



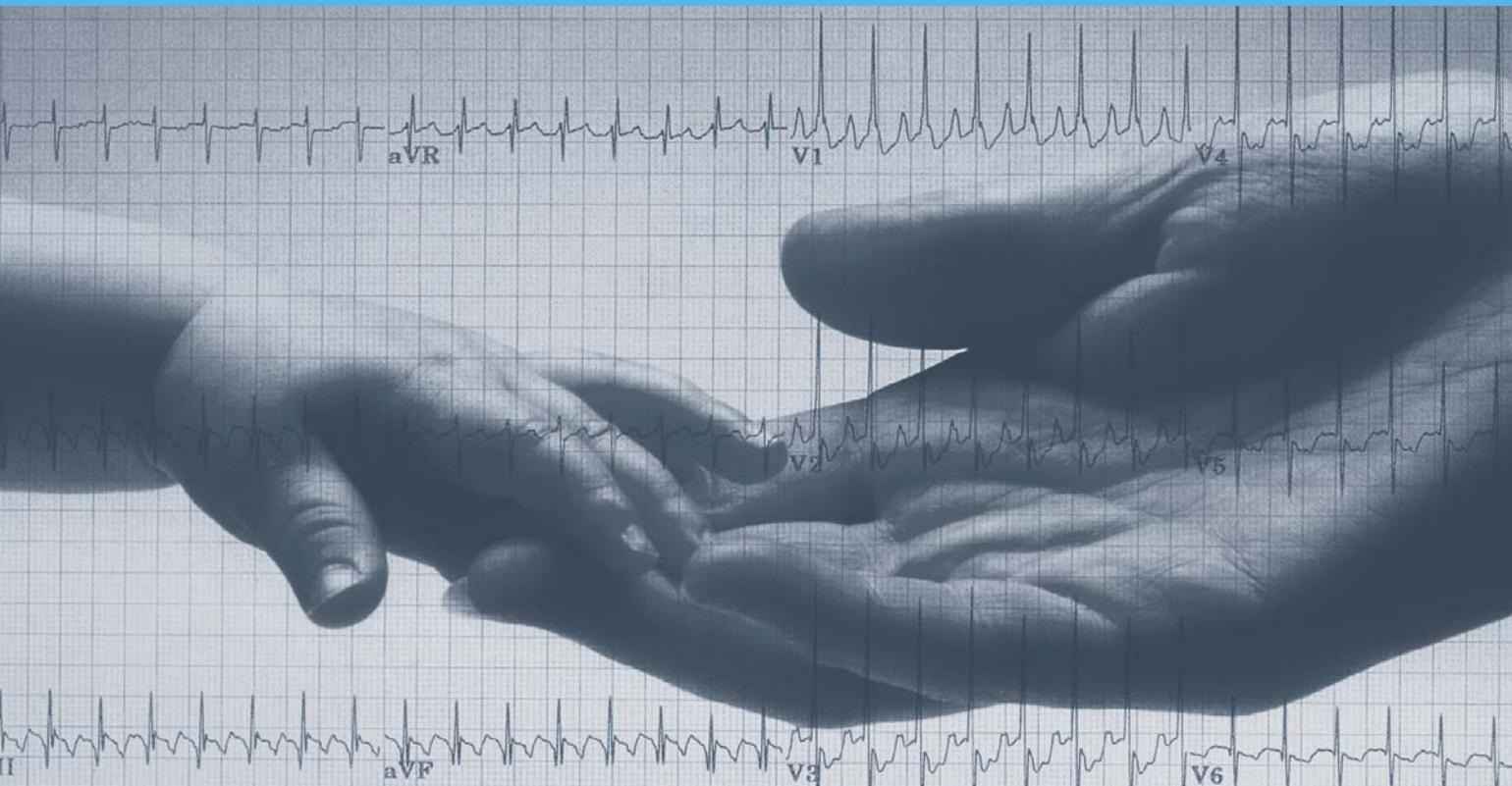
ISSN 1682-5527 (Print)
ISSN 1682-5535 (Online)

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

Вопросы современной педиатрии

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)

2023 / том 22 / № 6



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

119296, г. Москва, ул. Вавилова,

д. 54 корп. 4, помещ. 4/1

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. (Москва), 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 «ПедиатрЪ»

119296, г. Москва, ул. Вавилова,

д. 54 корп. 4, помещ. 4/1.

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 СМН 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 29.12.2023. Тираж 7000 экземпляров. Подписной индекс в каталоге «Почта России» — П4843. Свободная цена.



ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2023 / ТОМ 22 / № 6

СОДЕРЖАНИЕ

ИЗ ИСТОРИИ ПЕДИАТРИИ

- 492 В.Ю. Альбицкий, С.А. Шер
РЕФОРМИРОВАНИЕ ДЕТСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В СОВЕТСКОМ СОЮЗЕ ПОСЛЕ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 498 И.А. Беляева, Е.П. Бомбардирова, Е.О. Курнатовская
ЖЕЛТУХА ГРУДНОГО МОЛОКА
- 506 И.А. Беляева, Л.С. Намазова-Баранова, Е.П. Бомбардирова, Р.А. Шукенбаева, Т.В. Турти
ВВЕДЕНИЕ ПРИКОРМА: «ОКНО ВОЗМОЖНОСТЕЙ» ФОРМИРОВАНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ И МОДУЛИРОВАНИЯ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ
- 513 К.Е. Эфендиева, Л.С. Намазова-Баранова, Ю.Г. Левина, В.Г. Калугина, А.А. Алексеева, Е.А. Вишнева, К.С. Волков
РОЛЬ ИНГИБИТОРОВ КАЛЬЦИНЕВРИНА В ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ
- 521 А.И. Фирумянц, Л.С. Намазова-Баранова, Г.А. Каркашадзе, О.П. Ковтун, В.В. Дьяченко, Н.С. Шилко, Е.Н. Руденко, А.В. Мешков, Н.С. Сергиенко, Ю.В. Нестерова, Л.М. Яцык, А.И. Рыкунова
МОРФОМЕТРИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА — ПЕРЕДОВОЙ МЕТОД НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОГО КАРТИРОВАНИЯ У ДЕТЕЙ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- 528 К.Д. Ермоленко, С.Е. Украинцев, Н.В. Гончар, Н.В. Скрипченко
ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ КАМПИЛОБАКТЕРИОЗА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 537 С.Я. Волгина, Н.А. Соловьева, Г.А. Кулакова, Е.А. Курмаева, Л.И. Мухаметдинова, Э.Л. Рашитова
АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПРИ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА АЛЬПОРТА У РЕБЕНКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- 546 М.И. Каледа, И.П. Никишина, А.В. Фирса
ПРИМЕНЕНИЕ БЕЛИМУМАБА У ПАЦИЕНТКИ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ДЕБЮТОМ И СТЕРОИДНЫМ ДИАБЕТОМ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- 554 Н.Д. Вашакмадзе, Н.В. Журкова, М.А. Бабайкина, А.В. Доброток, О.Б. Гордеева, Л.С. Намазова-Баранова
КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМАХ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА, ТИП I (СИНДРОМЕ ГУРЛЕР): ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

В ПОМОЩЬ ВРАЧУ

- 560 Н.В. Журкова, Н.Д. Вашакмадзе, Н.С. Сергиенко, А.Н. Дудина, М.С. Карасева, Л.Р. Селимзянова, А.Ю. Рачкова, Ю.Ю. Коталевская, А.Н. Сурков
НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА АМИНОКИСЛОТ И НАРУШЕНИЯ ЦИКЛА ОБРАЗОВАНИЯ МОЧЕВИНЫ: В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ
- 572 Н.Д. Вашакмадзе, Н.В. Журкова
СЕМЬ ВОПРОСОВ О БОЛЕЗНИ НИМАННА – ПИКА

ОБМЕН ОПЫТОМ

- 577 Г.Е. Ройтберг, Н.В. Кондратова, О.В. Струнин, И.В. Смирнов
ОРГАНИЗАЦИЯ И ПРОВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТООРИЕНТИРОВАННОЙ АНЕСТЕЗИИ У ДЕТЕЙ НА ПРИМЕРЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ МНОГПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

- 582 С.А. Шер
МЕЖДУНАРОДНЫЙ ДЕНЬ ПЕДИАТРА

ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

- 584 **ЗЕРНОВ НИКОЛАЙ ГАВРИЛОВИЧ**
- 585 **ЛУКЬЯНОВА ЕЛЕНА МИХАЙЛОВНА**
- 586 **МАЗУРИН АНДРЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ**
- 587 **НОВИКОВА ЕЛЕНА ЧЕСЛАВОВНА**
- 588 **РАЧИНСКИЙ СЕРГЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ**
- 589 **СТУДЕНИКИН МИТРОФАН ЯКОВЛЕВИЧ**
- 590 **ТЮРИН НИКОЛАЙ АЛЕКСЕЕВИЧ**

ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

- 591 **ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА В.В. МЕЩЕРЯКОВА**

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
Unit 4/1, 54–4 Vavilova Street,
119296, 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. (Moscow), 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
Unit 4/1, 54–4 Vavilova Street,
119296, 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 surveillance
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 29/12/2023.

Edition 7000 copies

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



CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2023 / V. 22 / N° 6

CONTENT

- HISTORY OF PEDIATRICS**
- 492 Valeriy Yu. Albitskiy, Stella A. Sher
REFORMING CHILDREN'S HEALTH CARE IN THE SOVIET UNION AFTER THE WORLD WAR II
- REVIEW**
- 498 Irina A. Belyaeva, Elena P. Bombardirova, Elena O. Kurnatovskaya
BREAST MILK JAUNDICE
- 506 Irina A. Belyaeva, Leyla S. Namazova-Baranova, Elena P. Bombardirova, Regina A. Shukenbayeva, Tatyana V. Turti
SUPPLEMENTAL FEEDING IMPLEMENTATION: WINDOW OF OPPORTUNITIES FOR THE INTESTINAL MICROBIOTA DEVELOPMENT AND IMMUNE RESPONSES MODULATION
- 513 Kamilla E. Efendieva, Leyla S. Namazova-Baranova, Juliya G. Levina, Vera G. Kalugina, Anna A. Alekseeva, Elena A. Vishneva, Konstantin S. Volkov
ROLE OF CALCINEURIN INHIBITORS IN THE MANAGEMENT OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN
- 521 Alexey I. Firumyants, Leyla S. Namazova-Baranova, George A. Karkashadze, Olga P. Kovtun, Viktor V. Dyachenko, Nikita S. Shilko, Elena N. Rudenko, Alexey V. Meshkov, Natalia S. Sergienko, Yuliya V. Nesterova, Leonid M. Yatsick, Anastasiya I. Rykunova
BRAIN MORPHOMETRY IS AN ADVANCED METHOD OF NEUROIMAGING MAPPING IN CHILDREN
- ORIGINAL ARTICLE**
- 528 Konstantin D. Ermolenko, Sergey E. Ukraintsev, Natalia V. Gonchar, Natalia V. Skripchenko
LONG-TERM EFFECTS OF CAMPYLOBACTERIOSIS IN INFANTS
- CLINICAL OBSERVATION**
- 537 Svetlana Ya. Volgina, Nailya A. Solovyeva, Galina A. Kulakova, Elena A. Kurmayeva, Liliya I. Mukhametdinova, Elina L. Rashitova
ANALYSIS OF THE TREATMENT EFFICACY IN LATE DIAGNOSIS OF ALPORT SYNDROME IN A CHILD: CLINICAL CASE
- 546 Maria I. Kaleda, Irina P. Nikishina, Alesya V. Firsu
BELIMUMAB IN A PATIENT WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS WITH JUVENILE ONSET AND STEROID-INDUCED DIABETES: CLINICAL CASE
- 554 Nato V. Vashakmadze, Natalia V. Zhurkova, Marina A. Babaykina, Albina V. Dobrotok, Olga B. Gordeeva, Leyla S. Namazova-Baranova
COMBINATION TREATMENT FOR SEVERE FORMS OF MUCOPOLYSACCHARIDOSIS, TYPE I (HURLER SYNDROME): CASE REPORT
- A DOCTOR'S AID**
- 560 Nataliya V. Zhurkova, Nato V. Vashakmadze, Nataliya V. Sergienko, Anastasiya N. Dudina, Mariya S. Karaseva, Liliya R. Selimzyanova, Anna Yu. Rachkova, Yuliya Yu. Kotalevskaya, Andrey V. Surkov
HEREDITARY AMINO ACID METABOLISM DISORDERS AND UREA CYCLE DISORDERS: TO PRACTICING PHYSICIAN
- 572 Nato D. Vashakmadze, Nataliya V. Zhurkova
NIEMANN-PICK DISEASE: SEVEN QUESTIONS ABOUT IT
- EXCHANGE OF EXPERIENCE**
- 577 Grigoriy E. Roytberg, Natal'ya V. Kondratova, Oleg V. Strunin, Igor' V. Smirnov
ORGANIZATION AND IMPLEMENTATION OF PATIENT-CENTERED ANESTHESIA IN CHILDREN IN TERMS OF THE SURGICAL DEPARTMENT IN THE MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL
- INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA**
- 582 Stella A. Sher
INTERNATIONAL PEDIATRICIAN'S DAY
- MEMORABLE DATES**
- 584 **ZERNOV NIKOLAY GAVRILOVICH**
- 585 **LUKYANOVA ELENA MIKHAILOVNA**
- 586 **MAZURIN ANDREY VLADIMIROVICH**
- 587 **NOVIKOVA ELENA CHESLAVOVNA**
- 588 **RACHINSKY SERGEY VLADIMIROVICH**
- 589 **STUDENIKIN MITROFAN YAKOVLEVICH**
- 590 **TYURIN NIKOLAY ALEKSEEVICH**
- IN MEMORY OF**
- 591 **IN MEMORY OF PROFESSOR V.V. MESHCHERYAKOV**

В.Ю. Альбицкий, С.А. Шер

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

Реформирование детского здравоохранения в Советском Союзе после Великой Отечественной войны

Контактная информация:

Шер Стелла Абельевна, доктор медицинских наук, 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, 10, стр. 1, e-mail: anastel@mail.ru

Статья поступила: 02.10.2023, принята к печати: 18.12.2023

В статье представлены результаты историко-медицинского исследования, отражающие вопросы реформирования детского здравоохранения после Великой Отечественной войны. Цель исследования — представить проблемы реформирования детского здравоохранения в СССР в послевоенное десятилетие (1946–1956). Актуальность исследования обусловлена необходимостью изучения исторического опыта реформирования детского здравоохранения в тяжелейший для страны послевоенный период, чтобы извлечь из прошлого уроки и в дальнейшем использовать их для успешной реализации федерального проекта «Развитие детского здравоохранения, включая создание современной инфраструктуры оказания медицинской помощи детям». Для освещения проблемы были изучены опубликованные и неопубликованные документы Министерства здравоохранения СССР и Академии медицинских наук СССР, хранящиеся в Государственном архиве Российской Федерации, а также публикации из медицинских журналов, научных сборников, главы монографий. Анализ проведенного исследования показал, что важнейшим звеном государственной реформы здравоохранения, стартовавшей в первые послевоенные годы, явилось объединение больниц и поликлиник для взрослых, родильных домов с женскими консультациями, детских больниц с детскими консультациями и поликлиниками. Послевоенная реформа способствовала поднятию качества стационарной и амбулаторной медицинской помощи, возрастанию роли больницы как организующего и руководящего центра всех объединенных учреждений. В результате интеграции детских больниц с консультациями и поликлиниками, а также организации педиатрической участковой службы по системе единого педиатра с оказанием лечебно-профилактической помощи детям в возрасте от рождения до 16 лет одним педиатром наметилась преемственность в работе врачей первичного звена и стационаров, наблюдались повышение квалификации медработников, развитие специализированных видов медицинской помощи, улучшение качества лечебно-профилактической работы. Реформирование детского здравоохранения способствовало своевременной диагностике заболеваний и ранней госпитализации пациентов, укреплению связи участкового врача и медсестры с семьей ребенка, снижению уровня детской заболеваемости и смертности.

Ключевые слова: реформирование детского здравоохранения в послевоенное десятилетие (1946–1956), детские больницы, детские консультации и поликлиники

Для цитирования: Альбицкий В.Ю., Шер С.А. Реформирование детского здравоохранения в Советском Союзе после Великой Отечественной войны. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(6):492–497.

doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2655>

ВВЕДЕНИЕ

Усовершенствованию системы охраны здоровья детей посвящен федеральный проект «Развитие детского здравоохранения, включая создание современной инфраструктуры оказания медицинской помощи детям» в рамках национального проекта «Здравоохранение». Основная цель проекта (сроки выполнения: с 01.01.2019 по 31.12.2024) — снижение младенческой смертности. Однако разразившаяся в 2020 г. пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, которая стала одним из сильнейших вызовов для системы здравоохранения за последнее столетие, отрицательно отразилась на демографической ситуации. Если с 2018 по 2020 г. младенческая смертность снизилась на 11,8%, то в 2021 г. отмечался небольшой рост данного показателя — на 2,2% больше по сравнению с 2020 г. Соответственно сложная ситуация отразилась на снижении ожидаемой продолжительности жизни — на 1,48 года (с 71,54 года

в 2020 г. до 70,06 года в 2021 г.). Среди причин негативных тенденций следует назвать недостаточный уровень качества первичной медико-санитарной помощи и ее доступности для населения, включая детское, дефицит врачей, среднего и младшего медперсонала, необходимость в дальнейшем переоснащении региональных медорганизаций медицинским оборудованием. С 2023 г. проект был обновлен [1].

В ходе реализации проекта в регионах начали осуществляться мероприятия по обеспечению доступности и созданию современной инфраструктуры медицинской помощи детям в детских поликлиниках, детских поликлинических отделениях и детских больницах. За период с 2019 по 2021 г. более 98% детских поликлиник и поликлинических отделений в различных регионах Российской Федерации были дооснащены медицинским оборудованием, осуществлены организационно-планировочные решения их внутренних пространств.

В результате проведения данных мероприятий в детских поликлиниках повысилась доступность предоставления медицинской помощи детям, улучшилось качество первичной медико-санитарной помощи. В рамках проекта намечены строительство и реконструкция детских больниц. С 2019 г. введены в эксплуатацию областные, окружные, республиканские и краевые детские больницы в 12 регионах, в настоящее время ведется строительство и реконструкция еще 21 детского стационара. Это позволит расширить возможности по оказанию специализированной, в том числе высокотехнологичной, помощи детям, обеспечит внедрение инновационных медицинских технологий в педиатрическую практику, создаст комфортные условия пребывания детей в медицинских организациях, в том числе совместно с родителями, и будет способствовать повышению качества оказания медицинской помощи женщинам и детям, а также снижению детской и младенческой смертности [2].

Актуальность проблемы вызвала интерес к изучению исторического опыта Советского Союза в решении вопроса реформирования детского здравоохранения после Великой Отечественной войны.

Цель исследования

Цель данной статьи — на основе проведенного историко-медицинского исследования представить проблемы реформирования детского здравоохранения в СССР в послевоенное десятилетие (1946–1956).

ИСТОЧНИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для освещения вопроса были изучены протоколы заседаний, медицинские отчеты больничной секции Педиатрической комиссии Ученого медицинского совета Минздрава СССР, отчеты Академии медицинских наук

СССР и другие документы из опубликованных и неопубликованных архивных материалов Государственного архива Российской Федерации, а также справочники, научные труды советских ученых-педиатров и организаторов детского здравоохранения.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Архивные материалы свидетельствуют о том, что трудные условия послевоенного времени, возвращение значительной части населения из эвакуации домой, рост рождаемости требовали от органов здравоохранения оперативного решения вопросов медицинского обслуживания детского населения, выдвигали перед ними новые задачи. Преобразования системы здравоохранения начались с изменения организационной структуры, когда 15 марта 1946 г. был принят закон «О преобразовании Совнаркома СССР в Совет Министров СССР и Советов Народных Комиссаров союзных и автономных республик в Советы Министров союзных и автономных республик». Согласно данному закону Народные комиссариаты здравоохранения СССР, союзных и автономных республик реорганизовали соответственно в Министерства здравоохранения СССР, союзных и автономных республик.

