывать, что значительно повышен риск развития и тяжелого течения бактериальных инфекций, связанных с ингибцией дистальных и проксимальных фрагментов каскада комплемента, возбудители которых имеют полисахаридную капсулу, такие как пневмококк, менингококк и гемофильная палочка типа *b*. Кроме того, пациенты с ПНГ могут иметь дополнительные факторы риска развития инфекций, такие как нейтропения, спленэктомия в анамнезе, терапия кортикостероидными препаратами и хроническая болезнь почек. Такая категория больных нуждается в полном курсе вакцинации. В связи с тем что часть больных нуждаются в неотложной антикомплементарной терапии, рассматривается альтернативный вариант в виде профилактической антибактериальной терапии. К наиболее часто встречающимся серогруппам МИ, вызывающим инвазивные заболевания у человека, относят А, С, В, X, W и Y. Среди установленных возбудителей генерализованной формы МИ в Российской Федерации в 2021–2022 гг. чаще всего встречались серогруппы А, С, W, Y — от 60 до 80%, по разным данным [13].

В настоящее время на отечественном рынке доступны следующие менингококковые вакцины: полисахаридная против серогруппы А, полисахаридная менингококковая против серогрупп А и С, а также полисахаридная конъюгированная вакцина против МИ серогрупп А, С, W, Y. Однако на данный момент в России существует проблема ввоза вакцины для профилактики МИ серотипа В [14].

Член-корреспондент РАН Р.С. Козлов направил внимание экспертов на эпидемиологическую ситуацию

в отношении МИ, которая остается одной из ведущих причин бактериального менингита и летальность от которой на данный момент составляет 10–15%. Также профессор Р.С. Козлов осветил проблемы антибиотикорезистентности. Особое внимание было уделено вопросам профилактики инфекционных осложнений, ассоциированных с инкапсулированными микроорганизмами (менингококками, пневмококками, гемофильной палочкой), у пациентов с ПНГ, получающих антикомплементарную терапию, и особенностям проведения профилактической антимикробной терапии в этой группе пациентов. По мнению докладчика, профилактический курс антимикробных препаратов рекомендован для всех пациентов с целью минимизации потенциального риска развития инфекционных заболеваний. Однако не стоит забывать о рациональном применении антимикробных препаратов — важном факторе, позволяющем повысить в определенной степени уровень защиты в группе больных ПНГ от таких тяжелых инфекций, как менингококковая.

Член-корреспондент РАН С.В. Сидоренко подчеркнул, что эффективность практически всех вакцин зависит от степени соответствия вакцинных антигенов циркулирующим штаммам возбудителя. В настоящее время нет единой точки зрения о необходимом уровне соответствия антигенной структуры вакцин и циркулирующих штаммов патогенов. Предполагается, что охват вакцинами до 70–80% антигенного разнообразия может обеспечить достаточную протективную эффективность. В ряде регионов нашей страны отмечается низкий уровень микробиологической диагностики, серогрупповая принадлежность менингококков не определяется. При этом в Санкт-Петербурге, где регистрируется серогрупповая принадлежность более 90% менингококков, к серогруппе В относятся 45% изолятов. Однако по предварительным данным, зарегистрированная в Российской Федерации вакцина против серогруппы В лишь на 20–40% соответствует антигенному составу менингококков этой серогруппы, циркулирующих на территории страны. Серьезные изменения происходят и в серотиповом составе пневмококков, циркулирующих в России. Так, за последние годы охват серотипов 13-валентной конъюгированной вакциной снизился с 70–80% до менее 40%. В тех странах, где давно применяется вакцинация против гемофильной палочки типа *b*, отмечают рост инвазивных инфекций, вызываемых другими серотипами. Исследования в указанном направлении в России не проводятся. Исходя из этого, следует признать, что обсуждение стратегии вакцинопрофилактики без наличия убедительных данных об антигенной структуре микроорганизмов, циркулирующих на территории Российской Федерации, носит бездоказательный характер. Говоря об антимикробной профилактике инфекций у больных ПНГ на фоне антикомплементарной терапии, член-корреспондент РАН С.В. Сидоренко подчеркнул, что применяемые препараты должны охватывать максимальный спектр потенциальных патогенов, к которым относятся *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* и *H. influenzae*.