17 сентября 1947 г. Совет министров СССР принял постановление о целесообразности объединения больниц и поликлиник, однако сначала это касалось только больнично-поликлинических учреждений, обслуживавших взрослое население. Наряду с этим Минздрав принял решение о слиянии родильных домов с женскими консультациями. К объединению детских больниц с детскими консультациями и поликлиниками Минздрав подошел более осторожно. Реформа в обеспечении лечебно-профилактической помощью детского населения началась с переходного периода (1946–1948), когда выборочно

Valeriy Yu. Albitskiy, Stella A. Sher

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

Reforming Children's Health Care in the Soviet Union after the World War II

The article presents the results of historical and medical research reflecting the issues of reforming children's health care after the World War II. The aim of the study is to present the problems of reforming children's health care in the USSR in the post-war decade (1946–1956). The study relevance is defined by necessity to examine the historical experience of reforming children's health care during the most difficult for our country post-war period so we can learn crucial lessons from the past and use them further for the successful implementation of the federal project "Development of children's health care, including the creation of modern infrastructure for medical care provision for children". Published and unpublished documents of the USSR Ministry of Health and the USSR Academy of Medical Sciences, stored in the State Archive of the Russian Federation, as well as publications from medical journals, scientific collections, monographs were studied to cover this issue. The analysis of this study has shown that the most significant part in the state health reform started in the first post-war years was the merger of hospitals and clinics for adults, maternity hospitals with women's consultations, children's hospitals with children's consultations and outpatients' clinics. The post-war reform has contributed to the improvement of the quality of inpatient and outpatient medical care, to the increasing role of the hospital as the organizing and leading center of all united facilities. The integration of children's hospitals with consultations and outpatients' clinic, as well as the organization of the primary pediatric care according to the system of medical and preventive care provision for children aged from birth to 16 years by single pediatrician, have shown succession in the work of primary care doctors and hospitals. The increase in the health workers qualifications, the development of specialized types of medical care, the improvement in the quality of medical and preventive care were observed. The reform of children's health care contributed to the diseases' timely diagnosis and early patients' hospitalization, strengthening the connection of the primary care doctor and nurse with the child's family, and decreasing of child morbidity and mortality.

Keywords: reforming children's health care in the post-war decade (1946–1956), integration of children's hospitals, children's consultations and outpatients'clinics

For citation: Sher Stella A., Albitskiy Valeriy Yu. Reforming Children's Health Care in the Soviet Union after the World War II. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(6):492–497. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2655>

было проведено объединение детских больниц с консультациями и поликлиниками в некоторых городах, где изучались опыт и эффективность их работы. Большинство же детских консультаций и поликлиник в переходный период по-прежнему продолжали функционировать самостоятельно, без больниц [3].

Обоснование центральными органами здравоохранения необходимости организации объединенных детских учреждений было следующим. Существовавшая в послевоенный период система организации лечебно-профилактической помощи детскому населению не удовлетворяла возросшей потребности населения в получении квалифицированной медицинской помощи. Необходимы были преобразования. Для планомерного наблюдения за здоровым и больным ребенком в консультации, на дому и в больнице требовалось повышение квалификации педиатров не только консультаций и поликлиник, но и стационаров. Участковые врачи нередко не могли должным образом обеспечить ранней и правильной диагностики и эффективной борьбы за снижение детской заболеваемости и смертности. В то же время больничные врачи наблюдали за маленьким пациентом лишь до момента его клинического выздоровления и выписки из стационара. Отстраненные от семейно-бытовых условий жизни пациента, стационарные педиатры не имели возможности оказывать последующую лечебно-профилактическую помощь, необходимую как для полного восстановления здоровья переболевшего ребенка, так и для проведения превентивных мер по снижению заболеваемости [3].

Вопрос объединения больнично-поликлинических учреждений, обслуживавших детское население, обсуждался на III Пленуме Совета лечебно-профилактической помощи детям еще в декабре 1946 г. в Ленинграде, но лишь 27 января 1948 г. Министерство здравоохранения СССР издало приказ № 51 «О проведении объединения детских больниц с детскими консультациями (поликлиниками)» [3, 4]. Согласно данному приказу объединение городских детских больниц с детскими консультациями и поликлиниками началось в I квартале 1948 г. Минздрав СССР принял Временную инструкцию по проведению объединения соматических больниц с детскими консультациями и поликлиниками, в которой указывалось, что объединению подлежали: а) детские больницы с самостоятельными детскими консультациями или поликлиниками в городах; б) детские отделения общих больниц с детскими консультациями или детскими отделениями общих поликлиник. Слияние самостоятельных детских консультаций и поликлиник с детскими отделениями общих больниц допускалось при условии наличия в детском отделении не менее 20 коек. Детские больницы, обслуживавшие детей раннего возраста (до 3 лет), объединялись только с детскими консультациями. Штатно-организационная интеграция детских больниц с несколькими консультациями или поликлиниками допускалась при наличии в детской больнице свыше 100 коек. Главный врач объединенного учреждения, который утверждался органами здравоохранения, отвечал за руководство всей лечебно-профилактической и финансово-хозяйственной деятельностью. Заместитель главного врача возглавлял консультацию или поликлинику и нес ответственность за всю лечебно-профилактическую и противоэпидемическую работу по обслуживанию детского населения [5].

В 1948 г. Коллегия Минздрава СССР приняла еще одно чрезвычайно важное решение — об оказании медицинской помощи детскому населению в объединенных учреждениях по системе единого педиатра, то есть на одном территориальном участке детям от рождения до 14 лет одним педиатром. Система единого педиатра была разработана в Центральном педиатрическом институте еще в конце 1930-х гг. и апробирована в ряде детских учреждений Казани и некоторых других городов [6]. Следующий опыт использования системы единого педиатра относился к периоду Великой Отечественной войны, когда заместитель министра здравоохранения СССР М.Д. Ковригина 3 июля 1943 г. утвердила Инструкцию «Об организации в городах лечебно-профилактического обслуживания детей до 14 лет одним педиатром на участке» [7]. Метод обслуживания единым педиатром использовали в блокадном Ленинграде, где вследствие эвакуации взрослого и детского населения значительно уменьшилось количество детей на врачебных участках. В сложившейся ситуации было целесообразно объединить обслуживание пациентов раннего и старшего возраста одним педиатром [8]. Окончательно перешли на систему обслуживания детей до 16 лет (а не до 14 лет, как указывалось в Инструкции) единым педиатром на участке только в послевоенный период. Врачи детских консультаций и поликлиник переходили на систему обслуживания детей единым педиатром только после предварительного повышения квалификации. Первый опыт нового метода работы приобрели врачи в Ленинграде, Казани, Челябинске, Харькове, затем он распространился и на другие города [6].

В основу объединения детских больниц с консультациями (поликлиниками) были положены следующие принципы:

- 1) работа всех врачей объединенного детского учреждения в больнице, в консультации (поликлинике) на приеме и на участке;
- 2) разукрупнение участков и дальнейшее укрепление участковой системы обслуживания детского населения;
- 3) усиление профилактической и противоэпидемической работы на участке;
- 4) обслуживание каждым врачом не менее 3–5 пациентов в больнице с соблюдением установленного в стационаре режима [5].

В рамках реформирования здравоохранения 3 февраля 1949 г. Минздрав СССР утвердил «Положение о детской больнице», которое распространялось и на детские отделения общих больниц, объединенных с детскими внебольничными учреждениями. В соответствии с Положением детская больница состояла из стационара, детской консультации или поликлиники, являлась основным медицинским учреждением, оказывавшим бесплатную внебольничную лечебно-профилактическую и стационарную помощь детям от рождения до 16 лет, всем школьникам независимо от возраста. Были сформулированы основные задачи объединенной детской больницы:

- организация и проведение профилактических и противоэпидемических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости и смертности детей (ранний и квалифицированный патронаж новорожденных, наблюдение за развитием детей, проведение профилактических прививок);

- оказание квалифицированной лечебной помощи в стационарах, консультациях и поликлиниках, а также на дому по участковому принципу;
- изучение физического развития, заболеваемости детского населения, учет и анализ эффективности оказываемой помощи;
- раннее выявление заболеваний и своевременная госпитализация больных детей, нуждавшихся в стационарном лечении;
- оказание первой и неотложной помощи при острых заболеваниях, травмах и отравлениях;
- санитарно-просветительная работа;
- социально-правовая помощь;
- повышение квалификации врачей (проведение научных конференций, семинарских занятий, разбор историй болезни) [5].

Детальное изучение опыта деятельности отдельных детских больнично-поликлинических объединений Минздрав СССР и АМН СССР поручили коллективу Института педиатрии АМН СССР, а также республиканским институтам и кафедрам педиатрии. При объединении детских больниц с консультациями и поликлиниками учитывали специфику педиатрии: необходимость повышения квалификации участковых педиатров, преемственность в обслуживании здорового и больного ребенка на участке и в стационаре, особенности профилактической работы. Проводилось одновременное исследование трехзвеновой системы работы объединения (педиатр часть времени работал в стационаре, часть — на приеме в консультации или поликлинике, часть — на обслуживании пациентов на дому) и двухзвеновой (ведение врачом больных в стационаре и на приеме в консультации либо в больнице и оказание помощи на дому). Изучение опыта работы больнично-поликлинических объединений продемонстрировало позитивный эффект интеграции, поскольку участковые врачи повышали свою квалификацию, осваивали больничные методы диагностики и лечения, а стационарные педиатры получали возможность повышать свою квалификацию по внебольничному обслуживанию детей, выявлению ранних форм заболевания, наблюдению за развитием здорового ребенка, проведению комплекса профилактической и противоэпидемической работы на участке. Стали более доступными госпитализация больных детей в первые дни заболевания, их консультирование высококвалифицированными экспертами больниц, профессорами, заведующими клиническими отделениями во время амбулаторного приема или на дому [3, 4, 6].

Однако при объединении детских больниц с консультациями и поликлиниками, при переходе к единому педиатрическому обслуживанию детского населения страны в отдельных городах руководители детского здравоохранения встретились с определенными трудностями, обусловленными, во-первых, многообразием типов детских учреждений, во-вторых, несоответствием коечного фонда детских больниц и значительно большего числа внебольничных учреждений, в-третьих, разнообразием функций детского врача в лечебной и профилактической работе при новых условиях организации [9].

Проведенные научными сотрудниками Института педиатрии АМН СССР в 1949–1950 гг. исследования показали: во-первых, целесообразность организации обслуживания всех возрастных групп детского населе-

ния одним врачом-педиатром в условиях объединения больниц и внебольничных учреждений. Данная система объединения создавала условия для наиболее правильной организации труда врачей, вела к уменьшению территориальных участков и обеспечивала более высокое качество медицинского обслуживания при условии соблюдения всех необходимых противоэпидемических мер, вытекающих из одновременного приема в поликлинике детей различного возраста. Во-вторых, организация объединенного обслуживания в городе и районном центре строилась по системе единого финансирования, что являлось наиболее завершенной системой объединения. В-третьих, новая система давала возможность значительной рационализации труда врачей в условиях объединения путем разгрузки врача и передачи участковой медсестре ряда функций (прием здоровых детей, профилактическое наблюдение). В-четвертых, эффективность новых форм медицинского обслуживания доказывали такие объективные показатели, как снижение диагностических ошибок врача, повышение качества обслуживания (значительный рост охвата новорожденных, госпитализация детей на более ранних сроках, своевременное выявление рахита у детей) [9].

Состоявшийся в марте 1951 г. V Пленум Совета лечебно-профилактической помощи детям Министерств здравоохранения СССР и РСФСР подвел итоги объединения детских больниц с консультациями и поликлиниками и наметил задачи по дальнейшему совершенствованию организационных форм данной интеграции [3, 4]. Новая система медицинского обслуживания детского населения способствовала росту квалификации врачей, совершенствованию оборудования больниц, позволяла своевременно госпитализировать больных детей и использовать все имевшиеся в больницах лабораторно-инструментальные методы исследования для более ранней и точной постановки диагноза и повышения эффективности стационарной терапии [10]. Вследствие большей концентрации внимания педиатров на терапевтической деятельности в стационаре Пленум поставил задачу дальнейшего совершенствования профилактического направления обслуживания пациентов. Анализ работы педиатров показал целесообразность отказа от двух- и трехзвеновой системы функционирования и необходимость введения другого режима. Врачу детской консультации-поликлиники было предложено работать постоянно на педиатрическом участке, но каждые 2–3 года переходить в стационар на 5–6 мес с целью повышения квалификации [3, 4].

28 апреля 1952 г. Совет министров СССР своим распоряжением установил должности главных педиатров в Минздравах союзных республик, в областных, краевых и городских отделах здравоохранения, что способствовало повышению квалификации организационно-методического руководства и анализа деятельности детских лечебно-профилактических учреждений, качества и культуры медицинского обслуживания детского населения [3].

Ежегодный прирост сети лечебно-профилактических учреждений и медицинских кадров позволял не только сделать медицинскую помощь населению более доступной, но и повысить ее качество. Это осуществлялось благодаря развитию специализированных видов лечебно-профилактической помощи и проведению специализации врачебных кадров. В стационарах планомерно

уменьшалось число общих коек и увеличивался фонд специализированных коек [11]. Например, в Ленинградском педиатрическом медицинском институте воссоздавалась практически заново прерванная войной специализированная помощь детям, больным ревматизмом. В 1945 г. был открыт первый после войны ревматологический кабинет, в 1946 г. их насчитывалось уже 6, а в 1947 г. — 12, вновь начало функционировать ревматологическое отделение на 30 коек [12].

17 августа 1954 г. Минздрав СССР издал Приказ № 69, в котором особое внимание было обращено на укрепление поликлинического обслуживания как главного и решающего звена в лечебно-профилактической помощи населению. В приказе отмечалось, что наиболее рациональной системой труда участковых педиатров является чередование работы в консультациях-поликлиниках с непрерывной деятельностью в стационаре в течение не менее 3–4 мес каждые 1–1,5 года. Согласно указанному документу, разрешалось установить норму приема врачами-педиатрами в консультации-поликлинике 5 детей в час. В связи с изданием данного приказа были переработаны штатные нормативы медицинского, педагогического персонала и работников кухонь городских детских больниц и детских отделений общих больниц. Рост числа детских консультаций и детских стационарных коек представлен в таблице [13].

В октябре 1956 г. состоялось Всесоюзное совещание актива работников здравоохранения, на котором обсуждались вопросы дальнейшего совершенствования медицинской помощи населению и особое внимание обращалось на важность развития профилактического обслуживания детей. Форум поставил как одну из приоритетных задач органов здравоохранения дальнейшее разукрупнение педиатрических участков. 12 ноября 1956 г. Минздрав СССР подписал Приказ № 260 «О мерах по улучшению медицинского обслуживания детей раннего возраста и дальнейшему снижению детской смертности». Данный документ предусматривал разрешение на каждом педиатрическом участке 1,5 ставок медицинской сестры на одного участкового врача, что позволяло улучшить профилактическую работу, особенно среди детей первого года жизни. В городах намечалось дальнейшее разукрупнение участков с числом детей всех возрастов не более 1000. Широко проводимая на участке санпросветработа по рациональному вскармливанию младенцев, уходу за ними, профилактике и лечению рахита, вакцинации способствовала тесной связи родителей с врачом и медсестрой, выявлению заболеваний у детей на начальной стадии, ранней госпитализации, диагностике, лечению, снижению заболеваемости и смертности [3].

Несмотря на проводимые в 1952–1955 гг. меры, ситуация на селе оставалась более сложной, чем в усло-

виях города. На многих сельских врачебных участках отсутствовали специальные детские учреждения и кадры детских работников, кроме патронажных сестер, поэтому детей обслуживали все медицинские работники. Это обязывало их знать принципы организации медицинской помощи детям, анатомо-физиологические особенности разных возрастных групп, основы профилактики и способы лечения детских болезней. Часто лечебно-профилактическую помощь детям на селе оказывали заведующий врачебным участком и патронажная медсестра, а руководил работой районный педиатр [14].

Для обеспечения сельских районов врачами-педиатрами в указанном выше Приказе Минздрав СССР дал распоряжение местным органам здравоохранения укомплектовать в ближайшие годы педиатрами все сельские районы, открыть детские консультации в крупных селах, расположенных вдали от районных центров [3].

Перед Минздравом СССР стояла задача в короткий срок как ликвидировать разрыв между здравоохранением города и деревни, так и организовать лечебно-профилактическое обслуживание взрослого и детского сельского населения, чтобы медицинская помощь на селе была специализированной и доступной жителям села, соответствовала современному для того периода уровню медицинской науки. Было решено, не уменьшая роли участковой больницы, обращать особое внимание на развитие районных больниц как центров специализированной помощи сельскому населению и создание новых взрослых и детских областных больниц с целью консультативно-методического руководства [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, первые послевоенные годы в системе советского здравоохранения ознаменовались началом крупной государственной реформы, важнейшим звеном которой явилось объединение больниц и поликлиник для взрослых, родильных домов с женскими консультациями, детских больниц с детскими консультациями и поликлиниками. Послевоенная реформа способствовала поднятию качества стационарной и амбулаторной медицинской помощи, возрастанию роли больницы как организующего и руководящего центра всех объединенных учреждений. В результате слияния детских больниц с консультациями и поликлиниками, а также организации педиатрической участковой службы по системе единого педиатра с оказанием лечебно-профилактической помощи детям в возрасте от рождения до 16 лет одним педиатром наметилась преемственность в работе врачей первичного звена и стационаров, наблюдались повышение квалификации медработников, развитие специализированных видов медицинской помощи, улучшение качества лечебно-профилактической работы

Таблица. Показатели лечебно-профилактического обслуживания детей

Table. Indicators of medical and preventive care for children

	Число консультаций, ведущих прием детей			Стационарные койки для больных детей		
	1940 г.	1950 г.	1956 г.	1940 г.	1950 г.	1956 г.
СССР	5341	6705	7125	85 636	126 833	192 478
РСФСР	2786	3808	4168	54 707	83 583	121 968

в медицинских учреждениях и на дому. Реформирование детского здравоохранения способствовало своевременной диагностике заболеваний, ранней госпитализации пациентов, укреплению связи участкового врача и медсестры с семьей ребенка, снижению заболеваемости и смертности.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Федеральный проект «Развитие детского здравоохранения, включая создание современной инфраструктуры оказания медицинской помощи детям». — Материал опубликован 16 июля 2019 г., обновлен 26 апреля 2023 г. [Federal project "Razvitie detskogo zdravookhraneniya, vklyuchaya sozdanie sovremennoi infrastruktury okazaniya meditsinskoj pomoshchi detyam". Documents published July 16, 2019, updated April 26, 2023. (In Russ.)] Доступно по: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravookhraneniya/detstvo>. Ссылка активна на 09.09.2023.
2. Актуальные вопросы развития детского здравоохранения и создания его современной инфраструктуры // Совет Федерации Федерального Собрания Российской Федерации: официальный сайт. [Aktual'nye voprosy razvitiya detskogo zdravookhraneniya i sozdaniya ego sovremennoi infrastruktury. In: *Federation Council of the Federal Assembly of the Russian Federation*: Official website. (In Russ.)] Доступно по: <http://council.gov.ru/activity/activities/parliamentary/143235>. Ссылка активна на 09.09.2023.
3. Грещникова Л.В. Охрана материнства и детства в СССР // *Руководство по педиатрии*. — М.: Медицина; 1965. — С. 720–760. [Grechshnikova LV. Okhrana materinstva i detstva v SSSR. In: *Rukovodstvo po pediatrii*. Moscow: Meditsina; 1965. pp. 720–760. (In Russ.)]
4. Гольдфельд А.Я. *Очерки по истории педиатрии СССР*. — М.: Медицина; 1970. — 184 с. [Goldfeld AY. *Ocherki po istorii pediatrii SSSR*. Moscow: Meditsina; 1970. 184 p. (In Russ.)]
5. *Справочник по организации здравоохранения (основные постановления и ведомственные материалы)* / отв. ред. А.Н. Шабанов; сост. Ф. Артемьев, И. Ермолаев. — М.: Медгиз; 1950. — 807 с. [Spravochnik po organizatsii zdravookhraneniya (osnovnye postanovleniya i vedomstvennye materialy). Shabanov AN, ed-in-chief, Artem'ev F, Ermolaev I, compilers. Moscow: Medgiz; 1950. 807 p. (In Russ.)]
6. Зборовская Ф.И. *Организация лечебно-профилактической помощи детям*. — М.: Медгиз; 1949. — 168 с. [Zborovskaya FI. *Organizatsiya lechebno-profilakticheskoi pomoshchi detyam*. Moscow: Medgiz; 1949. 168 p. (In Russ.)]
7. Государственный архив Российской Федерации (ГАРФ). Ф. 8009. Наркомздрав СССР. Оп. 21. Д. 43. *Инструкции Наркомздрава СССР по вопросам детского здравоохранения (7 июня – 3 августа 1943 г.)*. — Л. 4–5 об. [State Archive of the Russian Federation (SARF). Fund 8009. Ministry Health of the USSR. Inventory 21. Records 43. *Instructions of the People's Commissariat of Health of the USSR on children's health (June 7 – August 3, 1943)*. L. 4–5 f.s. (In Russ.)]
8. Альбицкий В.Ю., Шер С.А. *Советская система охраны здоровья детей в годы Великой Отечественной войны* / под

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

В.Ю. Альбицкий

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

С.А. Шер

<https://orcid.org/0000-0003-4364-2604>

- науч. ред. А.А. Баранова. — М.; 2022. — 163 с. [Al'bitskii VYu., Sher SA. *Sovetskaya sistema okhrany zdorov'ya detei v gody Velikoi Otechestvennoy voiny*. Baranov AA, ed. Moscow; 2022. 163 p. (In Russ.)]
9. ГАРФ. Ф. 9120. Академия Медицинских Наук СССР. Оп. 2. Д. 870. *Отчет о научно-исследовательской работе Института педиатрии АМН СССР за 1949 г.* — Л. 64–71. [SARF. Fund 9120. Academy of Medical Sciences of the USSR. Inventory 2. Records 870. *Report on the research work of the Institute of Pediatrics of the Academy of Medical Sciences of the USSR for 1949*. L. 64–71. (In Russ.)]
 10. *Очерки истории здравоохранения СССР (1917–1956 гг.)* / под ред. М.И. Барсукова. — М.; 1957. — С. 310. [Ocherki istorii zdravookhraneniya SSSR (1917–1956 gg.). Barsukov MI, ed. Moscow; 1957. p. 310. (In Russ.)]
 11. Ковригина М.Д. *Охрана народного здоровья в СССР // Сорок лет советского здравоохранения*. — М.: Госиздательство медицинской литературы; 1957. — С. 5–31. [Kovrigina MD. Okhrana narodnogo zdorov'ya v SSSR. In: *Sorok let sovetskogo zdravookhraneniya*. Moscow: Gosizdatel'stvo meditsinskoj literatury; 1957. pp. 5–31. (In Russ.)]
 12. Севбо Л.К., Явно В.М., Казанцева В.Т. *Организация медицинской помощи детям Ленинграда, большим ревматизмом // Охрана здоровья женщин и детей*. — Л.; 1978. — С. 33–40. [Sevbo LK, Javno VM, Kazantseva VT. Organizatsiya meditsinskoj pomoshchi detyam Leningrada, bol'nym revmatizmom. In: *Okhrana zdorov'ya zhenshchin i detei*. Leningrad; 1978. pp. 33–40. (In Russ.)]
 13. Грещникова Л.В., Никончик О.К. *Охрана здоровья женщин и детей // Сорок лет советского здравоохранения*. — М.: Госиздательство медицинской литературы; 1957. — С. 221–268. [Grechshnikova LV, Nikonchik OK. Okhrana zdorov'ya zhenshchin i detei. In: *Sorok let sovetskogo zdravookhraneniya*. Moscow: Gosizdatel'stvo meditsinskoj literatury; 1957. pp. 221–268. (In Russ.)]
 14. Гагаева М.А. *Обслуживание детей на сельском врачебном участке*. — М.: Медгиз; 1960. — 64 с. [Gagaeva MA. *Obsluzhivanie detei na sel'skom vrachebnom uchastke*. Moscow: Medgiz; 1960. 64 p. (In Russ.)]
 15. Константинов Г.Ф., Калью П.И. *Лечебно-профилактическая помощь сельскому населению // Сорок лет советского здравоохранения*. — М.: Госиздательство медицинской литературы; 1957. — С. 191–219. [Konstantinov GF, Kal'ju PI. Lechebno-profilakticheskaya pomoshch' sel'skomu naseleniyu. In: *Sorok let sovetskogo zdravookhraneniya*. Moscow: Gosizdatel'stvo meditsinskoj literatury; 1957. pp. 191–219. (In Russ.)]