Доклад член-корреспондента РАН М.П. Костинова был посвящен возможностям специфической иммунопрофилактики угрожаемых инфекций у пациентов с ПНГ в современных условиях на территории России и правилам организации и проведения вакцинопрофилактики пациентам, получающим антикомплементарную терапию. Также в докладе были подняты вопросы создания клинических рекомендаций по вакцинации пациентов с ПНГ, получающих антикомплементарную терапию,

и внесения необходимых вакцин в перечень национального календаря профилактических прививок.

Академик РАН А.В. Горелов поднял тему применения мониторинга напряженности иммунологической защиты для ответа на вопрос о периодичности ревакцинации данной категории больных.

Профессор А.В. Рудакова отметила, что стоимость лечения пациентов с ПНГ чрезмерно высока, а вследствие этого любая возможность улучшить прогноз указанных пациентов, безусловно, очень важна. Если говорить о значимости фармакоэкономической составляющей вакцинации данной группы пациентов, то она уступает значимости клинической эффективности и безопасности, поскольку нагрузка на бюджет системы здравоохранения будет незначительной из-за небольшого количества пациентов с ПНГ.

Кандидат медицинских наук З.Т. Фидарова наряду с бактериальными инфекциями указала на высокую вероятность развития грибковых осложнений у данной когорты пациентов.

Академик РАН Н.И. Брико отметил важность и своевременность проведения Совета экспертов, а также необходимость разработки рекомендаций по вакцинации и антимикробной профилактике тяжелых инфекций, вызванных инкапсулированными бактериальными возбудителями, у пациентов с ПНГ, находящихся на антикомплементарной терапии.

В своем заключительном слове Л.С. Намазова-Баранова указала на необходимость разработки двух документов по результатам проведенного совещания Совета экспертов. Важным направлением работы должны стать инициация и совместная с другими профессиональными сообществами актуализация клинических рекомендаций по ПНГ с включением раздела по вакцинопрофилактике. Также необходимо совершенствовать национальный календарь профилактических прививок в части формирования раздела по иммунизации пациентов с хроническими заболеваниями, представляющих собой группы риска тяжелого течения предотвратимых инфекций, в том числе больных с ПНГ.

РЕЗОЛЮЦИЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ «СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ТЯЖЕЛЫХ ИНФЕКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИУРИЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ АНТИКОМПЛЕМЕНТАРНУЮ ТЕРАПИЮ»

Участники Междисциплинарного совета экспертов в ходе дискуссии и обсуждений отметили:

- ПНГ — ультраредкое орфанное заболевание, имеющее угрожающие жизни последствия;
- экулизумаб, равулизумаб и пэгцетаклоплан — препараты для патогенетической терапии ПНГ;
- механизм действия экулизумаба, равулизумаба и пэгцетаклоплана предполагает повышение риска развития МИ, в связи с чем все пациенты, получающие эти препараты, должны быть привиты против МИ до старта терапии. Кроме того, пациенты с ПНГ также должны быть вакцинированы против пневмококковой и гемофильной инфекции типа *b*. Отсутствие некоторых вакцин не должно влиять на своевременное начало антикомплементарной терапии;
- современные схемы профилактической антибиотикотерапии позволяют пациентам своевременно получить доступ к антикомплементарной терапии в случае отсутствия необходимой вакцины или невозможности своевременно выполнить вакцинацию.

В ходе обсуждения эксперты разработали практические рекомендации по вакцинации пациентов с ПНГ, получающих антикомплементарную терапию, а также обозначили особенности проведения профилактики с использованием антимикробных препаратов.

Практические рекомендации

Перед началом применения препарата пэгцетакоплан необходимо убедиться, что пациенты вакцинированы от инкапсулированных бактерий, включая *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* типов A, C, W, Y и B и *Haemophilus influenzae* типа b, в течение 2 лет до начала терапии препаратом пэгцетакоплан. При отсутствии данных условий следует соблюдать следующие рекомендации.

Вакцинация против менингококковой инфекции пациентов с ПНГ на антикомплементарной терапии

- Пациентам с ПНГ до старта антикомплементарной терапии показана вакцинация против МИ на фоне стабильного состояния.
- Рекомендовано преимущественное введение двух доз конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины против серогрупп A, C, W, Y с минимальным интервалом 8 нед.
- Сроки введения второй дозы вакцины не влияют на начало антикомплементарной терапии.
- При отсутствии конъюгированной менингококковой вакцины возможно введение одной дозы полисахаридной вакцины для профилактики МИ серотипа A или одной дозы полисахаридной вакцины для профилактики МИ серотипов A и C.
- Одновременно с вакциной против серогрупп A, C, W, Y или любой из полисахаридных менингококковых вакцин вводится вакцина против менингококка серогруппы B, если таковая доступна. Одновременное введение предусматривает введение в один день в разные анатомические области с использованием разных шприцев.
- Согласно инструкции по медицинскому применению, пациентам, которым показана терапия пэгцетакопланом, вакцинация против менингококка серогрупп A, C, W, Y и B обязательна. Существует точка зрения специалистов, что вакцинацию против серогруппы B у больных с ПНГ целесообразно отложить до достижения контроля гемолиза на фоне антикомплементарной терапии. Это связано с риском провокации тяжелого гемолитического криза [15].
- Если вакцина против МИ серогрупп A, C, W, Y и B недоступна, пациент должен получать профилактическую антибиотикотерапию.
- Пациентам в критическом состоянии антикомплементарная терапия начинается по жизненным показаниям на фоне профилактической антибактериальной терапии. Вакцинация таких пациентов проводится в период стабилизации, как только позволяет общее состояние.
- Отсутствие проведенной вакцинации не должно отодвигать сроки начала антикомплементарной терапии.
- Если по медицинским соображениям (например, если есть противопоказания) или из-за недоступности вакцин пациенту невозможно провести вакцинацию, то необходимо проводить антибактериальную профилактику в течение всего периода нахождения пациента на антикомплементарной терапии.

- Ревакцинация против МИ проводится однократным введением дозы конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины против серогрупп A, C, W, Y через 5 лет после первичной вакцинации и в последующем каждые 5 лет.

Схема вакцинации

За ≥ 2 нед до старта антикомплементарной терапии

- Пациентам, не получившим первичную серию вакцинации от МИ, вводится преимущественно менингококковая конъюгированная четырехвалентная вакцина двукратно с минимальным интервалом ≥ 8 нед, или однократно полисахаридная вакцина для профилактики МИ серотипа A, или одна доза полисахаридной вакцины для профилактики МИ серотипов A и C. Пациентам, привитым более 2 лет назад одной дозой любой из полисахаридных менингококковых вакцин или более 5 лет назад одной дозой конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины, назначается одна доза конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины.

Менее 2 нед до старта антикомплементарной терапии

- Пациентам, не привитым по завершенной схеме против МИ, вводят преимущественно менингококковую конъюгированную четырехвалентную вакцину с повторным введением через ≥ 8 нед или одну дозу любой менингококковой полисахаридной вакцины. В данном случае необходимо назначение антибиотиков, используемых для профилактики МИ, в течение 2 нед после вакцинации.
- Пациентам, получившим более 2 лет назад одну дозу любой из полисахаридных менингококковых вакцин или более 5 лет назад дозу/дозы конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины, вводится одна доза конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины с назначением антибиотиков, используемых для профилактики МИ, в течение 2 нед после вакцинации.

Схемы вакцинации в различных клинических ситуациях

Пациентам, получившим первичную серию вакцинации против МИ, следует назначать каждые 5 лет дополнительную дозу конъюгированной менингококковой вакцины для обеспечения наиболее эффективной защиты. Эксперты считают возможным в ситуации жизненной необходимости антикомплементарной терапии и показания к вакцинации против МИ перед началом лечения вакцинировать конъюгированной менингококковой вакциной пациентов в возрасте старше 55 лет (в случае отсутствия полисахаридной менингококковой вакцины).

Пациентам старше 55 лет рекомендуется однократная вакцинация полисахаридной вакциной для профилактики МИ серотипа A или одна доза полисахаридной вакцины для профилактики МИ серотипов A и C и однократная ревакцинация через 2 года менингококковой конъюгированной вакциной (последующие ревакцинации полисахаридными вакцинами не допускаются).

Пациентам, прервавшим антикомплементарную терапию и возобновившим лечение через определенное время, рекомендуется повторная вакцинация против МИ, если с момента введения первой дозы вакцины прошло более 2 лет (при использовании ранее полисахаридной менингококковой вакцины) и более 5 лет (после

предыдущего применения конъюгированной менингококковой вакцины).