И.А. Беляева^{1, 2, 3}, Е.П. Бомбардинова³, Е.О. Курнатовская¹¹ Морозовская ДГКБ, Москва, Российская Федерация² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация³ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

Желтуха грудного молока

Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор Российской академии наук, заведующая отделом преконцепционной, антенатальной и неонатальной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, врач-неонатолог ГБУЗ МДКБ ДЗМ

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1, тел.: +7 (905) 728-58-02, e-mail: irinaneo@mail.ru

Статья поступила: 12.07.2023, принята к печати: 18.12.2023

Представлены результаты современных исследований патогенеза желтухи грудного молока — распространенной формы неонатальной желтухи. Охарактеризованы основные факторы риска, а также методы диагностики, позволяющие исключить другие формы желтушного синдрома при рецидивирующих и затяжных желтухах у новорожденных. Представлены основные подходы к терапии желтухи грудного молока. Обсуждены дискуссионные вопросы показаний к использованию фототерапии. Обоснована целесообразность сохранения грудного вскармливания при развитии желтухи грудного молока. Несмотря на относительно благоприятное течение и исходы желтухи грудного молока, это состояние требует внимания педиатров. Отмечена необходимость продолжения исследований патогенетической терапии пациентов с желтухой грудного молока.

Ключевые слова: желтуха грудного молока, грудное вскармливание, гипербилирубинемия новорожденных, младенцы, фототерапия

Для цитирования: Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Курнатовская Е.О. Желтуха грудного молока. Вопросы современной педиатрии. 2023;22(6):498–505. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2656>

ВВЕДЕНИЕ

Желтуха грудного молока (или желтуха материнского молока, по Н.П. Шабалову [1]) с преимущественно неконъюгированной гипербилирубинемией (максимальный уровень неконъюгированного билирубина в сыворотке крови — 171 мкмоль/л, вплоть до 291 мкмоль/л) была впервые описана в 1963 г. педиатрами Джеком Ньюманом и Самуэлем Гроссом как случаи длительных желтух, связанных с грудным вскармливанием [2]. В остальном, согласно первоначальному описанию, дети были здоровы. Свое название состояние получило позднее — при анализе частот умеренной (205 мкмоль/л) и выраженной (256 мкмоль/л) гипербилирубинемии у младенцев на грудном вскармливании в сравнении с детьми на искусственном вскармливании [3].

В настоящее время желтуху грудного молока определяют при превышении концентрации непрямого билирубина в сыворотке крови у детей, находящихся на грудном вскармливании, активно сосущих и с достаточной (а иногда и избыточной) прибавкой массы тела, при отсутствии признаков гемолиза, увеличения паренхиматозных органов и неврологических нарушений [4, 5]. Важно указать на принципиальное отличие этой формы желтухи от так называемой «желтухи грудного вскармливания», при которой новорожденные на исключительно грудном вскармливании не получают достаточных объемов материнского молока [6–8]. Развитию гипербилирубинемии при желтухе грудного вскармливания способствуют позднее начало грудного вскармливания, низкая частота, продолжительность прикладываний к груди

Irina A. Belyaeva^{1, 2, 3}, Elena P. Bombardirova¹, Elena O. Kurnatovskaya¹¹ Morozovskaya Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation³ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

Breast Milk Jaundice

The results of modern studies on breast milk jaundice pathogenesis, that is common form of neonatal jaundice, are presented. The major risk factors and diagnostic methods (excluding other forms of jaundice syndrome at recurrent and lingering jaundice in newborns) were defined. The main therapy approaches for breast milk jaundice were presented. Issues of phototherapy indications were discussed. The feasibility of maintaining breastfeeding in case of breast milk jaundice development was proved. This condition requires the attention of pediatricians despite the relatively favorable course and outcomes. The need to continue studies on pathogenetic therapy of such patients was noted.

Keywords: breast milk jaundice, breastfeeding, neonatal hyperbilirubinemia, infants, phototherapy

For citation: Belyaeva Irina A., Bombardirova Elena P., Kurnatovskaya Elena O. Breast Milk Jaundice. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(6):498–505. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2656>

и кормление < 10 мин [9], что проявляется чрезмерной первичной потерей массы тела и обезвоживанием [6, 10]. Манифестация гипербилирубинемии у детей с желтухой грудного вскармливания происходит уже на 3–4-е сут жизни (при желтухе грудного молока, как правило, на 2–3-й нед), но при своевременном выявлении и лечении (в первую очередь обеспечении достаточной лактации) состояние купируется к началу 3-й нед жизни [7]. Желтуха грудного молока может сохраняться до 9–12 нед жизни [8, 11, 12]. При желтухе грудного вскармливания недостаточное энтеральное питание младенца способствует снижению частоты стула в результате задержки опорожнения кишечника и, как следствие, увеличению энтерогепатической циркуляции билирубина в результате увеличения всасывания его неконъюгированной фракции в кишечнике [13]. Таким образом, можно констатировать, что желтуха грудного вскармливания связана не с грудным вскармливанием как таковым, а с недостаточным объемом энтерального питания. По этой причине рекомендуют называть такую желтуху «гипербилирубинемия недостаточного потребления» (suboptimal intake hyperbilirubinemia) [5, 14]. Следует отметить, что при этой желтухе чаще, чем при желтухе грудного молока, возникает билирубин-индуцированная энцефалопатия [15].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЖЕЛТУХИ ГРУДНОГО МОЛОКА

Частота диагностирования желтухи грудного молока зависит от способа определения уровня билирубина. Так, при его транскутанном определении в средней точке грудины у здоровых детей с гестационным возрастом ≥ 35 нед на преимущественно грудном вскармливании (не более 1 кормления молочной смесью в день) в возрасте 21 дня частота выявления показателя ≥ 85 мкмоль/л составила 43%, в то время как клинически явная желтуха определялась только у 34% детей [16]. Желтуха оставалась клинически заметной у 21% младенцев в возрасте 28 сут, в этом возрасте в 34% случаев концентрация общего билирубина по данным транскутанного измерения составляла ≥ 85 мкмоль/л, в 9% случаев — ≥ 171 мкмоль/л, а у 1% детей — ≥ 221 мкмоль/л [5, 16]. Как известно, желтуха становится заметной (прежде всего на лице и склерах) при концентрации сывороточного билирубина около 85 мкмоль/л [15], т.е. более чем у трети обследованных детей этот порог был превышен [16]. При определении уровня общего билирубина в сыворотке крови показатель > 10 мг/дл (171 мкмоль/л) на 3-й нед жизни отмечается у 2–4% младенцев на исключительно грудном вскармливании. Такая концентрация общего билирубина ассоциирована с высоким риском затяжной (более 14 сут) желтухи [7, 8]. Частота развития желтухи грудного молока не зависит от расы детей или региона их проживания, хотя неонатальные желтухи чаще диагностируют у представителей монголоидной расы [8, 17, 18].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЖЕЛТУХИ ГРУДНОГО МОЛОКА

Факторы материнского молока

Более 30 лет назад было отмечено, что у детей на грудном вскармливании при развитии физиологической желтухи концентрация сывороточного билирубина превышает 15 мг/дл (256,5 мкмоль/л) в 2% случаев, тогда как у новорожденных на искусственном вскармливании — в 0,3% случаев [3]. По этой причине было высказано предположение о связи высокой концентрации сывороточного билирубина и затяжного характера желтухи у детей на грудном вскармливании с факторами материнского молока [19]. В последующем была изучена

связь такой желтухи с количественными и качественными характеристиками основных нутриентов грудного молока (белки, жиры, углеводы), а также его калорийностью. В результате в сравнении с детьми на грудном вскармливании, не имевшими желтухи, не было обнаружено различий в энергетической ценности получаемого питания, а также содержании микроэлементов, лактозы и белка [20]. Вместе с тем сообщалось о связи «молочной» желтухи с относительно высокой концентрацией в грудном молоке аминокислоты таурина [21], жира [22] и свободных жирных кислот [23], хотя в других работах эти наблюдения не были подтверждены [20, 24]. Как известно, свободные жирные кислоты обладают свойством тормозить метаболизм билирубина [18]. Способность длинноцепочечных моно- и полиненасыщенных жирных кислот ингибировать конъюгацию билирубина обусловлена их свойством подавлять печеночную и кишечную глюкуронилтрансферазу [25]. В исследовании *in vitro* было установлено, что сцеженное молоко женщин, дети которых имели желтуху грудного молока, не обладает ингибирующим действием на печеночные клетки крыс сразу после размораживания, но после хранения в течение 96 ч при $t 4^{\circ}\text{C}$ оно появляется. Нагревание молока до 56°C сразу после размораживания и дальнейшее его хранение в течение 96 ч не сопровождаются ингибированием конъюгации билирубина, в то время как нагрев после хранения в течение 96 ч приводит к ингибирующему действию молока. Таким образом, ингибирующее действие грудного молока на метаболизм билирубина усиливается после длительного хранения, которое ассоциируется с высвобождением свободных жирных кислот из-за присутствия липазы [26]. Обзор, посвященный изменению состава грудного молока при его хранении и обработке приводит разноречивые сведения в отношении содержания жирных кислот в молоке женщин, что может быть связано с разными сроками исследования состава молока после его сцеживания, так как в свежем грудном молоке обнаруживаются лишь следовые количества этих кислот, тогда как в результате его хранения и нагревания их содержание заметно увеличивается [27].

В многочисленных исследованиях в связи с развитием неонатальной желтухи изучалась роль биологически активных субстанций грудного молока, в первую очередь гормонов и, в частности, прегнан- $3\alpha,20\beta$ -диола [8, 20, 27]. Однако связь этого субстрата с развитием желтухи грудного молока не была однозначно подтверждена [27]. Вместе с этим обсуждается значимость прегнан- $3\alpha,20\beta$ -диола как фактора, тормозящего метаболизм билирубина у детей в возрасте не старше 10 сут [1, 27, 28]. Из других биологически активных субстанций грудного молока обсуждалась роль в развитии непрямого гипербилирубинемии β -глюкуронидазы грудного молока [27]. Этот фермент присутствует также и в щеточной кайме энтероцита и таким образом участвует в расщеплении конъюгированного билирубина в кишечнике с образованием неконъюгированного билирубина. Последний, реабсорбируясь из просвета кишки в сосудистое русло, увеличивает энтерогепатическую циркуляцию билирубина [6].

Нативное грудное молоко содержит значительное количество иммунных факторов, в том числе цитокинов [29]. С высоким риском развития желтухи ассоциирована высокая концентрация интерлейкина 1β [29] и эпидермального фактора роста в грудном молоке [30]. Действие последнего связывали с торможением перистальтики кишечника и, как следствие, с усилением резорбции билирубина [6]. Однако в недавно опубликованной работе (исследование «случай – контроль»),

напротив, было установлено, что содержание эпидермального фактора роста в молоке женщин, дети которых имели признаки «молочной» желтухи с поздним началом, было ниже, чем в контрольной группе (дети без желтухи) почти на 17% [20]. Различия в содержании эпидермального фактора роста в молоке женщин были связаны с особенностями их диеты. В частности, было показано, что при увеличении потребления женщиной растительного масла и соевых продуктов концентрация эпидермального фактора роста в грудном молоке дозозависимо повышалась, тогда как концентрация билирубина, измеренная транскутанном способом, незначительно, но статистически значимо снижалась на 0,27–0,34 нг/мл на каждый 1 г соответствующего продукта [20]. У детей с желтухой грудного молока в сыворотке крови также обнаружена высокая концентрация α -фетопroteина [28], однако механизм связи этого белка с гипербилирубинемией остается неизученным.

Роль кишечной микробиоты

Важную роль в патогенезе желтухи грудного молока играют количественные и качественные нарушения состава кишечной микробиоты (дисбиоз) у младенцев [31]. Предполагают, что при дисбиозе метаболиты микробиоты — желчные кислоты, аминокислоты с разветвленной цепью, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), триптофан и производные индола [31–33] — способствуют увеличению энтерогепатической циркуляции билирубина [11]. Ключевым звеном взаимосвязи между дисбиозом и возникновением желтухи грудного молока являются КЦЖК [34, 35]. Эти метаболиты вырабатываются кишечными микробами при ферментации пищевых волокон, а также олигосахаридов грудного молока в верхнем отделе толстой кишки вблизи илеоцекального соустья. Вблизи этой зоны — в нижнем отделе подвздошной кишки — осуществляется гидролитическое расщепление билирубина с повторным образованием неконъюгированного билирубина, который реабсорбируется в процессе энтерогепатической циркуляции [36]. КЦЖК активируют рецепторы GPR41/43 в эпителиальных клетках толстой кишки, которые ингибируют воспалительные изменения [11]. Локальное снижение количества КЦЖК ведет к снижению перистальтики, увеличению энтерогепатической циркуляции билирубина и посредством этого — к увеличению выраженности желтухи [37, 38]. Таким образом, у младенцев с дисбиозом — ключевым звеном нарушения продукции КЦЖК — увеличивается риск желтухи грудного молока [11].

У младенцев, находящихся на грудном вскармливании, анаэробных бактерий (*Veronococcus* и *Clostridium* spp.) меньше, чем у детей, получающих молочную смесь [39]. Однако у детей с желтухой грудного молока факультативных анаэробов (преимущественно протеобактерий) в кишечной микробиоте заметно больше, чем у детей без желтухи [31]. Также установлено, что у детей с желтухой грудного молока в сравнении младенцами без нее больше протеобактерий (*Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Rothia mucilaginosa*), притом что количество и разнообразие микроорганизмов в кишечной микробиоте не различались. Кроме того, младенцы сравнимых групп различались по уровням глицериновой и янтарной кислот, а также фенилаланина [31]. Дети с желтухой грудного молока отличаются от детей без желтухи альфа- и бета-разнообразием микробиоты, и в частности большим количеством микробов рода *Klebsiella*, что, по мнению авторов исследования, ведет к увеличению активности β -глюкуронидазы в кишечнике и таким образом способствует развитию желтухи грудного молока [40]. Следует

учитывать, что в последнее исследование включены дети с поздней манифестацией желтухи грудного молока, то есть особенности микробиоты могли быть частично обусловлены возрастом детей.

Роль генетических факторов

О значимости генетических факторов в патогенезе желтухи грудного молока свидетельствуют высокая конкордантность (до 70%) по этому признаку близнецов [1], а также высокий риск развития желтухи грудного молока у братьев и сестер [15]. Кроме того, описаны генетические механизмы наследственных неконъюгированных гипербилирубинемий (синдром Криглера – Найяра, синдром Жильбера) [41], которые, как правило, наследуются по аутосомно-рецессивному типу и связаны с патологическими вариантами гена *UGT1A1*, ответственного за синтез фермента уридиндифосфат(УДФ)-глюкуронозилтрансферазы 1A1 [42]. Этот фермент обнаружен в печени и в стенке тонкой кишки [43]. Патогенные варианты гена *UGT1A1* распространены среди азиатов и вместе с тем ассоциированы с высоким риском развития желтухи грудного молока [44]. В эксперименте на мышах, у которых локус *Ugt1* был заменен на человеческий *UGT1*, установлено, что при кормлении женским молоком экспрессия гена была подавлена, тогда как у мышей, вскармливаемых смесью, была зафиксирована индукция экспрессии гена в клетках кишечника [45]. Показано, что экспрессию гена *UGT1A1* могут также ингибировать и содержащиеся в грудном молоке цитокины [46]. И, напротив, экспрессия гена может быть индуцирована фототерапией, что связано с его экспрессией в клетках кожи (кератиноцитах) [47]. Некоторые варианты гена *UGT1A1* ассоциированы с предрасположенностью к ингибированию биологически активными субстанциями грудного молока, в частности 5 β -прегнан-3 α ,20 β -дионом (прегнандиолом), который замедляет процесс глюкуронизации билирубина [48].

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕЛТУХИ ГРУДНОГО МОЛОКА

У активно сосущих детей при достаточной лактации у матери желтуха может появиться уже на 1–2-й нед жизни ребенка [6, 8], в то время как частота выделения мочи и каловых масс соответствует состоянию здорового ребенка [15]. Однако у 20–30% новорожденных желтуха грудного молока характеризуется поздним началом — концентрация непрямого билирубина повышается на 2–3-й нед жизни [15]. При этом у таких детей на 1-й нед жизни может отмечаться едва заметный субиктеричный оттенок кожи (физиологическая желтуха) [1, 20, 49]. Показано, что при желтухе грудного молока с началом в возрасте 42 сут концентрация общего билирубина по данным транскутанного измерения составляла $\geq 7,87$ мг/дл (134,6 мкмоль/л) [20]. Кроме того, установлено, что у доношенных детей с поздней желтухой грудного молока прекращение грудного вскармливания на 24–72 ч приводило к снижению концентрации билирубина в сыворотке крови [50]. Если ребенок продолжает получать грудное молоко, желтуха может сохраняться в течение 2–3 мес и затем постепенно ослабевать [14].

ДИАГНОСТИКА ЖЕЛТУХИ ГРУДНОГО МОЛОКА

Желтуха грудного молока может быть заподозрена у доношенного или позднего недоношенного младенца, находящегося на грудном вскармливании и адекватно прибавляющего в массе [4, 5]. Как правило, ребенок хорошо себя чувствует, активно сосет, а лактация у мате-

ри достаточна [15]. Критерии достаточного обеспечения младенца грудным молоком в этом возрастном периоде: частота переходного стула — не реже 3–4 раз в сутки; потребность в смене мокрых подгузников — не реже 6–7 раз в сутки; восстановление первоначальной массы тела к концу 2-й нед жизни или средняя суточная прибавка массы тела около 30 г [15]. Для желтухи грудного молока нехарактерно увеличение размеров печени и селезенки, окраска мочи и кала — обычная [4].

Визуальная оценка интенсивности желтухи не является точной. Связь между степенью желтухи и концентрацией общего билирубина в крови определяется следующим образом: при желтушности лица примерная концентрация 5 мг/дл (85,5 мкмоль/л), середины живота — 15 мг/дл (250 мкмоль/л), подошвы — 20 мг/дл (340 мкмоль/л). Измерение концентрации общего билирубина с помощью неинвазивного транскутанного билирубинометра позволяет достоверно определить содержание билирубина в крови при его концентрации не выше 257 мкмоль/л или в диапазоне 100 до 255 мкмоль/л [4]. Поэтому клинические решения всегда должны основываться на значениях концентрации общего билирубина и его фракций в сыворотке крови.