Антибиотики, используемые для профилактики менингококковой инфекции:

- амоксициллин — 2 г в сутки;
- ципрофлоксацин — 500 мг дважды в сутки;
- цефтриаксон — 2 г в сутки;
- рифампицин — 450 мг в сутки.

Альтернативные схемы:

- эритромицин — 500 мг дважды в сутки;
- азитромицин — 500 мг 3 раза в неделю.

При нарушении функции почек дозу антибиотика следует уменьшить в зависимости от значений клиренса креатинина и согласно инструкции по медицинскому применению, если применимо.

Сроки и длительность антибактериальной терапии устанавливаются индивидуально с учетом особенностей пациента, лечения основного заболевания и схемы вакцинации.

Вакцинация после старта антикомплементарной терапии проводится сразу же после стабилизации состояния пациента по вышеуказанным схемам.

Вакцинация против пневмококковой инфекции

Вакцинация против пневмококковой инфекции (ПИ) должна проводиться в соответствии со схемой для группы риска; вакцинация против ПИ не является основанием для отсрочки начала антикомплементарной терапии.

Схема вакцинации

Пациентам в возрасте 18 лет и старше назначается одна доза пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ), преимущественно более широкой валентности, затем с интервалом не менее 8 нед можно вводить пневмококковую полисахаридную вакцину (ППВ23). Если пациент уже привит ППВ23, то вакцинация ПКВ проводится не ранее чем через 1 год.

Вакцинация против гемофильной инфекции типа b

Пациентов, получающих антикомплементарную терапию, прививают против гемофильной инфекции типа b (*Hib*) по схемам для групп риска.

Схема вакцинации

Взрослым проводят однократную вакцинацию с использованием моновакцины против гемофильной инфекции типа b. Ревакцинация не требуется.

В настоящее время назначение вакцины против гемофильной инфекции типа b здоровым детям старше 2 мес и взрослым с определенными хроническими заболеваниями, повышающими риск тяжелого течения *Hib*-инфекции, в Российской Федерации регламентировано методическими рекомендациями МР 3.3.1.0001-10 от 31 марта 2010 г. Данные принципы согласуются с позицией ВОЗ в отношении конъюгированной вакцины против гемофильной инфекции типа b — детей и взрослых следует вакцинировать в случае повышенного риска заболевания инвазивной формой инфекции при наличии соответствующих ресурсов [16].

В связи с ограниченным объемом выпускаемой в России моновакцины против *Hib*-инфекции возможно однократное введение пентавалентной вакцины, комбинированной против коклюша, дифтерии, столбня-

ка, вирусного полиомиелита и гемофильной инфекции типа b, при условии отсутствия проведенной пациенту вакцинации против перечисленных инфекций за последние 10 лет.

При необходимости проведения одновременной вакцинации иммунобиологические препараты следует вводить одновременно (в один день) разными шприцами в разные части тела.

Участники Междисциплинарного совета экспертов рекомендовали:

- включить вышеуказанные рекомендации в национальный календарь профилактических прививок и другие нормативные документы, определяющие порядок проведения иммунопрофилактики для данной категории пациентов;
- разработать практическое руководство для врачей по специфической профилактике инфекций у пациентов с ПНГ, получающих антикомплементарную терапию;
- разработать методические рекомендации по специфической профилактике инфекций у пациентов с ПНГ, получающих антикомплементарную терапию;
- разработать материалы по специфической профилактике инфекций у пациентов с ПНГ, получающих антикомплементарную терапию, для внесения в клинические рекомендации по лечению ПНГ.

В мероприятия приняли участие:

1. *Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России, председатель НИТАГ РФ, президент Союза педиатров России, паст-президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA)

2. *Брико Николай Иванович*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), президент НП «НАСКИ»

3. *Козлов Роман Сергеевич*, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный внештатный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности Минздрава России, ректор ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

4. *Кулагин Александр Дмитриевич*, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

5. *Харит Сусанна Михайловна*, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, главный внештатный специалист по вакцинопрофилактике городского Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга

6. Ковтун Ольга Петровна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный педиатр Уральского федерального округа, ректор ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

7. Костинов Михаил Петрович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

8. Горелов Александр Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора

9. Полибин Роман Владимирович, главный внештатный эпидемиолог Минздрава России, доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), секретарь НП «НАСКИ»

10. Рудакова Алла Всеволодовна, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, старший научный сотрудник отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России

11. Сидоренко Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий научно-исследовательским отделом молекулярной микробиологии и медицинской эпидемиологии

ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России

12. Федосеева Марина Владиславовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующая отделом разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями, ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, ответственный секретарь Независимого экспертного совета Союза экспертов в сфере иммунопрофилактики

13. Чуланов Владимир Петрович, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава России, заместитель директора по научной работе и инновационному развитию ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России

14. Фидарова Залина Таймуразовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением, врач-гематолог отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с блоком трансплантация костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

15. Дмитриев Александр Сергеевич, кандидат медицинских наук, руководитель центра эпидемически значимых инфекционных болезней ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: клинические рекомендации. — Минздрав России; 2021. [*Paroksizmal'naya nochnaya gemoglobinuriya*: Clinical guidelines. Ministry of Health of Russia; 2021. (In Russ.)] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/695_1. Ссылка активна на 10.08.2023.
2. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995;333(19):1253–1258. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199511093331904>
3. Socie G, Mary JY, de Gramont A, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and rognostic factors. *French Society of Haematology. Lancet*. 1996;348(9027):573–577. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)12360-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)12360-1)
4. Kelly R, Richards S, Hillmen P, Hill A. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and treatment with eculizumab. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5:911–921. doi: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S3334>
5. McKeage K. Eculizumab: a review of its use in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Drugs*. 2011;71(17):2327–2345. doi: <https://doi.org/10.2165/11208300-000000000-00000>
6. Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007;110(12):4123–4128. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-095646>
7. Hill A, Richards SJ, Hillmen P. Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2007;137(3):181–192. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06554.x>
8. Инструкция по применению препаратов экулизумаб и равулизумаб. [*Instructions for use of eculizumab and ravulizumab*. (In Russ.)]
9. Инструкция по применению препарата пэгцетаклопан. [*Instructions for use of the drug pegcetacoplan*. (In Russ.)]
10. Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, et al. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on

Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep*. 2020;69(9):1–41. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.r6909a1external icon>

11. *Immunisation of individuals with underlying medical conditions: the green book, chapter 7: Guidance*. 2013. Available online: <https://www.gov.uk/government/publications/immunisation-of-individuals-with-underlying-medical-conditions-the-green-book-chapter-7>. Accessed on August 10, 2023.

12. Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011. *Wkly Epidemiol Rec*. 2011;86(47):521–540.

13. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации 2021 г.: информационно-аналитический обзор. — ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора РФ; 2022. [*Meningokokkovaya infektsiya i gnoinye bakterial'nye meningity v Rossiiskoi Federatsii 2021 g.*: Informational and analytical review. Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor of the Russian Federation; 2022. (In Russ.)]

14. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2023. — 368 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2022 godu: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2023. 368 p. (In Russ.)]

15. Girmenia C, Barcellini W, Bianchi P, et al. Management of infection in PNH patients treated with eculizumab or other complement inhibitors: Unmet clinical needs. *Blood Rev*. 2023;58:101013. doi: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2022.101013>

16. WHO. WHO position paper on Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. (Replaces WHO position paper on Hib vaccines previously published in the Weekly Epidemiological Record). *Wkly Epidemiol Rec*. 2006;81(47):445–452.

Выдающийся детский хирург Юрий Федорович Исаков (к 100-летию со дня рождения)



28 июня 2023 г. исполняется 100 лет со дня рождения выдающегося ученого и организатора здравоохранения, лидера отечественной детской хирургии второй половины XX столетия, академика, заслуженного деятеля науки Юрия Федоровича Исакова. Его судьба типична для представителей великого поколения советских

людей, окончивших школу и ушедших защищать Родину в трагическом 1941-м и вернувшихся с войны жадно поглощать знания в студенческих аудиториях, чтобы верно и успешно продолжать служить Отчеству в непростые послевоенные десятилетия. Ярko свидетельствуют об этом имена трех фронтовиков, выпускников Второго Московского медицинского института 1951 г., будущих членов АМН СССР Ю.Ф. Исакова, А.В. Мазурина, М.Я. Студеникина, 100-летний юбилей которых педиатры страны отмечают в 2023 г.