Диагноз желтухи грудного молока может быть установлен только путем исключения других возможных причин неонатальной желтухи [4, 15, 51]. Если желтуха появляется в первые 24–72 ч жизни ребенка, в первую очередь проводится дифференциальная диагностика между гипербилирубинемиями гемолитического (гемолитическая болезнь новорожденных, дефекты мембран эритроцитов, гемоглобинопатии), метаболического (галактоземия) и инфекционно-воспалительного происхождения (сепсис, инфекция мочевыводящих путей) [15]. При проведении дифференциальной диагностики между желтухой грудного молока и другими желтухами, манифестирующими на 2–3-й нед жизни, в первую очередь исключают желтухи, связанные с недостаточным потреблением грудного молока и с повышением концентрации прямого билирубина (холестатические) [8, 15, 51]. Пациентам с затяжной желтухой (сохраняющейся после 14 сут жизни) и концентрацией общего билирубина в сыворотке > 12 мг/дл (200 мкмоль/л) следует выполнить лабораторное исследование фракций билирубина [52]. При выявлении концентрации конъюгированного билирубина > 1 мг/дл (17 мкмоль/л) следует исключить холестатическую желтуху [51].

ТЕРАПИЯ ЖЕЛТУХИ ГРУДНОГО МОЛОКА

Лечение желтухи грудного молока не требуется, если концентрация общего билирубина сыворотки крови не превышает пороговые значения, определенные для детей первых 168–336 ч жизни [4, 5]. В российских клинических рекомендациях (2019) в числе факторов риска упоминаются асфиксия, респираторный дистресс-синдром, выраженное угнетение центральной нервной системы (ЦНС), нарушение терморегуляции, пневмония, менингит, сепсис, ацидоз [4]. При определении пороговых значений общего билирубина сыворотки крови Американская академия педиатрии (ААП) рекомендует проводить оценку факторов риска нейротоксичности гипербилирубинемии с учетом следующих факторов: гестационный возраст < 38 нед, концентрация сывороточного альбумина < 3,0 г/дл, наличие изоиммунной гемолитической болезни, дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы или других гемолитических состояний, сепсис или любая значительная клиническая нестабильность (ухудшение состояния ребенка по любой причине) в предыдущие 24 ч [5].

При концентрации общего билирубина сыворотки крови, превышающей эти значения, рекомендуется начать фототерапию [4, 5, 14].

Как известно, для фототерапии используются разнообразное оборудование, типы ламп и спектр излучения. Наиболее эффективным считается излучение в голубой или сине-зеленой спектральных областях [4]. Применяют фиброоптическую и бесконтактную, а также непрерывную и прерывистую фототерапию (в зависимости от ее переносимости ребенком) [4]. От выбранного режима и интенсивности фототерапии зависит скорость разрешения желтухи. Так, интенсивная (двусторонняя) фототерапия снижает исходно высокую концентрацию билирубина (> 500 мкмоль/л) на 30–40% в течение 4–8 ч, менее интенсивная фототерапия — на 20–24% [4, 5]. Прекращение фототерапии показано, если общий билирубин сыворотки крови снизился не менее чем на 2 мг/дл (34,2 мкмоль/л) ниже часового порога в начале фототерапии [4, 5]. Более продолжительная фототерапия возможна при риске рецидива гипербилирубинемии (гестационный возраст < 38 нед, возраст менее 48 ч в начале фототерапии, гемолитическая болезнь) [5].

После окончания фототерапии важен контроль концентрации общего билирубина в сыворотке крови через 12–24 ч для выявления возможного рецидива гипербилирубинемии [5, 53]. Возможно транскутанное измерение билирубина вместо его определения в сыворотке крови, если с момента прекращения фототерапии прошло не менее 24 ч [4, 5]. Риск рецидива гипербилирубинемии наиболее вероятен у младенцев, получавших фототерапию в первые 48 ч жизни при показателях гипербилирубинемии выше пороговых значений, а также у детей с положительной прямой пробой Кумбса и более высоким уровнем билирубина на момент прекращения фототерапии [5]. При этом рецидивирующей («рикошетной») гипербилирубинемией независимо от ее генеза предлагается считать повторное повышение концентрации сывороточного билирубина до значений, являющихся показанием к фототерапии, спустя 72–96 ч после ее прекращения [5, 42, 53]. Частота рецидива гипербилирубинемии у младенцев, по разным данным, варьирует в пределах от 4,6% [54] до 24% [55].

При проведении фототерапии рекомендуется продолжать грудное вскармливание [4, 5, 14], что способствует клиренсу билирубина и позволяет избежать обезвоживания младенца [5]. Прерывание фототерапии для грудного вскармливания не влияет на общую эффективность фототерапии, если она проводится надлежащим образом [5, 56]. Вместе с тем перерывы должны быть сведены к минимуму, если концентрация билирубина требует эскалации лечения [5]. Временное прекращение грудного вскармливания требуется очень редко, в частности при необходимости urgentного снижения концентрации общего билирубина или в ситуациях, когда фототерапия недоступна. При этом важно поддерживать лактацию, обучая мать эффективно и часто сцеживать молоко вручную или с помощью молокоотсоса. После возобновления грудного вскармливания младенцу необходимо обеспечить соответствующее физиологической потребности количество грудного молока, так как недостаточность питания может привести к рецидиву гипербилирубинемии [5, 14].

Если непрямая гипербилирубинемия (в том числе связанная с желтухой грудного молока) с уровнем общего билирубина сыворотки крови выше порога назначения фототерапии, или впервые выявлена, или рецидивировала у новорожденного после выписки, фототерапия может проводиться в домашних условиях [5]. Согласно рекомен-

дациям ААП, лечение младенцев с помощью домашнего фототерапевтического устройства на основе светодиодов вместо повторной госпитализации допустимо в следующих случаях: гестационный возраст ≥ 38 нед, возраст ≥ 48 ч, клинически удовлетворительное состояние при адекватном кормлении, отсутствие вышеперечисленных факторов риска нейротоксичности гипербилирубинемии, фототерапия ранее не проводилась, концентрация общего билирубина сыворотки крови не более чем на 1 мг/дл (17 мкмоль/л) выше порога для начала фототерапии, устройство для фототерапии на основе светодиодов будет доступно в домашних условиях без промедления, измерение общего билирубина сыворотки крови проводится ежедневно [5]. В случаях, когда 1) концентрация общего билирубина нарастает, 2) разница между концентрацией общего билирубина сыворотки крови и показателем порога для начала фототерапии уменьшается и 3) концентрация общего билирубина сыворотки крови превышает порог для начала фототерапии на ≥ 1 мг/дл, младенцы должны быть госпитализированы для проведения фототерапии в стационаре [13]. Хотя фототерапия в домашних условиях может быть менее дорогостоящей и уменьшает стресс родителей в сравнении с повторной госпитализацией для проведения фототерапии [57], ее эффективность зависит от качества домашнего устройства для фототерапии, а также от способности семьи правильно его использовать. Поэтому домашнюю фототерапию не следует применять при наличии сомнений относительно соблюдения этих условий, а также возможности быстрой доставки устройства на дом и ежедневного измерения билирубина [5]. Как и в случае стационарной фототерапии, домашнюю фототерапию можно начать при более низком пороге (например, на 2 мг/дл ниже порога фототерапии), чтобы снизить риск повторной госпитализации [5].

Другие консервативные методы лечения желтухи грудного молока

Ранее применявшиеся консервативные методы лечения желтухи грудного молока (применение фенобарбитала, серноокислой магнезии, L-карнитина) в современные клинические протоколы не включены [4, 5]. Указывается на опыте однократного или двукратного использования фенофибрата (производное фибровой кислоты, оказывает гипополипидемический и антиагрегационный эффекты) для усиления эффективности фототерапии при неяркой гипербилирубинемии у доношенных детей [58]. Эффективность и безопасность этого препарата нуждается в дальнейшем изучении. Требуется обоснования и применение при желтухе грудного молока желчегонных средств. Обсуждается целесообразность использования урсодезоксихолевой кислоты как препарата, потенцирующего терапевтический эффект фототерапии при неярких гипербилирубинемиях [59]. Описан опыт успешного лечения младенцев с неяркой гипербилирубинемией при подтверждении дисбиоза кишечной микробиоты с использованием перорального пробиотика *Lactobacillus rhamnosus* GG [60].

НЕОБХОДИМОСТЬ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ ДЕТЕЙ С ЖЕЛТУХОЙ ГРУДНОГО МОЛОКА

Обеспечение исключительно грудного вскармливания младенцев первого полугодия жизни является необходимым условием их полноценного развития, профилактики инфекционных заболеваний, снижения риска отсроченных метаболических и эндокринных расстройств [61, 62]. Продолжительное грудное вскармливание важно и для обеспечения здоровья матери, и для формирования пси-

хологических связей в диаде «мать – дитя» [11, 63, 64]. Даже кратковременное прекращение грудного вскармливания (с целью купирования предполагаемой желтухи грудного молока) может снизить вероятность его возобновления [14]. Вместе с тем концентрация общего билирубина сыворотки крови > 95 -го центиля в течение 1-й нед жизни ребенка опасна для его жизни и здоровья, поскольку незрелый гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) не препятствует проникновению билирубина в мозг и развитию нейроинтоксикации [12, 65, 66]. Вместе с тем при желтухе грудного молока концентрация билирубина обычно не достигает потенциально токсичных значений, и более того, она постепенно нормализуется даже на фоне грудного вскармливания [6–8].

Протективная роль исключительно грудного вскармливания в отношении нейронов и ГЭБ не вызывает сомнений. Такое действие грудного молока обусловлено длинноцепочечными жирными кислотами, которые стимулируют процесс миелинизации и таким образом способствуют формированию кортикальных связей [67]. У детей на грудном вскармливании в сравнении с детьми, получавшими смеси, отмечены более высокие показатели когнитивного развития [68–70], причем адекватное грудное вскармливание стимулирует развитие и тех структур мозга, которые обычно страдают при билирубин-индуцированных неврологических дисфункциях [71]. Защитные свойства грудного вскармливания в случае гипербилирубинемии обсуждаются также и в отношении младенцев с желтухой грудного молока [12]. Отмечается значимость стимулирования грудным молоком у таких новорожденных сниженной вследствие незрелости функции рецепторов и ферментов в эпителии кишечника и эндотелии сосудов, обеспечивающих барьерную способность ГЭБ, что отчасти защищает мозг незрелого младенца от билирубиновой интоксикации [12, 72]. Немаловажное значение в снижении токсического влияния билирубина на ЦНС имеет адекватное состояние гликокаликса сосудистого эндотелия. Известно, в частности, что гликопротеины грудного молока, а также лизоцим обеспечивают дополнительную защиту ЦНС от интоксикаций и инфекций [73, 74]. Способствуют формированию эндотелия ГЭБ и защите нейронов от токсического действия билирубина также и содержащиеся в грудном молоке материнские стволовые клетки, микрохимеры и нейротрофические факторы [75–77]. Таким образом, генетическая информация, передаваемая через молоко матери, так же как и его эпигенетические факторы, возможно, участвует в защите мозга от нейротоксического действия билирубина [78].

Для противодействия повреждающему действию факторов оксидативного стресса важными представляются антиоксидантные свойства грудного молока [79]. Такими же свойствами обладает и билирубин в низких концентрациях [80]. Высказывается даже предположение о защитной роли физиологической желтухи в отношении неонатальных инфекций и о значимости билирубина как универсального цитопротектора [81]. Поэтому, как правило, отказ от грудного вскармливания при желтухе грудного молока при условии клинико-лабораторного контроля состояния младенца нецелесообразен [12]. Однако в реальной практике педиатры нередко сталкиваются с прекращением (или сокращением объемов) грудного вскармливания по инициативе родителей в случаях «молочной» и даже физиологической желтухи, особенно когда дети получали фототерапию в связи с желтухой [82, 83]. Вместе с тем показано, что неонатальная желтуха у детей связана с продолжением и распространением грудного вскармливания в стационаре [84]. Отмечена

недостаточность знаний матерей и медицинских работников в отношении желтухи грудного молока, что может способствовать необоснованному отказу от грудного вскармливания [83].

ИСХОДЫ ЖЕЛТУХИ ГРУДНОГО МОЛОКА

Желтуха материнского молока отличается благоприятным течением и прогнозом. Считается, что желтуха материнского молока разрешается самостоятельно [4, 5, 15]. В нескольких исследованиях не было отмечено развития тяжелых поражений мозга — ядерной желтухи [1, 8, 11]. Вместе с тем вероятность ядерной желтухи ненулевая (описана у < 2% доношенных младенцев с желтухой грудного молока) [49]. Кроме того, обсуждается влияние высокой пиковой концентрации билирубина и персистенции гипербилирубинемии в неонатальном периоде, регистрируемых при желтухе грудного молока, на развитие нарушений нервной системы как в детском, так и во взрослом возрасте [6]. В проспективном 30-летнем когортном исследовании было показано, что у детей, перенесших неонатальную гипербилирубинемию с пиковой концентрацией билирубина > 340 мкмоль/л или заменное переливание крови, вероятность поведенческих расстройств в возрасте 9 лет была более чем в 4,5 раза выше, чем у детей без неонатальной гипербилирубинемии, а у 45% когнитивные нарушения отмечены и во взрослом возрасте [85]. В другом популяционном когортном исследовании (66 тыс. новорожденных) установлено, что у 7-летних детей, перенесших значительную неонатальную желтуху, частота детского церебрального паралича, потери слуха, речевых расстройств (дизартрия, дислалия), умственной отсталости, задержки психомоторного развития, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью и расстройств аутистического спектра были в 1,5–3 раза выше, чем в контрольной группе (дети без такой желтухи) [86]. Помимо этого, считается, что для детей с желтухой материнского молока характерен высокий риск инфекций вследствие отказа матерей от кормления грудью из-за опасения вредного влияния желтухи, а также из-за задержки вакцинации [18, 87].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Желтуха грудного молока — это широко распространенное состояние у детей первых месяцев жизни,

значимость которого в генезе нарушений здоровья и развития детей еще недостаточно изучена. Негативные последствия желтухи грудного молока могут быть связаны с необоснованным прекращением (или сокращением) грудного вскармливания. Требуют дальнейшего изучения свойства биологически активных субстанций грудного молока, связанные с ингибированием метаболизма билирубина, а также индивидуальная конституционно-генетическая предрасположенность ребенка к возникновению и длительному течению желтухи грудного молока. Исследования в указанных направлениях позволяют обосновать новые подходы к патогенетической коррекции желтухи грудного молока. Необходима разработка организационных принципов ведения детей с желтухой грудного молока на педиатрическом участке, прежде всего в плане контроля динамики концентрации билирубина, а также предотвращения необоснованного отказа от грудного вскармливания.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

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

DISCLOSURE OF INTEREST

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

Other authors 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>

Е.О. Курнатовская

<https://orcid.org/0009-0007-3515-018X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Шабалов Н.П., Софронова Л.Н. *Неонатология*: в 2 т.: учебное пособие. — 7-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. — 720 с. [Shabalov NP, Sofronova LN. *Neonatologiya*: In 2 vol.: Tutorial. 7th ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 720 p. (In Russ).]
2. Newman AJ, Gross S. Hyperbilirubinemia in Breast-Fed Infants. *Pediatrics*. 1963;32(6):995–1001. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.32.6.995>
3. Schneider AP 2nd. Breast milk jaundice in the newborn. A real entity. *JAMA*. 1986;255(23):3270–3274. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.1986.03370230076034>
4. *Неонатология: клинические рекомендации* / под ред. Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева, Д.С. Крючко. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. — 320 с. [*Neonatologiya: Clinical Guidelines*. Volodin NN, Degtyareva DN, Kryuchko DS, eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 320 p. (In Russ).]
5. Kemper AR, Newman TB, Slaughter JL, et al. Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics*. 2022;150(3):e2022058859. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2022-058859>
6. Preer GL, Philipp BL. Understanding and managing breast milk jaundice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(6):F461–F466. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2010.184416>
7. Ullah S, Rahman K, Hedayati M. Hyperbilirubinemia in Neonates: Types, Causes, Clinical Examinations, Preventive Measures and Treatments: A Narrative Review Article. *Iran J Public Health*. 2016; 45(5):558–568.
8. Bratton S, Cantu RM, Stern M. Breast Milk Jaundice. 2023 Jan 17. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
9. Ketsuwan S, Baiya N, Maelhacharoenporn K, Puapornpong P. The Association of Breastfeeding Practices with Neonatal Jaundice. *J Med Assoc Thai*. 2017;100(3):255–261.
10. Noel-Weiss J, Courant G, Woodend AK. Physiological weight loss in the breastfed neonate: a systematic review. *Open Med*. 2008;2(4):e99–e110.
11. Huang H, Huang J, Huang W, et al. Breast milk jaundice affects breastfeeding: From the perspective of intestinal flora and SCFAs-GPR41/43. *Front Nutr*. 2023;10:1121213. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1121213>
12. Prameela KK. Breastfeeding during breast milk jaundice — a pathophysiological perspective. *Med J Malaysia*. 2019;74(6):527–533.
13. Levitt DG, Levitt MD. Quantitative assessment of the multiple processes responsible for bilirubin homeostasis in health and disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2014;7:307–328. doi: <https://doi.org/10.2147/CEG.S64283>

14. Flaherman VJ, Maisels MJ. ABM Clinical Protocol #22: Guidelines for Management of Jaundice in the Breastfeeding Infant 35 Weeks or More of Gestation-Revised 2017. *Breastfeed Med.* 2017;12(5):250–257. doi: <https://doi.org/10.1089/bfm.2017.29042.vjf>
15. Deshpande PG, Aslam M. Breast Milk Jaundice. In: *Medscape*. Updated: Nov 18, 2021. Available online: <https://emedicine.medscape.com/article/973629-overview>. Accessed on November 22, 2023.
16. Maisels MJ, Clune S, Coleman K, et al. The natural history of jaundice in predominantly breastfed infants. *Pediatrics.* 2014;134(2):e340–e345. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-4299>
17. Bentz MG, Carmona N, Bhagwat MM, et al. Beyond “Asian”: Specific East and Southeast Asian Races or Ethnicities Associated With Jaundice Readmission. *Hosp Pediatr.* 2018;8(5):269–273. doi: <https://doi.org/10.1542/hpeds.2017-0234>
18. Gao C, Guo Y, Huang M, et al. Breast Milk Constituents and the Development of Breast Milk Jaundice in Neonates: A Systematic Review. *Nutrients.* 2023;15(10):2261. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15102261>
19. Arias IM, Gartner LM, Seifter S, Furman M. Prolonged neonatal unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast feeding and a steroid, pregnane-3(alpha), 20(beta)-diol, in maternal milk that inhibits glucuronide formation in vitro. *J Clin Invest.* 1964;43(11):2037–2047. doi: <https://doi.org/10.1172/jci105078>
20. Guo Q, Cui M, Liu X, et al. Effect of Epidermal Growth Factor in Human Milk and Maternal Diet on Late-Onset Breast Milk Jaundice: A Case-Control Study in Beijing. *Nutrients.* 2022;14(21):4587. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14214587>
21. Demirkol M, Bohles H. Breast milk taurine and its possible influence on the development of breast milk induced jaundice of the neonate — a hypothesis. *Adv Exp Med Biol.* 1994;359:405–410. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1471-2_42
22. Amato M, Howald H, von Muralt G. Fat Content of Human Milk and Breast Milk Jaundice. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 1985;74(5):805–806. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1985.tb10039.x>
23. Poland RL, Schultz GE, Garg G. High milk lipase activity associated with breast milk jaundice. *Pediatr Res.* 1980;14:1328–1331. doi: <https://doi.org/10.1203/00006450-198012000-00011>
24. Forsyth JS, Donnet L, Ross PE. A study of the relationship between bile salts, bile salt-stimulated lipase, and free fatty acids in breast milk: Normal infants and those with breast milk jaundice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1990;11(2):205–210. doi: <https://doi.org/10.1097/00005176-199008000-00009>
25. Shibuya A, Itoh T, Tukey RH, Fujiwara R. Impact of fatty acids on human UDP-glucuronosyltransferase 1A1 activity and its expression in neonatal hyperbilirubinemia. *Sci Rep.* 2013;3:2903. doi: <https://doi.org/10.1038/srep02903>
26. Foliot A, Ploussard JP, Housset E, Christoforov. Breast milk jaundice: In vitro inhibition of rat liver bilirubin-uridine diphosphate glucuronyltransferase activity and Z protein-bromosulphophthalein binding by human breast milk. *Pediatr Res.* 1976;10(6):594–598. doi: <https://doi.org/10.1203/00006450-197606000-00007>
27. Gao C, Miller J, Middleton PF, et al. Changes to breast milk fatty acid composition during storage, handling and processing: A systematic review. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2019;146:1–10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2019.04.008>
28. Manganaro R, Marsiglia L, Mami C, et al. Serum alphafetoprotein (AFP) levels in breastfed infants with prolonged indirect hyperbilirubinemia. *Early Hum Dev.* 2008;84:487–490. doi: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2008.01.005>
29. Apaydin K, Ermis B, Arasli M, et al. Cytokines in human milk and late-onset breast milk jaundice. *Pediatr Int.* 2012;54(6):801–805. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2012.03680.x>
30. Kumral A, Ozkan H, Duman N, et al. Breast milk jaundice correlates with high levels of epidermal growth factor. *Pediatr Res.* 2009;66(2):218–221. doi: <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181ac4a30>
31. Li Y, Shen N, Li J, et al. Changes in intestinal Flora and Metabolites in neonates with breast Milk jaundice. *Front Pediatr.* 2020;8:177. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00177>
32. McCarville JL, Chen GY, Cuevas VD, et al. Microbiota metabolites in health and disease. *Annu Rev Immunol.* 2020;38:147–170. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-071219-125715>
33. Agus A, Clément K, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders. *Gut.* 2021;70(6):1174–1182. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323071>
34. Gonçalves P, Araújo JR, Di Santo JP. A cross-talk between microbiota-derived short-chain fatty acids and the host mucosal immune system regulates intestinal homeostasis and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(3):558–572. doi: <https://doi.org/10.1093/ibd/iz029>
35. Kayama H, Okumura R, Takeda K. Interaction between the microbiota, epithelia, and immune cells in the intestine. *Annu Rev Immunol.* 2020;38:23–48. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-070119-115104>
36. Hansen TWR, Wong RJ, Stevenson DK. Molecular physiology and pathophysiology of bilirubin handling by the blood, liver, intestine, and brain in the newborn. *Physiol Rev.* 2020;100(3):1291–346. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00004.2019>
37. Chen K, Yuan T. The role of microbiota in neonatal hyperbilirubinemia. *Am J Transl Res.* 2020;12:7459–7474.
38. Novák P, Jackson AO, Zhao GJ, Yin K. Bilirubin in metabolic syndrome and associated inflammatory diseases: new perspectives. *Life Sci.* 2020;257:118032. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118032>
39. Ma J, Li Z, Zhang W, et al. Comparison of gut microbiota in exclusively breast-fed and formula-fed babies: a study of 91 term infants. *Sci Rep.* 2020;10:15792. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72635-x>
40. Guo Q, Liu X, Cui M, et al. Characteristics of intestinal microbiota in infants with late-onset breast milk jaundice. *Front Nutr.* 2023;10:119768. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.119768>
41. Tukey RH, Strassburg CP. Human UDP-glucuronosyltransferases: metabolism, expression, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2000;40:581–616. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.40.1.581>
42. Maisels MJ, Kring E. Rebound in serum bilirubin level following intensive phototherapy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156(7):669–672. doi: <https://doi.org/10.1001/archpedi.156.7.669>
43. Fujiwara R, Maruo Y, Chen S, Tukey RH. Role of extrahepatic UDP-glucuronosyltransferase 1A1: Advances in understanding breast milk-induced neonatal hyperbilirubinemia. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2015;289(1):124–132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2015.08.018>
44. Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, et al. Prolonged unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast milk and mutations of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene. *Pediatrics.* 2000;106(5):E59. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.106.5.e59>
45. Fujiwara R, Chen S, Karin M, Tukey RH. Reduced expression of UGT1A1 in intestines of humanized UGT1 mice via inactivation of NF-κB leads to hyperbilirubinemia. *Gastroenterology.* 2012;142(1):109–118. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.09.045>
46. Assenat E, Gerbal-Chaloin S, Larrey D, et al. Interleukin 1beta inhibits CAR-induced expression of hepatic genes involved in drug and bilirubin clearance. *Hepatology.* 2004;40(4):951–960. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.20387>
47. Sumida K, Kawana M, Kouno E, et al. Importance of UDP-glucuronosyltransferase 1A1 expression in skin and its induction by UVB in neonatal hyperbilirubinemia. *Mol Pharmacol.* 2013;84(5):679–686. doi: <https://doi.org/10.1124/mol.113.088112>
48. Ota Y, Maruo Y, Matsui K, et al. Inhibitory effect of 5β-pregnane-3α,20β-diol on transcriptional activity and enzyme activity of human bilirubin UDP-glucuronosyltransferase. *Pediatr Res.* 2011;70(5):453–457. doi: <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31822f242e>
49. Muchowski KE. Evaluation and treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *Am Fam Physician.* 2014;89(11):873–878.
50. Xiao LL, Zhang XF, Wang XY. Changes in epidermal growth factor concentrations in neonates with late-onset breast milk jaundice after stopping breast feeding. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2013;15(12):1079–1081.
51. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):154–168. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001334>
52. Banakar MK, Subbarayan A. A study of prolonged jaundice screen in healthy term babies. *Indian J Clin Biochem.* 2008;23(3):286–289. doi: <https://doi.org/10.1007/s12291-008-0064-9>

53. Kaplan M, Kaplan E, Hammerman C, et al. Post-phototherapy neonatal bilirubin rebound: a potential cause of significant hyperbilirubinaemia. *Arch Dis Child*. 2006;91(1):31–34. <https://doi.org/doi:10.1136/adc.2005.081224>
54. Chang PW, Kuzniewicz MW, McCulloch CE, Newman TB. A Clinical Prediction Rule for Rebound Hyperbilirubinemia Following Inpatient Phototherapy. *Pediatrics*. 2017;139(3):e20162896. doi: <https://doi.org/doi:10.1542/peds.2016-2896>
55. So V, Coo H, Khurshid F. Validation of published rebound hyperbilirubinemia risk prediction scores during birth hospitalization after initial phototherapy: a retrospective chart review. *Pediatr Res*. 2022; 91(4):888–895. doi: <https://doi.org/doi:10.1038/s41390-021-01478-7>
56. Sachdeva M, Murki S, Oleti TP, Kandraj H. Intermittent versus continuous phototherapy for the treatment of neonatal non-hemolytic moderate hyperbilirubinemia in infants more than 34 weeks of gestational age: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2015; 174(2):177–181. doi: <https://doi.org/doi:10.1007/s00431-014-2373-8>
57. Pettersson M, Eriksson M, Odland A, Ohlin A. Home phototherapy of term neonates improves parental bonding and stress: findings from a randomized controlled trial. *Acta Paediatr*. 2022;111(4): 760–766. doi: <https://doi.org/doi:10.1111/apa.16231>
58. Awad MH, Amer S, Hafez M, et al. Fenofibrate as an adjuvant to phototherapy in pathological unconjugated hyperbilirubinemia in neonates: a randomized control trial. *J Perinatol*. 2021;41(4): 865–872. doi: <https://doi.org/doi:10.1038/s41372-020-00861-2>
59. Lazarus G, Francie J, Roeslani RD, et al. Role of ursodeoxycholic acid in neonatal indirect hyperbilirubinemia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ital J Pediatr*. 2022; 48(1):179. doi: <https://doi.org/doi:10.1186/s13052-022-01372-w>
60. Mutlu M, Aslan Y, Kader Ş, Aktürk Acar F. Preventive Effects of Probiotic Supplementation on Neonatal Hyperbilirubinemia Caused by Isoimmunization. *Am J Perinatol*. 2020;37(11):1173–1176. doi: <https://doi.org/doi:10.1055/s-0039-1692690>
61. Nuzzi G, Trambusti I, Di Cicco ME, Peroni DG. Breast milk: more than just nutrition! *Minerva Pediatr (Torino)*. 2021;73(2):111–114. doi: <https://doi.org/doi:10.23736/S2724-5276.21.06223-X>
62. Geddes DT, Gridneva Z, Perrella SL, et al. 25 Years of Research in Human Lactation: From Discovery to Translation. *Nutrients*. 2021;13(9):3071. doi: <https://doi.org/doi:10.3390/nu13093071>
63. Rahkonen P, Heinonen K, Pesonen AK, et al. Mother-child interaction is associated with neurocognitive outcome in extremely low gestational age children. *Scand J Psychol*. 2014;55(4): 311–318. doi: <https://doi.org/doi:10.1111/sjop.12133>
64. Liu J, Leung P, Yang A. Breastfeeding and active bonding protects against children's internalizing behavior problems. *Nutrients*. 2013;6(1):76–89. doi: <https://doi.org/doi:10.3390/nu6010076>
65. Vidavalur R, Devapatla S. Trends in hospitalizations of newborns with hyperbilirubinemia and kernicterus in United States: an epidemiological study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(25):7701–7706. doi: <https://doi.org/doi:10.1080/14767058.2021.1960970>
66. Alkén J, Håkansson S, Ekéus C, et al. Rates of Extreme Neonatal Hyperbilirubinemia and Kernicterus in Children and Adherence to National Guidelines for Screening, Diagnosis, and Treatment in Sweden. *JAMA Netw Open*. 2019;2(3):e190858. doi: <https://doi.org/doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.0858>
67. McNamara RK, Vannest JJ, Valentine CJ. Role of perinatal long-chain omega-3 fatty acids in cortical circuit maturation: Mechanisms and implications for psychopathology. *World J Psychiatry*. 2015;5(1):15–34. doi: <https://doi.org/doi:10.5498/wjp.v5.i1.15>
68. Anderson JW, Johnstone BM, Remley DT. Breast feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1999; 70(4):525–535. doi: <https://doi.org/doi:10.1093/ajcn/70.4.525>
69. Kramer MS, Aboud F, Mironova E, et al. Breastfeeding and child cognitive development: new evidence from a large randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(5):578–584. doi: <https://doi.org/doi:10.1001/archpsyc.65.5.578>
70. 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/doi:10.1111/apa.13139>
71. Deoni SCL, Dean DC, Piryatinsky I, et al. Breastfeeding and early white matter development: A cross-sectional study. *Neuroimage*. 2013;82:77–86. doi: <https://doi.org/doi:10.1016/j.neuroimage.2013.05.090>
72. Schött U, Solomon C, Fries D, Bentzer P. The endothelial glycocalyx and its disruption, protection and regeneration: a narrative review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016; 24:48. doi: <https://doi.org/doi:10.1186/s13049-016-0239-y>
73. Kutuzov N, Flyvbjerg H, Lauritzen M. Contributions of the glycocalyx, endothelium, and extravascular compartment to the blood–brain barrier. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(40): E9429–E9438. doi: <https://doi.org/doi:10.1073/pnas.1802155115>
74. Liu B, Newburg DS. Human milk glycoproteins protect infants against human pathogens. *Breastfeed Med*. 2013;8(4):354–362. doi: <https://doi.org/doi:10.1089/bfm.2013.0016>
75. Hassiotou F, Beltran A, Chetwynd E, et al. Breastmilk is a novel source of stem cells with multilineage differentiation potential. *Stem Cells*. 2012;30(10):2164–2174. doi: <https://doi.org/doi:10.1002/stem.1188>
76. Velasco I, Santos C, Limón J, et al. Bioactive components in human milk along the first month of life: effects of iodine supplementation during pregnancy. *Ann Nutr Metab*. 2016;68(2):130–136. doi: <https://doi.org/doi:10.1159/000443800>
77. Aydın MS, Yiğit EN, Vatandaşlar E, et al. Transfer and integration of breast milk stem cells to the brain of suckling pups. *Sci Rep*. 2018; 8(1):4289. doi: <https://doi.org/doi:10.1038/s41598-018-32715-5>
78. Irmak MK, Oztas Y, Oztas E. Integration of maternal genome into the neonate genome through breast milk mRNA transcripts and reverse transcriptase. *Theor Biol Med Model*. 2012;9:20. doi: <https://doi.org/doi:10.1186/1742-4682-9-20>
79. Păduraru L, Dimitriu DC, Avasiloiu AL, et al. Total antioxidant status in fresh and stored human milk from mothers of term and preterm neonates. *Pediatr Neonatol*. 2018;59(6):600–605. doi: <https://doi.org/doi:10.1016/j.pedneo.2018.02.004>
80. DiNicolantonio JJ, McCarty MF, O'Keefe JH. Antioxidant bilirubin works in multiple ways to reduce risk for obesity and its health complications. *Open Heart*. 2018;5(2):e000914. doi: <https://doi.org/doi:10.1136/openhrt-2018-000914>
81. Hansen R, Gibson S, De Paiva Alves E, et al. Adaptive response of neonatal sepsis-derived Group B Streptococcus to bilirubin. *Sci Rep*. 2018;8(1):6470. doi: <https://doi.org/doi:10.1038/s41598-018-24811-3>
82. Altuntaş N. Is There Any Effect of Hyperbilirubinemia on Breastfeeding? If Any, at Which Level? *Breastfeed Med*. 2020;15(1):29–34. doi: <https://doi.org/doi:10.1089/bfm.2019.0176>
83. Huang Y, Chen L, Wang X, et al. Maternal knowledge, attitudes and practices related to neonatal jaundice and associated factors in Shenzhen, China: a facility-based cross-sectional study. *BMJ Open*. 2022;12(8):e057981. doi: <https://doi.org/doi:10.1136/bmjopen-2021-057981>
84. Chu KH, Teng SW, Tai CJ, et al. Does Jaundice in Newborn Infants Affect Exclusivity and Duration of Breastfeeding in Taiwan? *J Nurs Res*. 2021;29(2):e145. doi: <https://doi.org/doi:10.1097/jnr.0000000000000420>
85. Hokkanen L, Launes J, Michelsson K. Adult neurobehavioral outcome of hyperbilirubinemia in full term neonates — A 30 year prospective follow-up study. *PeerJ*. 2014;2:e294. doi: <https://doi.org/doi:10.7717/peerj.294>
86. Tsao PC, Yeh HL, Shiau YS, et al. Long-term neurodevelopmental outcomes of significant neonatal jaundice in Taiwan from 2000–2003: A nationwide, population-based cohort study. *Sci Rep*. 2020; 10(1):11374. doi: <https://doi.org/doi:10.1038/s41598-020-68186-w>
87. Chiu YW, Cheng SW, Yang CY, Weng YH. Breastfeeding in Relation to Neonatal Jaundice in the First Week After Birth: Parents' Perceptions and Clinical Measurements. *Breastfeed Med*. 2021; 16(4):292–299. doi: <https://doi.org/doi:10.1089/bfm.2020.0293>

И.А. Беляева^{1, 2, 3}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Е.П. Бомбардинова¹, Р.А. Шукенбаева², Т.В. Турти^{1, 2, 4}¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация³ Морозовская ДГКБ, Москва, Российская Федерация⁴ НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента, Москва, Российская Федерация

Введение прикорма: «окно возможностей» формирования кишечной микробиоты и модулирования иммунных реакций

Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор Российской академии наук, заведующая отделом пренатальной, антенатальной и неонатальной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФGAOU ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, врач-неонатолог ГБУЗ МДКБ ДЗМ

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1, тел.: +7 (905) 728-58-02, e-mail: irinane@mail.ru

Статья поступила: 29.10.2023, принята к печати: 18.12.2023

В обзоре обобщены сведения об этапах формирования кишечной микробиоты у ребенка первого года жизни и становлении иммунных реакций, сопровождающих эти этапы. Показана определяющая роль грудного вскармливания в формировании оптимальной микробиоты и сопряженных с этим процессом иммунных реакций в первом полугодии жизни. Обоснована биологическая целесообразность введения прикорма на этапе второго «окна возможностей» — начиная с 4–6 мес, а также роль продуктов прикорма (в том числе злакового) в становлении микробиоты взрослого типа.

Ключевые слова: дети, грудное вскармливание, прикорм, кишечная микробиота, иммунитет, злаковый прикорм

Для цитирования: Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Бомбардинова Е.П., Шукенбаева Р.А., Турти Т.В. Введение прикорма: «окно возможностей» формирования кишечной микробиоты и модулирования иммунных реакций. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(6):506–512. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2663>

Всему свое время, и время всякой вещи под небом:
время рождаться, и время умирать;
время насаждать, и время вырывать посаженное...
Экклезиаст, 3, 1-2

ВВЕДЕНИЕ. ЗНАЧЕНИЕ ЭВОЛЮЦИОННОЙ РОЛИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ЧЕЛОВЕКА

Кишечная микробиота — это основная часть микробиоценоза человеческого организма; она является важнейшим эволюционно сложившимся фактором адапта-

ции *Homo Sapiens* к меняющимся условиям внешней среды [1–3]. В последние десятилетия расшифрована важная роль микробов-симбионтов в формировании не только иммунной защиты макроорганизма, но и в профилактике многих хронических нарушений здоровья, включая эндокринную, сердечно-сосудистую и онкологическую патологии [4–6]. Таким образом, поддержка формирования оптимальной по составу кишечной микробиоты ребенка — это одна из актуальных задач педиатрии.

Irina A. Belyaeva^{1, 2, 3}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Elena P. Bombardirova¹, Regina A. Shukenbayeva², Tatyana V. Turti^{1, 2, 4}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Morozovskaya Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation

⁴ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russian Federation

Supplemental Feeding Implementation: Window of Opportunities for the Intestinal Microbiota Development and Immune Responses Modulation

This review summarizes stages of intestinal microbiota development in infant and immune responses modulation associated to these stages. The leading role of breastfeeding in the optimal microbiota and associated immune responses development during the first half of child's life is presented. The biological feasibility of supplemental feeding implementation at the second window of opportunity (4–6 months) is justified, as well as role of supplementation products (including cereal) in adult microbiota development.

Keywords: children, breastfeeding, supplemental feeding, intestinal microbiota, immunity, cereal supplemental feeding

For citation: Belyaeva Irina A., Namazova-Baranova Leyla S., Bombardirova Elena P., Shukenbayeva Regina A., Turti Tatyana V. Supplemental Feeding Implementation: Window of Opportunities for the Intestinal Microbiota Development and Immune Responses Modulation. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(6):506–512. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2663>

СИНХРОННОСТЬ ЭТАПОВ ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОГО СТАНОВЛЕНИЯ МИКРОБИОТЫ И ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ

Этапы формирования кишечной микробиоты на протяжении первых лет жизни ребенка во многом совпадают с этапами становления иммунной системы [7]. Поскольку «стартовую» микробиоту ребенок получает от матери, на ее количественный и качественный состав влияют особенности состояния здоровья и диеты женщины еще в прекоцепционном периоде. Поэтому именно в этот период наиболее значимо влияние на состав микробиоты особенностей течения беременности и питания самой беременной женщины [8–10]. В сравнительном исследовании был изучен состав кишечной микробиоты младенцев в возрасте 1 и 6 мес, рожденных женщинами с повышенным до наступления беременности индексом массы тела (ИМТ) ≥ 25 и женщинами, ИМТ которых был < 25 . У детей матерей с повышенным ИМТ в составе микробиоты выявлены достоверно более высокие уровни микробов родов *Bacteroides*, *Clostridium* и *Staphylococcus* при снижении представителей рода *Bifidobacterium* [11].

С наступлением беременности микробиом женщины претерпевает изменения: так, в лонгитюдном исследовании «случай – контроль» было установлено, что в микробиоте влагалища здоровых женщин при наступлении нормальной беременности увеличивалось содержание *Lactobacillus vaginalis*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus jensenii*; в то время как некоторые другие таксоны (*Prevotella*, *Gardnerella*, *Ruminococcaceae*) встречались реже [12]. Было также отмечено, что в течение физиологической беременности относительная численность *Lactobacillus* spp. увеличивается, а строго анаэробных видов уменьшается; причем типы влагалищного сообщества не различались у женщин, родивших в срок и преждевременно [13].

Если беременная вынужденно получает антибактериальную терапию, это негативно отражается на составе и ее микробиоты, и микробиоты ребенка после вагинальных родов [14–16]. В систематическом обзоре проанализировано 24 исследования: в большинстве публикаций отмечено снижение микробного разнообразия в кишечной микробиоте у детей, рожденных женщинами, получавшими антибактериальную терапию во время родов, в сравнении с младенцами матерей, не получавших такого лечения [14]. Помимо этого, влияющие интранатальное воздействие антибиотиков проявилось в снижении в микробиоте уровней бактероидов и бифидобактерий при увеличении количества протеобактерий, причем наиболее отчетливо указанные изменения проявились у доношенных детей при вагинальных родах [14]. В сравнительном когортном исследовании оценивали кишечную микробиоту у детей, рожденных матерями, получившими интранатальную ампициллин с целью профилактики стрептококковой инфекции, и у детей контрольной группы [15]. Наиболее заметные отличия состава микробиоты были отмечены у новорожденных на грудном вскармливании, они заключались в более высоком относительном содержании *Enterobacteriaceae* и в более низком бактериальном разнообразии в сравнении с детьми контрольной группы и младенцами на смешанном вскармливании. Уровень бифидобактерий был снижен у всех младенцев у матерей, получивших антибиотик, независимо от характера вскармливания, но к 30-му дню жизни популяция бифидобактерий у этих детей восстанавливалась [15]. Еще в одном систематическом обзоре, включившем 17 наблюдательных и 13 рандомизированных контролируемых исследований, указано на противоречивые результаты работ, посвященных влиянию

антибактериальной терапии в родах [16]. Тем не менее, в 7 наблюдательных исследованиях были выявлены изменения микробиома младенца при интранатальной профилактике антибиотиком у матерей с колонизацией стрептококком группы В [16]. Микробиота влагалища матери опосредованно влияет на развитие иммунитета внутриутробного ребенка: так, уровень интерлейкина (IL) 12 и экспрессия генов на CD4⁺ Т-клетках в пуповинной крови новорожденных, вагинальная микробиота матерей которых не была колонизирована лактобактериями, отличались от указанных параметров у детей, чьи матери имели достаточный уровень этих важных симбионтов [17], но механизмы реагирования внутриутробного ребенка на клеточный состав и метаболиты микробиоты матери остаются неясными [17].