Окончив лечебный факультет с отличием, Ю.Ф. Исаков продолжает учебу в родном вузе на кафедре детской хирургии в ординатуре и аспирантуре. Выбор кафедры молодым специалистом был неслучайным, ибо ею руководил один из основателей советской школы детских хирургов профессор С.Д. Терновский. Под его руководством Ю.Ф. Исаковым успешно защищается в 1955 г. кандидатская диссертация на тему «Внутривенная и внутрикостная анестезия при операциях на конечностях у детей». О своем учителе Юрий Федорович всегда говорил с глубокой признательностью и уважением; уже будучи заведующим кафедрой, подчеркивал, что сотрудники должны успешно продолжать высокие научные традиции, заложенные ее основателем. В 1963 г. Ю.Ф. Исаков защитил докторскую диссертацию «Болезнь Гиршпрунга у детей (патогенез, клиника, лечение)», а в 1966 г. его избирают в альма-матер заведующим кафедрой хирургических болезней детского возраста. Чуть позже в этом же году он становится главным детским хирургом Минздрава РСФСР, а затем назначается на должность руководителя Главного управления учебных заведений Минздрава СССР. С 1981 по 1987 г. Ю.Ф. Исаков являлся заместителем министра здравоохранения СССР. В 1971 г. Юрия Федоровича избирают членом-корреспондентом, а 1975 г. — действительным членом Академии медицинских наук СССР, с 1989 г. по 2001 г. он вице-президент АМН СССР (затем РАМН). Скончался Ю.Ф. Исаков 4 августа 2016 г.

О незаурядной научной и педагогической работе талантливого отечественного ученого в области детской хирургии убедительно свидетельствуют следующие факты. Ю.Ф. Исаков — инициатор создания хирургии новорожденных как самостоятельного раздела хирурги-

ческой науки и помощи детям. Им и его учениками проведены исследования физиологии и патологии периода адаптации у новорожденных; внедрены в хирургическую клинику эндоскопические методы диагностики и хирургического лечения у новорожденных с патологией желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей; достигнуты блестящие результаты в диагностике и хирургическом лечении болезни Гиршпрунга; внесен значимый вклад в развитие торакальной хирургии у детей, хирургической коррекции портальной гипертензии, кардиохирургии детей раннего возраста, в лечение детей с пороками развития различной локализации. Также Ю.Ф. Исаков внес большой вклад в развитие эндохимирии у детей. Он автор более 400 научных публикаций, в том числе 23 руководств и монографий, 12 изобретений.

Бесспорна выдающаяся роль Ю.Ф. Исакова в организации системы хирургической медицинской помощи детям России. По его инициативе на базе Московской детской клинической больницы им. Н.Ф. Филатова создаются Всесоюзный детский хирургический центр, отделения токсикологии, гипербарической оксигенации, микрохирургии и реконструктивной хирургии, ангиографии, первый в России криоцентр. Возглавив Главное управление учебных заведений Минздрава СССР, Ю.Ф. Исаков инициирует проведение подготовки кадров по общим врачебным специальностям в субординатуре и интернатуре, создание кафедр детской хирургии в медицинских вузах. О выдающейся роли его как педагога — детского хирурга убедительно говорит и тот факт, что его перу принадлежат 7 учебников и учебных пособий, в их числе учебник для студентов, выдержавший пять изданий, и двухтомное руководство по детской хирургии для врачей. По инициативе выдающегося ученого в 1993 г. создается Российская ассоциация детских хирургов, председателем Президиума которой он был в течение 22 лет, а в 1997 г. — журнал «Детская хирургия».

Деятельность Юрия Федоровича Исакова достойно отмечена. Среди его фронтовых наград главная для рядового солдата — медаль «За отвагу». Он награжден орденами Отечественной войны I степени, «За заслуги перед Отечеством» II и III степени, Трудового Красного Знамени, Октябрьской Революции, Дружбы народов. О признании фундаментальности его научных трудов свидетельствуют две Государственные премии СССР и Государственная премия Российской Федерации, Премия Правительства Российской Федерации.

Российская медицинская общественность, детские хирурги и педиатры бережно хранят память о Юрии Федоровиче Исакове. В 2020 г. в Московской детской клинической больнице им. Н.Ф. Филатова открыта посвященная ему мемориальная доска. В Российском национальном исследовательском медицинском университете им. Н.И. Пирогова кафедре детских хирургических болезней присвоено его имя.