В экспериментальном исследовании установлено, что бактериальная колонизация стерильных беременных мышей изменяет экспрессию генов у их плодов и способствует созреванию иммунных клеток кишечника посредством бактериальных метаболитов [18]. В другом экспериментальном исследовании выявлено, что стресс во время беременности у приматов нарушает формирование микробиоты их новорожденных — в ее составе снижаются уровни бифидо- и лактобактерий в сравнении с таковыми у новорожденных от беременных самок, не испытывавших стресса [19].

Этапное развитие иммунной системы внутриутробного ребенка происходит в соответствии с генетической программой формирования ее врожденных и адаптивных составляющих под влиянием материнских и экзогенных антигенов [20, 21], при этом роль материнской микробиоты в созревании иммунитета внутриутробного ребенка остается практически неизученной. В то же время, несмотря на антенатальное обнаружение фрагментов микроорганизмов в плаценте и околоплодных водах, начало микробной колонизации кишечника младенца принято относить к интра- и постнатальным периодам [22, 23]. Как известно, особенности количественного и качественного состава «стартовой» кишечной микробиоты ребенка, в том числе практически здорового, зависят от способа родоразрешения и срока гестации [24–26]. С первых суток жизни основным фактором, определяющим формирование кишечной микробиоты, становится характер вскармливания [27], и значимость этого фактора доминирует в течение первых 6 мес жизни ребенка не только в отношении становления микробиоты, но и в отношении формирования иммунной системы. Таким образом, онтогенетический этап — первое «окно возможностей», модулирование как состава микробиоты, так и иммунных реакций через поддержку адекватного грудного вскармливания — это шанс для родителей и педиатров обеспечить последующее здоровье ребенка.

Полноценное грудное вскармливание младенца начиная с первых минут жизни (с дотацией новорожденному молозива) обеспечивает этапное формирование здоровой и соответствующей возрасту микробиоты кишечника, а также адекватную траекторию развития Т-клеточного звена иммунитета, если на этот процесс не оказывают воздействия такие обстоятельства, как недоношенность, перинатальные инфекции и/или перинатальное применение антибиотиков [28]. Установлено, что нарушения микробной колонизации новорожденных в сочетании с aberrантными траекториями развития Т-клеточного звена иммунитета повышают риск респираторных заболеваний [28]. В экспериментальных исследованиях на животных (приматах) было продемонстрировано негативное влияние нарушений первичной колонизации желудочно-кишечного тракта на становление общего

и местного иммунитета, что повышало риск не только воспалительных заболеваний кишечника, но и отсроченных метаболических нарушений [29, 30]. Детеныши, рожденные самками, получившими антибиотики в перипартальном периоде, имели значительные изменения характера микробиоты, причем у особей с генетической предрасположенностью к воспалительным заболеваниям эти изменения сочетались с воспалением желудочно-кишечного тракта [29]. Установлено, что введение антибиотиков детенышам приматов негативно влияет на процессы их физического роста [30]. Предполагают, что у человека первые 100 дней постнатальной жизни являются критическим периодом (или «окном возможностей») для формирования взаимосвязей между кишечной микробиотой, местным и общим иммунитетом [31–33]. Так, например, показано, что негативные изменения микробиома в младенчестве могут способствовать развитию заболеваний, связанных с формированием аллергической реактивности, в том числе бронхиальной астмы [32]. Таким образом, превентивные стратегии на этапе формирования кишечной микробиоты и сопряженных с этим процессом иммунных реакций в перспективе смогут снизить риск развития хронической патологии.

Как известно, грудное молоко представляет собой уникальную «живую» субстанцию, содержащую более 200 биологически активных веществ — индукторов как микробиоты, так и иммунных реакций [34, 35]. Содержание этих биологически активных веществ в молоке изменяется в течение периода лактации, что отражает эволюционно сформировавшиеся адаптивные механизмы. Меняющийся в соответствии со стадией лактации состав иммунных компонентов грудного молока (живые клетки, иммуноглобулины, цитокины) определяет развитие как иммунной системы младенца в целом, так и состава его микробиоты [36]. Помимо этого, возможна вертикальная передача микроорганизмов от кормящей матери младенцу [37, 38].

Экспериментальные исследования на мышах продемонстрировали значимость стартового этапа переноса материнских иммунных факторов через молозиво в модуляции иммунных реакций — в созревании популяции Т-клеток и Т-клеточного опосредованного ответа, в том числе Тreg-лимфоцитов [39, 40]. Это, в свою очередь, обеспечивает адекватное формирование кишечной микробиоты [41]. На данном онтогенетическом этапе у животных, получавших материнское молоко, вырабатывается больше Т-клеток памяти и Т-хелперов (Th17), чем у детенышей, вскармливаемых смесью [42], причем эти различия сохраняются длительно по окончании лактотрофного этапа питания [43].

ЭТАП ВВЕДЕНИЯ ПРИКОРМА — ВТОРОЕ «ОКНО ВОЗМОЖНОСТЕЙ» ДЛЯ МОДУЛЯЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ И ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ

Постепенный переход ребенка к разнообразному питанию — важный этап онтогенеза, связанный с изменениями в составе кишечной микробиоты, что отражается на становлении иммунных реакций [44]. Важность этого этапа в изменении состава микробиоты кишечника отражена как в зарубежных, так и в отечественных публикациях [45–47]. Согласно регламентирующим документам, в периоде введения прикорма рекомендуется продолжение грудного вскармливания с постепенным его уменьшением в рационе ребенка, что соответствует онтогенетическому этапу перехода от строго лактотрофного питания к питанию разнообразной пищей [47]. Было показано, что введение блюд прикорма сопровождается значительным

нарастанием разнообразия кишечной микробиоты [48]. Так, в исследовании в течение 2,5 лет изучалась сукцессия (последовательная смена одного микробного сообщества другим) микробных сообществ в микробиоте кишечника младенца во взаимосвязи с изменениями характера питания и состояния здоровья [48]. В этом исследовании было проанализировано более 300 тыс. генов микроорганизмов и установлено постепенное увеличение филогенетического разнообразия микробиома; при этом состав основных таксономических групп микробов резко менялся в численности при изменении питания или состояния здоровья. Показано, что введение продуктов прикорма вызвало устойчивое увеличение численности *Bacteroidetes*, а также повышение уровней короткоцепочечных жирных кислот в фекалиях младенцев и стабилизацию общего состава микробного сообщества [48].

Исследования, посвященные влиянию прикорма на микробиоту кишечника младенца, начали выполнять в последние 10–15 лет. Заслуживает внимание серия исследований формирования микробиоты у детей двух независимых когорт в динамике — в возрастах 9, 18 и 36 мес [45, 49]. Две когорты доношенных от одноплодных беременностей были выделены в зависимости от отсутствия/наличия ожирения у матерей. Эти когорты достоверно различались по продолжительности исключительно (3,6 ± 1,8 и 2,6 ± 2,0 мес соответственно; $p = 0,0006$) и общего грудного вскармливания (8,1 ± 3,8 и 6,6 ± 4,5 мес; $p = 0,0068$), а также по возрасту введения прикорма (4,4 ± 0,7 и 4,2 ± 0,6 мес; $p = 0,0018$). В обеих когортах при оценке в 9 мес отмечено увеличение альфа-разнообразия (разнообразие таксономических групп микроорганизмов) кишечной микробиоты. Расширение разнообразия продуктов прикорма в рационе детей было отрицательно связано в 9 мес с количеством представителей *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Enterobacteriaceae*, в меньшей степени — *Clostridiaceae*, положительная корреляция этого разнообразия отмечена с уровнями представителей семейства *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*. Относительная численность представителей семейства *Lachnospiraceae* увеличивалась при введении в рацион ребенка ржаного хлеба, а также мяса и продуктов, содержащих казеин (сыр). Авторы цитируемого исследования отметили, что более продолжительный период исключительно грудного вскармливания был более значимым фактором для нарастания микробного разнообразия в 9 мес, чем время введения прикорма [49]. Установлено, что наличие в питании ребенка мяса, сыра и ржаного хлеба имеет сильную корреляцию с альфа-разнообразием микробиоты у детей как на искусственном, так и на грудном вскармливании [45]. В то же время у детей, продолжающих получать в 9 мес грудное молоко, наиболее сильная корреляция альфа-разнообразия микробиоты отмечена с получением овсяной каши [45]. В другом (более раннем) лонгитюдном исследовании изучали изменения кишечной микробиоты младенца в течение трех периодов: период исключительно грудного вскармливания, отлучения от груди с постепенным переходом на вскармливание смесью, после полного прекращения дотации грудного молока [46]. В этом исследовании между первыми двумя периодами существенной разницы в структуре микробиоты не установлено, в ней были идентифицированы *Escherichia coli*, *Ruminococcus* sp. и *Bifidobacterium* sp.; на третьем этапе состав микробиоты был оценен как более однородный, чем в первые два периода [46]. Прекращение лактотрофного питания (грудного или искусственного вскармливания) и введение прикорма сопровождается повышением количества видов микро-

организмов, относящихся к семействам *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*, и уменьшением количества *Bifidobacterium*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcaceae*, *Lactobacillaceae*, *Veillonellaceae*, *Clostridiaceae* [45].

Экспериментальные исследования на мышах позволили выявить важные в эволюционном аспекте закономерности формирования микробиоты, определяющие динамику перестройки местного и общего иммунитета после завершения этапа лактотрофного питания. Так, установлено, что снижение уровня эпидермального фактора роста в молоке в конце периода лактации у мышей сопровождается повышением проницаемости кишечника у их детенышей и активацией микробного воздействия на антигенпредставляющие клетки слизистой [50], после чего дендритные клетки CD103 индуцируют активацию Т-клеток иммунной системы кишечника. Пищевые антигены, симбионтные микроорганизмы и их метаболиты на этом этапе онтогенеза способствуют пролиферации ядерных рецепторов гамма Трег-клеток [51], что индуцирует развитие толерантности к разнообразным антигенам. Экспериментальные исследования показали, что иммунная система переживает своеобразный импринтинг по отношению к микробиоте и пищевым антигенам [51]. Изменение кишечной микробиоты на фоне разнообразного питания индуцирует адекватный иммунный ответ, обозначаемый как «реакция отлучения» [51]. Если эта реакция у животных подавлялась, формировался «патологический иммунный импринтинг» — нарушение онтогенеза иммунитета с развитием повышенного отсроченного риска колита, аллергии и онкологических заболеваний [51]. Установлено, что иммунная «реакция отлучения» имеет временные ограничения [52]. В этом экспериментальном исследовании у мышей, не имевших пула CD4 Т-клеток, были идентифицированы сигнальные пути между врожденными лимфоидными клетками и эпителиальными клетками кишечника, индуцируемые IL-23 и IL-22. В то же время у иммунокомпетентных мышей эти сигнальные пути индуцировались микробной колонизацией при отъеме детенышей, и по мере развития CD4 Т-клеточного иммунитета в ответ на нагрузку микробными антигенами эти связи угасали. По мнению авторов, продолжающаяся продукция IL-22 при отсутствии деятельности CD4 Т-клеток снижает экспрессию переносчиков липидов в тонкой кишке, что нарушает липидный обмен макроорганизма [52].

Микробиота ребенка в течение периода введения прикорма нестабильна; пока продолжается грудное вскармливание, в ней сохраняются бифидобактерии и лактобациллы; к концу первого года жизни увеличивается роль анаэробов, относительная стабилизация количественного и качественного состава микробиоты отмечается к трехлетнему возрасту [46]. Тем не менее, в составе микробиоты детей имеют место значительные различия (в том числе по этническому признаку), которые способны потенциально влиять на предрасположенность к различной патологии, в том числе аутоиммунной [53]. По данным некоторых исследований, низкое микробное разнообразие в микробиоте ребенка может быть связано с повышенным риском развития у взрослых хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта и метаболических нарушений, таких как болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника, ожирение, сахарный диабет 2-го типа [54]. Снижение разнообразия состава кишечной микробиоты у младенцев в периоде до введения прикорма (в возрасте до 4 мес) было связано с повышенным риском аллергических заболеваний [55, 56]. У детей в возрасте от 18 до 24 мес низкое микробное разнообразие расценивалось как фактор риска сахарного диабета 1-го типа [57].

Исследования подтверждают глобальную значимость фактора времени — «окна возможностей» — для формирования механизмов толерантности. Так, установлено, что введение глютеносодержащих продуктов прикорма с 4–6-месячного возраста при сохраняющемся грудном вскармливании достоверно снижает риск манифестации целиакии у детей (в сравнении с детьми, получившими эти продукты после 6 мес) — то есть в 6 мес «окно толерантности» как бы закрывается [58, 59]. Таким образом, «реакция отлучения» на данном этапе онтогенеза — второе «окно возможностей» для модуляции иммунных реакций, в том числе отсроченных по времени [60]. Поскольку исследование этого феномена носит пока преимущественно экспериментальный характер, сроки «окна» диверсификационной колонизации у младенцев точно не определены, предположительно, это возраст от 6 до 24 мес, но данные сроки требуют уточнения с помощью исследований у примата и человека [42].

ПРОДУКТЫ ПРИКОРМА НА ЗЕРНОВОЙ ОСНОВЕ: ВОЗМОЖНОСТИ МОДУЛИРОВАНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

В задачи настоящего обзора не входит анализ связей особенностей развития микробиоты со сроками введения прикорма, поскольку подавляющее большинство детей получают его в сроки от 4 до 6 мес [47]. Согласно рекомендациям по питанию детей первого года жизни, один из продуктов первого выбора — это зерновой прикорм (каша промышленного производства) [47, 61]. Выбор в пользу каш промышленного производства обусловлен в первую очередь их безопасностью, так как сырье и весь процесс их изготовления строго контролируются [62]. Каша содержит сложные углеводы и клетчатку, необходимые для активной деятельности пищеварительного тракта, а также обогащаются многими витаминами и минералами, в том числе железом и кальцием [63–65].

Наличие в составе каш пищевых волокон и сложных углеводов обеспечивает постепенное становление у младенца кишечной микробиоты «взрослого» типа за счет стимуляции роста бактериоидов [66, 67]. В исследовании *in vitro* установлено, что диализированные добавки пшеницы, сорго, риса и овса достоверно изменяют состав кишечной микробиоты: увеличивается относительное содержание семейств бактерий, связанных с деградацией клетчатки, — *Bacteroidaceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Lactobacillaceae*, *Prevotellaceae*, *Ruminococcaceae* и *Veillonellaceae*; в то время как количество *Enterobacteriaceae* снижается [68]. Кроме того, указывается, что овсяная каша богата пищевыми волокнами — бета-глюканами, которые служат пищей для кишечных симбионтов [45].

В отечественных рекомендациях по введению прикорма указывается на целесообразность введения злакового прикорма с каш, наиболее нейтральных в плане риска развития аллергической реактивности — не только безмолочных, но и безглютеновых [47, 61]. В то же время, по данным цитируемых выше исследований [58, 59], раннее введение глютена снижает риск манифестации целиакии. Однако в другом исследовании, напротив, введение глютена в возрасте 16–24 нед по сравнению с плацебо не снижало частоту развития целиакии у детей группы риска [69]. Одновременно обсуждается целесообразность интервала введения глютеносодержащих каш от 5 до 6 мес [70] или даже от 4 до 12 мес [71], причем оптимальное количество введения глютеносодержащих злаков не установлено, поэтому рекомендуется избегать потребления больших количеств глютеносодержащих каш [71]. Разноречивость рекомендаций, очевидно, является основанием для дальнейшего изучения проблемы.

Традиционно в детском питании используются каши из обработанного (очищенного) зерна. В последние годы установлено, что каши с использованием цельного зерна, более богатые пищевыми волокнами и содержащие элементы зародыша зерен, при условии тщательного контроля в отношении их химической безопасности могут быть использованы не только в питании взрослых и детей старших возрастов, но и в питании младенцев [72, 73]. В рандомизированном исследовании контролировался состав кишечной микробиоты у младенцев 4–7 мес, получавших обычную детскую кашу из рафинированной гидролизованной муки или кашу с 50% содержанием цельнозерновой основы и сниженным содержанием сахара [73]. Установлено, что в микробиоте детей, получавших цельнозерновую кашу, достоверно увеличивалось количество *Lachnoclostridium* и *Bacteroides*, в то же время количество *Proteobacteria* и *Escherichia* значимо снижалось. По нашему мнению, этот эффект в перспективе может оказать благоприятное влияние на формирование местного и общего иммунитета.

Исследования изменений характеристик микробиоты у детей на фоне введения традиционной детской каши (из рафинированной муки) единичны [73]. Тем не менее, заслуживают внимания исследования с использованием культивирования представителей микробиоты здорового ребенка и анализа микробных метаболитов в средах с добавлением различных питательных субстратов [74]. Так, проводилось культивирование микробиоты младенцев 7-месячного возраста, получавших грудное вскармливание и прикорм (кукурузная каша, овощи, фрукты), в присутствии экстракта кукурузной муки при различном pH среды; сдвиг в щелочную сторону способствовал росту условно-патогенных микроорганизмов (бактероидов и клостридий) при снижении уровня бифидобактерий [75]. Возможно, такие исследования послужат основой для оценки потенциала управления кишечной микробиотой ребенка при введении в его рацион каш (молочных или безмолочных), содержащих не только злаки, но и фруктово-ягодные добавки. Такие каши отечественного производства пользуются популярностью, поскольку обладают хорошими вкусовыми (органолептическими) качествами и создают возможность знакомства ребенка с вкусом фруктов и ягод до введения в рацион соков и фруктовых пюре. Каши рекомендуется использовать у детей начиная с 6-месячного возраста при отсутствии проявлений аллергии. Сухие инстантные детские каши промышленного выпуска возможно использовать у детей с 4-месячного возраста, начиная введение зернового прикорма с безглютеновых, безмолочных, однокомпонентных вариантов. В дальнейшем — расширять рацион за счет включения в питание других видов зерновых продуктов промышленного выпуска. В составе каш имеются компоненты, создающие условия для формирования соответствующей возрасту кишечной микробиоты, — пребиотики, витамины, минералы (включая цинк, железо и йод). При отсутствии проявлений аллергии и/или лактазной недостаточности, для детей старше 6 месяцев возможно использование детских питьевых молочных кашек, обогащенных пребиотиками, например, «ФрутоНяня».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования динамики становления кишечной микробиоты ребенка на первом году жизни и постнатальных этапов созревания иммунной системы свидетельствуют о тесной взаимосвязи этих процессов и значимой модулирующей роли особенностей вскармливания. Первое «окно возможностей» управления иммуногенезом и формированием микробиоты — это первые 6 мес жизни (или первые 500 дней онтогенеза) ребенка; на этом этапе

исключительно грудное вскармливание обеспечивает оптимальное синхронное созревание защитных систем организма. Второе «окно возможностей» — это период введения прикорма. Эволюционно сформировавшиеся механизмы адаптации на этапе от 6 до 24 мес жизни (вторые 500 дней онтогенеза) ребенка модулируются изменением характера питания, которое обеспечивает биологически целесообразную трансформацию микробиоты и иммунных реакций. Своевременное введение прикорма, в том числе злакового, является необходимым триггерным фактором «запуска» динамического видоизменения кишечной микробиоты и постепенного перехода на ее взрослый тип, а также синхронной вариабельности параметров иммунной системы. Таким образом, обе половины периода «1000 дней программирования здоровья человека» критически важны и, по-видимому, во многом определяются именно формированием «правильной» кишечной микробиоты, обеспечивая не только успешное созревание, но и здоровое функционирование иммунной системы, что в дальнейшем является залогом здорового долголетия.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний «Пьер Фабр», Genzyme Europe B. V., ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С.А.» / «Квинтайлс ГезмБХ» (Австрия).

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

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

DISCLOSURE OF INTEREST

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

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B. V., Astra Zeneca PLC, Gilead / PRA “Pharmaceutical Research Associates CIS”, Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / “PPD Development (Smolensk)” LLC, “Stallerzhen S.A.” / “Quintiles GMBH” (Austria).

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

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

ORCID

И.А. Беляева

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

Л.С. Намазова-Баранова

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

Е.П. Бомбардинова

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

Р.А. Шукенбаева

<https://orcid.org/0000-0001-6395-028X>

Т.В. Турти

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Milani C, Duranti S, Bottacini F, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017;81(4):e00036-17. doi: <https://doi.org/10.1128/MMBR.00036-17>
2. Sommer F, Backhed F. The gut microbiota — masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11(4):227–238. doi: <https://doi.org/10.1038/nrmicro2974>
3. Turroni F, Milani C, Duranti S, et al. The infant gut microbiome as a microbial organ influencing host well-being. *Ital J Pediatr.* 2020;46(1):16. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-020-0781-0>
4. DeGruttola AK, Low D, Mizoguchi A, et al. Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(5):1137–1150. doi: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000750>
5. Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension.* 2015;65(6):1331–1340. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315>
6. Battson ML, Lee DM, Jarrell DK, et al. Suppression of gut dysbiosis reverses Western diet-induced vascular dysfunction. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2018;314(5):E468–E477. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00187.2017>
7. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the Immune System in Humans from Infancy to Old Age. *Proc Biol Sci.* 2015;282(1821):20143085. doi: <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.3085>
8. Ratsika A, Codagnone MC, O'Mahony S, et al. Priming for Life: Early Life Nutrition and the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Nutrients.* 2021;13(2):423. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13020423>
9. Chu DM, Antony KM, Ma J, et al. The early infant gut microbiome varies in association with a maternal high-fat diet. *Genome Med.* 2016;8(1):77. doi: <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0330-z>
10. García-Mantrana I, Selma-Royo M, González S, et al. Distinct maternal microbiota clusters are associated with diet during pregnancy: Impact on neonatal microbiota and infant growth during the first 18 months of life. *Gut Microbes.* 2020;11(4):962–978. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1730294>
11. Collado M, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during early infancy: A prospective follow-up study initiated in early pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(5):1023–1030. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29877>
12. Romero R, Hassan SS, Gajer P, et al. The Composition and Stability of the Vaginal Microbiota of Normal Pregnant Women Is Different from That of Non-Pregnant Women. *Microbiome.* 2014;2(1):4. doi: <https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-4>
13. Romero R, Hassan SS, Gajer P, et al. The Vaginal Microbiota of Pregnant Women Who Subsequently Have Spontaneous Preterm Labor and Delivery and Those with a Normal Delivery at Term. *Microbiome.* 2014;2:18. doi: <https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-18>
14. Dierikx TH, Visser DH, Benninga MA, et al. The Influence of Prenatal and Intrapartum Antibiotics on Intestinal Microbiota Colonisation in Infants: A Systematic Review. *J Infect.* 2020;81(2):190–204. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.002>
15. Mazzola G, Murphy K, Ross RP, et al. Early Gut Microbiota Perturbations Following Intrapartum Antibiotic Prophylaxis to Prevent Group B Streptococcal Disease. *PLoS ONE.* 2016;11(6):e0157527. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157527>
16. Seedat F, Stinton C, Patterson J, et al. Adverse Events in Women and Children Who Have Received Intrapartum Antibiotic Prophylaxis Treatment: A Systematic Review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):247. doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-017-1432-3>
17. Stencil-Gabriel K, Gabriel I, Wiczkowski A, et al. Prenatal priming of cord blood T lymphocytes by microbiota in the maternal vagina. *Am J Reprod Immunol.* 2009;61(3):246–252. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2009.00687.x>
18. De Agüero MG, Ganai-Vonarburg SC, Fuhrer T, et al. The Maternal Microbiota Drives Early Postnatal Innate Immune Development. *Science.* 2016;351(6279):1296–1302. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aad2571>
19. Bailey MT, Lubach GR, Coe CL. Prenatal Stress Alters Bacterial Colonization of the Gut in Infant Monkeys. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38(4):414–421. doi: <https://doi.org/10.1097/00005176-200404000-00009>
20. Mold JE, Michaëlsson J, Burt TD, et al. Maternal Alloantigens Promote the Development of Tolerogenic Fetal Regulatory T Cells in Utero. *Science.* 2008;322(5907):1562–1565. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1164511>
21. Marchant A, Appay V, Van Der Sande M, et al. Mature CD8(+) T Lymphocyte Response to Viral Infection during Fetal Life. *J Clin Invest.* 2003;111(11):1747–1755. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI200317470>
22. Perez-Munoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, et al. A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome.* 2017;5(1):48. doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0268-4>
23. Lauder AP, Roche AM, Sherrill-Mix S, et al. Comparison of placenta samples with contamination controls does not provide evidence for a distinct placenta microbiota. *Microbiome.* 2016;4(1):29. doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0172-3>
24. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, et al. Development of the Human Infant Intestinal Microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5(7):e177. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050177>
25. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, et al. Partial Restoration of the Microbiota of Cesarean-Born Infants via Vaginal Microbial Transfer. *Nat Med.* 2016;22(3):250–253. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.4039>
26. Fettweis JM, Serrano MG, Brooks JP, et al. The Vaginal Microbiome and Preterm Birth. *Nat Med.* 2019;25(6):1012–1021. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0450-2>
27. Calder PC, Krauss-Etschmann S, de Jong EC, et al. Early Nutrition and Immunity — Progress and Perspectives. *Br J Nutr.* 2006;96(4):774–790. doi: <https://doi.org/10.1079/BJN20061917>
28. McDavid A, Laniewski N, Grier A, et al. Aberrant Newborn T Cell and Microbiota Developmental Trajectories Predict Respiratory Compromise during Infancy. *iScience.* 2021;25(4):104007. doi: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104007>
29. Miyoshi J, Bobe AM, Miyoshi S, et al. Peripartum Antibiotics Promote Gut Dysbiosis, Loss of Immune Tolerance, and Inflammatory Bowel Disease in Genetically Prone Offspring. *Cell Rep.* 2017;20(2):491–504. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.06.060>
30. Sidener HM, Park B, Gao L. Effect of Antibiotic Administration during Infancy on Growth Curves through Young Adulthood in Rhesus Macaques (*Macaca Mulatta*). *Comp Med.* 2017;67(3):270–276.
31. Al Nabhani Z, Eberl G. Imprinting of the Immune System by the Microbiota Early in Life. *Mucosal Immunol.* 2020;13(2):183–189. doi: <https://doi.org/10.1038/s41385-020-0257-y>
32. Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, et al. Early Infancy Microbial and Metabolic Alterations Affect Risk of Childhood Asthma. *Sci Transl Med.* 2015;7(307):307ra152. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aab2271>
33. Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The Microbiome in Early Life: Implications for Health Outcomes. *Nat Med.* 2016;22(7):713–722. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.4142>
34. Lokossou GAG, Kouakanou L, Schumacher A, Zenclussen AC. Human Breast Milk: From Food to Active Immune Response With Disease Protection in Infants and Mothers. *Front Immunol.* 2022;13:849012. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.849012>
35. Gopalakrishna KP, Hand TW. Influence of Maternal Milk on the Neonatal Intestinal Microbiome. *Nutrients.* 2020;12(3):823. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12030823>
36. Molès JP, Tuailon E, Kankasa C, et al. Breastmilk Cell Trafficking Induces Microchimerism-Mediated Immune System Maturation in the Infant. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(2):133–143. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.12841>
37. Murphy K, Curley D, O'Callaghan TF, et al. The Composition of Human Milk and Infant Faecal Microbiota Over the First Three Months of Life: A Pilot Study. *Sci Rep.* 2017;7:40597. doi: <https://doi.org/10.1038/srep40597>
38. Pärnänen K, Karkman A, Hultman J, et al. Maternal Gut and Breast Milk Microbiota Affect Infant Gut Antibiotic Resistome and Mobile Genetic Elements. *Nat Commun.* 2018;9(1):3891. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06393-w>

39. Laouar A. Maternal Leukocytes and Infant Immune Programming during Breastfeeding. *Trends Immunol.* 2020;41(3):225–239. doi: <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.01.005>
40. Koch S, Hufnagel M, Theilacker C, Huebner J. Enterococcal Infections: Host Response, Therapeutic, and Prophylactic Possibilities. *Vaccine.* 2004;22(7):822–830. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2003.11.027>
41. Torow N, Dittrich-Breiholz O, Hornef MW. Transcriptional Profiling of Intestinal CD4⁺ T Cells in the Neonatal and Adult Mice. *Genom Data.* 2015;5:371–374. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gdata.2015.07.009>
42. Dettmer AM, Allen JM, Jaggars RM, Bailey MT. A Descriptive Analysis of Gut Microbiota Composition in Differentially-Reared Infant Rhesus Monkeys (Macaca Mulatta) across the First Six Months of Life. *Am J Primatol.* 2019;81(10-11):e22969. doi: <https://doi.org/10.1002/ajp.22969>
43. Ardeshir A, Narayan NR, Méndez-Lagares G, et al. Breast-Fed and Bottle-Fed Infant Rhesus Macaques Develop Distinct Gut Microbiotas and Immune Systems. *Sci Transl Med.* 2014;6(252):252ra120. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008791>
44. Narayan NR, Méndez-Lagares G, Ardeshir A, et al. Persistent Effects of Early Infant Diet and Associated Microbiota on the Juvenile Immune System. *Gut Microbes.* 2015;6(4):284–289. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1067743>
45. Laursen MF, Bahl MI, Michaelsen KF, Licht TR. First Foods and Gut Microbes. *Front Microbiol.* 2017;8:356. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00356>
46. Magne F, Hachelaf W, Suau A, et al. A Longitudinal Study of Infant Faecal Microbiota during Weaning. *FEMS Microbiol Ecol.* 2006;58(3):563–571. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2006.00182.x>
47. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации. — М.: НИИЦ здоровья детей; 2019. — 112 с. [Programma optimizatsii vskarmivaniya detei pervogo goda zhizni v Rossiiskoi Federatsii: Guidelines. Moscow: National Medical Research Center for Children's Health; 2019. 112 p. (In Russ).]
48. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, et al. Succession of Microbial Consortia in the Developing Infant Gut Microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(Suppl 1):4578–4585. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1000081107>
49. Laursen MF, Andersen LBB, Michaelsen KF, et al. Infant gut microbiota development is driven by transition to family foods independent of maternal obesity. *mSphere.* 2016;1(1):e00069-15. doi: <https://doi.org/10.1128/mSphere.00069-15>
50. Knoop KA, Gustafsson JK, McDonald KG, et al. Microbial Antigen Encounter during a Prewaning Interval Is Critical for Tolerance to Gut Bacteria. *Sci Immunol.* 2017;2(18):eaao1314. doi: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aao1314>
51. Al Nabhani Z, Dulauroy S, Marques R, et al. A Weaning Reaction to Microbiota Is Required for Resistance to Immunopathologies in the Adult. *Immunity.* 2019;50(5):1276–1288.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.02.014>
52. Mao K, Baptista AP, Tamoutounour S, et al. Innate and Adaptive Lymphocytes Sequentially Shape the Gut Microbiota and Lipid Metabolism. *Nature.* 2018;554(7691):255–259. doi: <https://doi.org/10.1038/nature25437>
53. Vatanen T, Kostic AD, d'Hennezel E, et al. Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans. *Cell.* 2016;165(4):842–853. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.04.007>
54. Mosca A, Leclerc M, Hugot JP. Gut microbiota diversity and human diseases: should we reintroduce key predators in our ecosystem? *Front Microbiol.* 2016;7:455. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00455>
55. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):434–440. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.10.025>
56. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(6):842–850. doi: <https://doi.org/10.1111/cea.12253>
57. Kostic AD, Gevers D, Siljander H, et al. The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. *Cell Host Microbe.* 2015;17(2):260–273. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.01.001>
58. Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, et al. Epidemic of Coeliac Disease in Swedish Children. *Acta Paediatr.* 2000;89(2):165–171. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2000.tb01210.x>
59. Ivarsson A, Myléus A, Norström F, et al. Prevalence of Childhood Celiac Disease and Changes in Infant Feeding. *Pediatrics.* 2013;131(3):e687–e694. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1015>
60. Chassin C, Kocur M, Pott J, et al. MiR-146a Mediates Protective Innate Immune Tolerance in the Neonate Intestine. *Cell Host Microbe.* 2010;8(4):358–368. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2010.09.005>
61. Сорвачева Т.Н. «Первый выбор» должен быть правильным! // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. — 2015. — № 4-5. — С. 38–41. [Sorvacheva T.N. "Perviy vybor" dolzhen byt' pravil'nym! Effektivnaya farmakoterapiya. Peditriya. 2015;(4-5):38–41. (In Russ).]
62. Codex Alimentarius. Standard for Processed Cereal-Based Foods for Infants and Young Children. CODEX STAN 74-1981. Available online: <https://www.isdi.org/wp-content/uploads/2020/04/CXS-74-1981.pdf>. Accessed on November 30, 2023.
63. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, et al. Complementary feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(1):99–110. doi: <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000304464.60788.bd>
64. Grimes CA, Szymlek-Gay EA, Campbell KJ, Nicklas TA. Food sources of total energy and nutrients among US infants and toddlers: National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2012. *Nutrients.* 2015;7(8):6797–6836. doi: <https://doi.org/10.3390/nu7085310>
65. Finn K, Callen C, Bhatia J, et al. Importance of dietary sources of iron in infants and toddlers: Lessons from the FITS study. *Nutrients.* 2017;9(7):733. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9070733>
66. Fardet A. New hypotheses for the health-protective mechanisms of whole-grain cereals: What is beyond fiber? *Nutr Res Rev.* 2010;23(1):65–134. doi: <https://doi.org/10.1017/S0954422410000041>
67. Fallani M, Amarri S, Uusjarvi A, et al. Determinants of the human infant intestinal microbiota after the introduction of first complementary foods in infant samples from five European centres. *Microbiology.* 2011;157(Pt 5):1385–1392. doi: <https://doi.org/10.1099/mic.0.042143-0>
68. Gamage HK, Tetu SG, Chong RW, et al. Cereal products derived from wheat, sorghum, rice and oats alter the infant gut microbiota in vitro. *Sci Rep.* 2017;7(1):14312. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14707-z>
69. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med.* 2014;371(14):1304–1315. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404172>
70. Dalmau Serra J, Moreno Villares J. Alimentación complementaria: Puesta al día. *Pediatr Integral.* 2017;21(1):47.e1–47.e4.
71. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, et al. Complementary feeding: A position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):119–132. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001454>
72. Klerks M, Bernal MJ, Roman S, et al. Infant Cereals: Current Status, Challenges, and Future Opportunities for Whole Grains. *Nutrients.* 2019;11(2):473. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11020473>
73. Plaza-Diaz J, Bernal MJ, Schutte S, et al. Effects of Whole-Grain and Sugar Content in Infant Cereals on Gut Microbiota at Weaning: A Randomized Trial. *Nutrients.* 2021;13(5):1496. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13051496>
74. Pham VT, Greppi A, Chassard C, et al. Stepwise establishment of functional microbial groups in the infant gut between 6 months and 2 years: A prospective cohort study. *Front Nutr.* 2022;9:948131. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.948131>
75. Rachmühl C, Lacroix C, Giorgetti A, et al. Validation of a batch cultivation protocol for fecal microbiota of Kenyan infants. *BMC Microbiol.* 2023;23(1):174. doi: <https://doi.org/10.1186/s12866-023-02915-9>

К.Е. Эфендиева^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Ю.Г. Левина^{1, 2}, В.Г. Калугина^{1, 2}, А.А. Алексеева¹, Е.А. Вишнева^{1, 2}, К.С. Волков¹

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Роль ингибиторов кальциневрина в лечении атопического дерматита у детей

Контактная информация:

Эфендиева Камилла Евгеньевна, кандидат медицинских наук, заместитель руководителя по международным связям и образовательной деятельности, ведущий научный сотрудник, врач аллерголог-иммунолог 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, тел.: +7 (499) 137-01-97, e-mail: kamillaef@inbox.ru

Статья поступила: 25.10.2023, принята к печати: 18.12.2023

Атопический дерматит (АтД) является широко распространенным хроническим воспалительным заболеванием кожи, оказывающим серьезное влияние на различные аспекты жизни пациента. В данной обзорной статье представлен современный взгляд на патофизиологию АтД, его взаимосвязь с другими сопутствующими заболеваниями, а также обсуждены практические аспекты применения наружной противовоспалительной терапии. Проведенный анализ клинических исследований демонстрирует важную роль ингибиторов кальциневрина в эффективном лечении АтД у детей, начиная с первых его проявлений в раннем возрасте.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, ингибиторы кальциневрина, пимекролимус

Для цитирования: Эфендиева К.Е., Намазова-Баранова Л.С., Левина Ю.Г., Калугина В.Г., Алексеева А.А., Вишнева Е.А., Волков К.С. Роль ингибиторов кальциневрина в лечении атопического дерматита у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(6):513–520. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2666>

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, часто встречающееся в семьях с атопическими болезнями [1, 2].

АтД — одно из наиболее распространенных заболеваний кожи — оказывает существенное психосоциальное воздействие на пациентов и их близких, а также вносит основной вклад в глобальное бремя кожных заболеваний [3].

Результаты многочисленных эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах мира,

весьма противоречивы: в одних демонстрируется тенденция к росту распространенности АтД в XXI в. [4–6], в то же время в ряде других исследований такой закономерности обнаружено не было [7, 8].

Распространенность АтД имеет возрастные и географические различия. Так, среди детей 6–7 лет показатель колеблется от 0,9% в Индии до 22,5% в Эквадоре, при этом отмечается тенденция к росту распространенности АтД в Азии и Латинской Америке. В возрастной группе 13–14 лет распространенность АтД варьирует от 0,2% в Китае до 24,6% в Колумбии [9–11]. Распространенность АтД среди детей в Европе и США составляет примерно 20%, а среди взрослых она колеблется от 7 до 14% [12–14].

Kamilla E. Efendieva^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Juliya G. Levina^{1, 2}, Vera G. Kalugina^{1, 2}, Anna A. Alekseeva¹, Elena A. Vishneva^{1, 2}, Konstantin S. Volkov¹

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Role of Calcineurin Inhibitors in the Management of Atopic Dermatitis in Children

Atopic dermatitis (AD) is a widespread chronic inflammatory skin disease that has a significant impact on various aspects of patient's life. This review presents modern view on AD pathophysiology, its correlation with other concomitant diseases, and covers practical aspects of external anti-inflammatory therapy implementation. The analysis of clinical studies has shown the significant role of calcineurin inhibitors in the effective treatment of AD in children from its first manifestations at early age.

Keywords: atopic dermatitis, children, calcineurin inhibitor, pimecrolimus

For citation: Efendieva Kamilla E., Namazova-Baranova Leyla S., Levina Juliya G., Kalugina Vera G., Alekseeva Anna A., Vishneva Elena A., Volkov Konstantin S. Role of Calcineurin Inhibitors in the Management of Atopic Dermatitis in Children. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(6):513–520. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2666>

В систематическом обзоре, опубликованном в 2020 г. S. Vylund и соавт., проанализированы эпидемиологические исследования по распространенности АТД у детей и взрослых разных стран и континентов (более 7 тыс. статей с 1958 по 2018 г.) и показано, что распространенность симптомов АТД у детей колебалась от 1,7 до 32,8%, у взрослых — от 1,2 до 9,7%, а распространенность самой болезни (на основании диагноза АТД, установленного врачами) составила 22,6% у детей (9,6% новых случаев) и 17,1% у взрослых [4]. В Российской Федерации, согласно данным Федерального статистического наблюдения, в 2022 г. распространенность АТД составила 384,7 случая на 100 тыс. всего населения, а заболеваемость (диагноз установлен впервые в жизни) — 157,1 случая на 100 тыс. всего населения. При этом распространенность АТД среди детей в возрасте от 0 до 14 лет в 2022 г. составила 1436,3 случая на 100 тыс. детского населения, заболеваемость — 654,3 случая на 100 тыс. детского населения, а в возрасте от 15 до 17 лет распространенность АТД — 1052,1 случая на 100 тыс. соответствующего населения, заболеваемость — 347,8 случая на 100 тыс. соответствующего населения [15]. Данные официальной статистики в России не коррелируют с мировыми показателями. Однако по результатам стандартизированного эпидемиологического исследования ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood — Международное исследование астмы и аллергии у детей), распространенность симптомов АТД в различных регионах Российской Федерации составила от 6,2 до 15,5%, [16, 17]. При проведении эпидемиологических исследований используются различные дизайны, диагностические критерии (например, данные анкетирования, а не установленный врачом диагноз), отсутствует стандартизация диагностики АТД, что затрудняет получение, обобщение и сравнение данных по истинной распространенности болезни.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Дебаты вокруг патофизиологии АТД продолжаются. Однако в настоящее время считается, что ключевыми факторами в основе патогенеза АТД являются дисфункция эпидермального барьера и нарушение регуляции иммунной системы на фоне генетической предрасположенности и воздействия окружающей среды [18, 19].

Роль генетической предрасположенности была выявлена достаточно давно при обнаружении более высокой распространенности АТД у детей, чьи родители имели в анамнезе atopические заболевания, и подтверждается современными данными [20, 21]. Проведенные генетические исследования показали, что АТД развивается у 82% детей, если оба родителя страдают аллергией, преимущественно на первом году жизни ребенка; у 59% — если только один из родителей имеет АТД, а другой имеет аллергическую патологию дыхательных путей, у 56% — если только один родитель страдает аллергией, у 42% — если родственники первой линии имеют симптомы АТД [22].

Еще одним важным компонентом патогенеза болезни является нарушение барьерной функции кожи у пациентов с АТД, обусловленное изменениями в белке филаггине. Филаггин — основной белок, участвующий в дифференцировке клеток эпидермиса и осуществлении его барьерной функции. При распаде филаггина в роговом слое эпидермиса образуются аминокислоты (компоненты натурального увлажняющего фактора), препятствующие трансэпидермальной потере воды. Вследствие мутаций с потерей функции гена филаггина (*FLG*) (null-мутации) нарушается синтез этого эпидермального белка, что при-

водит к дефекту барьерной функции кожи и увеличивает риск развития АТД [23]. Примерно 10% лиц европейского происхождения являются носителями единственной мутации гена *FLG* и имеют повышенный риск развития АТД [23], при этом примерно 30% пациентов с АТД являются носителями мутации гена *FLG* [24], в то время как более чем у 50% носителей мутации гена *FLG* АТД не развивается, что демонстрирует достаточно сложную природу заболевания [23].

Кроме того, мутации в генах, кодирующих синтез других эпидермальных белков, таких как лорикрин, инволюкрин и небольшие богатые пролином белки, также способствуют развитию АТД [25, 26]. В настоящее время более 39 геномных регионов демонстрируют надежную связь ($p \leq 0,001$) с развитием АТД [27].

Нарушение барьерной функции при АТД может приводить к повышенной трансэпидермальной потере воды, снижению гидратации, нарушению ламеллярной организации, снижению кислотности кожи и снижению экспрессии структурных белков, связанных с эпидермальной дифференцировкой, что, в свою очередь, способствует сухости кожи и появлению интенсивного зуда, которые характеризуют АТД [28–30].

Даже «непораженная» кожа при АТД не является здоровой, так как она характеризуется первичным (из-за мутаций гена *FLG*) и вторичным (Th2-воспаление) снижением синтеза филаггина, изменением структуры и состава липидов и высвобождением цитокинов из кератиноцитов [19, 31].

При АТД нарушение эпидермального барьера способствует повышенному проникновению антигенов, которые обнаруживаются эпидермальными клетками Лангерганса и дермальными дендритными клетками [19], что приводит к иммунной активации, характеризующейся высвобождением аларминов (интерлейкина (IL) 1, IL-25, IL-33 и тимического стромального лимфопоэтина (TSLP)), праймированием В- и Т-клеток и сдвигом в сторону иммунного ответа 2-го типа, в первую очередь с участием Th2- и Th22-клеток [18, 19, 32]. Продукция Th2-цитокинов приводит к синтезу В-клетками IgE-антител, которые фиксируются на поверхности эффекторных клеток (тучные клетки, эозинофилы и др.) с последующей их активацией при повторном контакте с антигеном [18, 31, 32]. Гистамин, выделившийся из эффекторных клеток, и IL-31 (Th2-цитокин) способствуют ощущению зуда. В ответ на нарушение эпидермального барьера кератиноциты вырабатывают TSLP и IL-33, которые взаимодействуют с сенсорными нейронами кожи, вызывая зуд [32]. Th2- и Th22-цитокины также подавляют экспрессию филаггина и других барьерных белков [33]. Эти изменения являются частью негативного цикла при АТД, при котором кожное воспаление и цикл «зуд – царапины» еще больше ухудшают нарушение эпидермального барьера [34].

Барьерная дисфункция характеризуется также снижением разнообразия микробиома кожи и частой колонизацией *S. aureus* [35]. Существует тесная связь между ухудшением тяжести заболевания и уменьшением разнообразия микробиома кожи [36]. *S. aureus* оказывает множественное влияние на патогенез АТД, включая активацию иммунной системы и нарушение кожного барьера. Терапевтические стратегии с микробиомом, особенно с комменсалами, подавляющими рост *S. aureus*, могут быть одним из возможных подходов к профилактике или лечению АТД, но их влияние на иммунную активацию или функцию эпидермального барьера остается неясным [37, 38].

Влияние факторов окружающей среды и образа жизни, которые включают в себя проживание в городской

среде и регионах с низким уровнем воздействия ультрафиолета и сухим климатом, «западную» диету, небольшой размер семьи, высокий уровень образования и частое применение антибиотиков во время беременности и в течение первого года жизни ребенка, на развитие АтД невелико [39].

Примерно у 80% пациентов с АтД проявления дебютируют в первые годы жизни [18], при этом у 60–70% пациентов наблюдается ремиссия к 7 годам и подростковому возрасту [40, 41], в то время как ранняя тяжелая форма АтД связана с длительным течением заболевания [19, 42]. Согласно систематическому обзору S. Bylund и соавт. [4], наибольшая заболеваемость АтД наблюдалась в младенчестве и раннем детстве. S.P. Nissen и соавт. [43] сообщили о самой высокой заболеваемости АтД в течение первых 18 мес жизни, что подчеркивает важную роль педиатра в назначении эффективного и безопасного лечения этой патологии у детей раннего возраста.

ВЗАИМОСВЯЗЬ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА С ДРУГИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В настоящее время АтД не рассматривается как самостоятельное заболевание, так как он связан с множеством сопутствующих болезней [44]. Наиболее очевидная связь обнаруживается между АтД и такими аллергическими болезнями, как пищевая аллергия, бронхиальная астма и аллергический ринит [1, 19, 45]. Пациенты с АтД в 80% случаев могут иметь сенсibilизацию к пищевым или ингаляционным аллергенам (пыльца, шерсть животных или клещи домашней пыли) [48], что обусловлено в том числе транскутанной сенсibilизацией [46]. Наличие сенсibilизации к пищевым аллергенам не всегда сопровождается клиническими симптомами аллергии. Только клинически значимая пищевая аллергия является показанием к назначению элиминационной диеты. Так, установлено, что только у 30% детей с более тяжелым течением АтД развивается пищевая аллергия [45, 47]. Механизм развития пищевой аллергии у пациентов с АтД является многофакторным и не до конца известен, но установлено, что более раннее начало и тяжелое течение АтД являются важными факторами риска развития множественной пищевой аллергии, что свидетельствует о необходимости создания эффективной стратегии профилактики развития и тяжелого течения АтД в раннем возрасте [48–50].

Проведенные ранее два пилотных рандомизированных клинических исследования [51–53] показали снижение относительного риска заболеваемости АтД на 32 и 50% у новорожденных с высоким риском развития АтД за счет ежедневного использования смягчающих средств с рождения, однако более поздние и более длительные исследования [54, 55] не подтвердили профилактического эффекта эмолентов в развитии АтД, что требует дальнейшего поиска наиболее эффективных способов профилактики развития АтД и сопутствующих атопических заболеваний.

Классическое течение «атопического марша», при котором у пациентов отмечается последовательное развитие симптомов от АтД до пищевой аллергии, аллергического ринита и в конечном итоге бронхиальной астмы, на протяжении последних лет подвергается сомнению. Установлено, что у некоторых пациентов с АтД бронхиальная обструкция развивается так же рано, как и поражение кожи, или даже предшествует ему, в связи с чем предлагается использовать термин «мультиморбидный атопический фенотип» [56]. В то же время риск развития респираторных симптомов аллергических болезней у пациентов, страдающих АтД, по разным данным, составляет 30–80%; 60% детей с АтД имеют риск развития

бронхиальной астмы, а 30–40% заболевают бронхиальной астмой [57, 58].

Несколько исследований возрастных когорт показали, что раннее начало и тяжелое течение АтД, а также атопия у родителей являются важными предикторами развития аллергического ринита и бронхиальной астмы в более позднем возрасте [59–61]. Возможно, своевременная диагностика и применение эффективных наружных средств при первых проявлениях АтД в раннем возрасте могут предотвратить развитие атопической мультиморбидности, особенно у пациентов из группы высокого риска по развитию аллергических болезней, однако необходимы дальнейшие исследования.

Помимо корреляции АтД с атопическими заболеваниями, в настоящее время имеются данные о его взаимосвязи с нейровегетативными и психическими состояниями (у детей и подростков с АтД в 1,5 раза повышен риск развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности, что, возможно, связано с нарушением сна и воздействием воспалительных цитокинов на центральную нервную систему) [62, 63]. Также отмечена связь АтД с аутоиммунными заболеваниями (ревматоидный артрит, дерматомиозит, склеродермия, герпетический дерматит, алопеция, витилиго, хроническая крапивница, целиакия, болезнь Крона), сердечно-сосудистыми (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда), онкологическими болезнями и сахарным диабетом 2-го типа [64–66].

АтД оказывает серьезное влияние на все аспекты жизни пациента [67, 68], зуд и расчесы являются наиболее тревожными симптомами заболевания, которые могут привести к бессоннице, психологическим расстройствам, социальной изоляции и общему плохому качеству жизни пациентов и их семей [69]. Среднетяжелое и тяжелое течение АтД связано с депрессиями, повышением тревожности, нарушением самооценки и суицидальными наклонностями [70], а социальные последствия сопоставимы с таковыми при псориазе, хронической обструктивной болезни легких, сахарном диабете и сердечно-сосудистых заболеваниях [71].

НАРУЖНАЯ ТЕРАПИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

Учитывая высокую распространенность, системный характер и хроническое течение АтД, а также его отрицательное влияние на качество жизни пациента и членов семьи, необходим мультидисциплинарный подход для своевременной диагностики и применения наиболее эффективных и безопасных средств с первых проявлений АтД, что позволит предотвратить не только тяжелое течение АтД, но и развитие сопутствующих заболеваний, а также снизит бремя АтД на общество в целом как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе.

Основными целями успешного лечения АтД являются восстановление функции эпидермального барьера, купирование хронического воспаления, уменьшение зуда и повышение качества жизни пациента / членов семьи [72].

Отечественные и международные руководства рекомендуют ступенчатый подход в лечении АтД, который зависит от степени тяжести заболевания и ответа на проводимую терапию [1, 73].

Центральную роль в лечении АтД независимо от степени тяжести играют увлажняющие и смягчающие средства (эмоленты), которые восстанавливают нарушенную барьерную функцию кожи, поддерживают водно-липидный баланс и удлиняют период ремиссии [74–76]. Распространенной ошибкой является недостаточное использование эмолентов. Так, для достижения клинического эффекта подростку

и взрослому человеку необходимо 250 г эолента в неделю [2], а согласно позиционному документу ETFAD/EADV по диагностике и лечению АТД у взрослых и детей [77], рекомендуемое количество эолента для взрослого человека — не менее 30 г в день, или 1 кг в месяц.

Однако при развитии обострения на островоспалительные элементы наиболее предпочтительным является применение топических противовоспалительных средств — глюкокортикоидов (ТГК) и ингибиторов кальциневрина.

ТГК обладают противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом и по-прежнему остаются первой линией терапии обострений АТД благодаря быстрому действию, низкой стоимости, а также многолетнему опыту применения и назначаются в зависимости от возраста пациента, тяжести обострения и локализации проявлений АТД. ТГК следует с осторожностью применять у детей ввиду более высокой степени абсорбции (наибольшее соотношение площади поверхности тела к массе тела) и возможности развития как местных (нарушение барьерной функции кожи, инфекции кожи, стрии, атрофия кожи, периоральный дерматит и др.), так и системных побочных эффектов (подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, нарушение роста), что ограничивает их применение, особенно на чувствительных участках [73, 78]. Потенциальные побочные эффекты способствуют снижению приверженности терапии. J. Krejci-Manwaring и соавт. показали, что только 32% пациентов следуют врачебным рекомендациям по применению ТГК [79], а плохая приверженность, обусловленная стероидофобией, может приводить к недостаточному контролю над заболеванием и увеличению расходов на здравоохранение [80–82].

С начала 2000-х гг. альтернативой ТГК являются топические ингибиторы кальциневрина, оказывающие противовоспалительное действие путем избирательного ингибирования кальциневрин-зависимой активации Т-клеток и снижения экспрессии провоспалительных цитокинов IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, фактора некроза опухоли альфа, интерферона гамма, а также уменьшения высвобождения из тучных клеток и нейтрофилов других медиаторов воспаления, участвующих в патогенезе АТД [83, 84]. В отличие от ТГК, их использование не приводит к нарушению барьерной функции эпидермиса и атрофии кожи [85, 86], и они рекомендуются для длительного применения при АТД, в том числе на чувствительных участках кожи (лицо, шея, область гениталий, кожные складки), имеющих более тонкий эпидермис [1, 73].

РОЛЬ ПИМЕКРОЛИМУСА В ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

Одним из топических ингибиторов кальциневрина является 1% крем пимекролимуса (производное макролактама аскомицина), зарегистрированный в Российской Федерации для лечения АТД легкой и средней степени тяжести у детей с 3 мес.

Эффективность 1% крема пимекролимуса в лечении АТД у детей раннего возраста тщательно оценивалась в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях [57, 87, 88].

Так, А. Карр и соавт. в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании показали, что применение 1% крема пимекролимуса два раза в день у детей в возрасте 3–23 мес ($n = 251$) эффективно снижало риск обострений по сравнению с плацебо: 67,6% против 30,4% пациентов не имели обострений в течение 6 мес и 56,9% против 28,3% — в течение 12 мес ($p < 0,001$). Важно отметить, что частота использования ТГК была значительно ниже в группе пимекролимуса: 63,7% про-

тив 34,8% пациентов не использовали ТГК в течение 12 мес исследования [89].

В 6-месячном открытом многоцентровом исследовании с участием 947 пациентов в возрасте 3 мес и старше с АТД всех степеней тяжести изучались эффективность и безопасность 1% крема пимекролимуса в реальной клинической практике. Наибольшая эффективность была продемонстрирована при локализации поражений на лице (61,9% на 1-й нед и 76,7% на 24-й нед), а также у пациентов с легкой или среднетяжелой степенью заболевания. 47% пациентов, завершивших исследование, не применяли ТГК в течении 6 мес [90].

Для сравнения долгосрочной эффективности и безопасности 1% крема пимекролимуса и ТГК в лечении легкого и среднетяжелого АТД у детей раннего возраста в реальных условиях было проведено 5-летнее многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование в параллельных группах — PЕTITE [88]. Всего 2418 детей в возрасте от 3 до 12 мес были рандомизированы для получения либо 1% крема пимекролимуса ($n = 1205$), либо ТГК слабой (класс I) и умеренной (класс II) активности ($n = 1213$) в режиме «по требованию». Начало контроля заболевания было сопоставимым между группами (более 50% пациентов достигли успеха уже к 3-й нед).

Через 1,5 года терапии в режиме «по требованию» более чем у 85% пациентов в обеих группах отмечалось почти полное исчезновение симптомов АТД, а после 5 лет более 85% (в группе пимекролимуса — 88,7%; ТГК — 92,3%) и 95% пациентов (в группе пимекролимуса — 96,6%; ТГК — 97,2%) достигли успеха в терапии АТД и в лечении его проявлений на лице соответственно.

Следует отметить, что в обеих группах профиль и частота нежелательных явлений были сопоставимы, не было выявлено нарушений гуморального или клеточного иммунитета. Важно подчеркнуть, что в группе пациентов, получавших пимекролимус, потребовалось значительно меньше стероидных дней, чем в группе, получавших ТГК (7 против 178), а также 36% пациентов в группе пимекролимуса не использовали ТГК в течение 5-летнего периода наблюдения.

Стероидсберегающий эффект пимекролимуса требует дальнейших исследований, однако точно известно, что использование ТГК вызывает истончение эпидермиса и атрофию кожи, тогда как пимекролимус может восстанавливать определенные компоненты эпидермального барьера [86, 91], что является дополнительным фактором, способствующим длительному и безопасному применению пимекролимуса по сравнению с ТГК у детей с АТД, в том числе на чувствительных участках кожи.

В 2-летнем исследовании с участием 76 детей в возрасте 3–23 мес К. Рарр и соавт. продемонстрировали долгосрочный контроль клинических проявлений АТД при длительном применении 1% крема пимекролимуса с момента появления первых симптомов АТД (среднее снижение показателя EASI от исходного уровня составило 68,7% через 3 мес и 70,8% через 24 мес) [92]. Принимая во внимание противовоспалительный механизм действия пимекролимуса и его способность восстанавливать эпидермальный барьер, все больше исследований направлено на выявление профилактических свойств длительного применения пимекролимуса в предотвращении «атопического марша» у пациентов с АТД. Пимекролимус индуцировал регулярное образование липидного слоя и вытягивание ламеллярных телец, участвующие на восстановление эпидермального барьера, что может способствовать предотвращению транскутанного проникновения аллергенов из окружающей среды

и таким образом развития последующего Т2-воспаления. Из-за данного благоприятного эффекта и того факта, что, в отличие от ТГК, пимекролимус не вызывает атрофии кожи, он может быть более подходящим для длительного лечения АтД [86]. Однако в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 1091 ребенка в возрасте 3–18 мес с АтД (54% из которых наблюдали в течение 3 лет, 32% — 4 лет и более) не было обнаружено существенных различий между группами, получавшими 1% крем пимекролимус ($n = 546$) и плацебо ($n = 545$), по проценту пациентов, у которых развились астма (10,7%), аллергический ринит (22,4%), пищевая аллергия (15,9%), аллергический конъюнктивит (14,1%), одно или несколько сопутствующих атопических заболеваний (37,0%) к концу исследования [57]. Аллергический ринит, пищевая аллергия и наличие одного или нескольких сопутствующих атопических заболеваний (не только астмы или аллергического конъюнктивита) развивались значительно чаще у пациентов с исходно более тяжелым течением АтД. Частота развития сопутствующих атопических заболеваний, полученная в данном исследовании [57], была ниже, чем в опубликованных ранее [93, 94], что, возможно, связано с преобладанием пациентов с легкой и средней степенью тяжести АтД. В то же время в исследовании была подтверждена эффективность раннего назначения 1% крема пимекролимуса в лечении АтД по сравнению с плацебо, а частота нежелательных явлений была сходной [57]. До настоящего времени нет однозначного мнения и достаточных доказательных данных относительно профилактического влияния топических средств в лечении АтД на последующее развитие других аллергических болезней, требуются дальнейшие лонгитудинальные исследования.

Способность пимекролимуса быстро купировать зуд при АтД была также продемонстрирована в метаанализе 42 рандомизированных контролируемых исследований по оценке противозудного эффекта топических препаратов при АтД (16 исследований с применением пимекролимуса, 6 — такролимуса, 6 — ТГК, 4 — местных антигистаминных препаратов). Риск возникновения зуда при использовании ингибиторов кальциневрина был ниже на 36% по сравнению с плацебо, ТГК — на 34%, местных антигистаминных препаратов — на 27% соответственно [95]. В 8-дневном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 174 детей в возрасте от 2 до 17 лет с легким и среднетяжелым течением АтД и зудом от умеренного до тяжелого оценивалось время от начала применения пимекролимуса до уменьшения зуда. Начиная с 3-го дня значительно больше пациентов ($p = 0,023$) в группе пимекролимуса по сравнению с группой контроля сообщили о полном исчезновении зуда. Пимекролимус уменьшал зуд в течение первых 48 ч у детей и подростков с легкой и умеренной формой АтД, и значительно большее число пациентов в группе пимекролимуса достигли полного исчезновения зуда по сравнению с группой контроля к концу 7-дневного периода лечения ($p = 0,008$) [96]. Противозудный эффект пимекролимуса также был показан в исследованиях реальной клинической практики с участием более 10 тыс. пациентов [90, 97].

Положительное влияние пимекролимуса на качество жизни родителей детей раннего возраста ($n = 196$, 2–23 мес) с АтД было установлено в рандомизированном контролируемом 4-недельном исследовании, в котором авторами отмечено улучшение следующих параметров, по оценке родителей, в группе пимекролимуса по сравнению с группой плацебо: психосоматическое благополучие (14,6% против 6,2%), влияние на социальную жизнь (6,7% против 2,3%),

уверенность в медицинском лечении (10,0% против 3,7%), эмоциональное преодоление трудностей (16,1% против 6,5%) и принятие болезни (19,6% против 7,0%) [98].

Очень важным при применении 1% крема пимекролимуса является высокая приверженность лечению, которая была показана в исследовании с участием 3200 пациентов с АтД (средний возраст $30,6 \pm 18,9$ года), из которых 58,4% не беспокоились по поводу применения его на чувствительных участках кожи (10,1% пациентов, применяющих ТГК), 92,5% имели хорошую переносимость (37,8% пациентов, применяющих ТГК), 67,3% отметили улучшение качества сна (38,9% пациентов, применяющих ТГК), 77,4% согласились, что у них улучшилось качество жизни (42,4% пациентов, применяющих ТГК) и 79,8% чувствовали оптимизм при приеме пимекролимуса против 24,2% пациентов, применяющих ТГК [99].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, имеющиеся результаты как рандомизированных клинических исследований, так и реальной клинической практики свидетельствуют об эффективном и безопасном применении 1% крема пимекролимуса с момента появления первых симптомов АтД, особенно на чувствительных участках кожи у детей раннего возраста. Для подтверждения профилактического эффекта пимекролимуса в развитии атопической мультиморбидности необходимы дальнейшие рандомизированные долгосрочные исследования.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

К.Е. Эфендиева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Bionorica, «Акрихин», «Эббот», «Виатрис», «Иммунотех».

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний «Пьер Фабр», Genzyme Europe B.V., ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Gilead/PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Bionorica, Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С.А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

Ю.Г. Левина — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний АО «Санофи Россия», «Виатрис», «Иммунотех».

В.Г. Калугина — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний «Виатрис», «Иммунотех».

А.А. Алексеева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний «Виатрис», ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», «Иммунотех».

Е.А. Вишнева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», АО «Санофи Россия», «Виатрис», «Эббот».

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Kamilla E. Efendieva — receiving research grants from pharmaceutical companies Bionorica, “Akrikhin”, “Abbott”, “Viatris”, “Immunotek”.

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B.V., Astra Zeneca PLC, Gilead / PRA “Pharmaceutical Research Associates CIS”, Bionorica,

Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / "PPD Development (Smolensk)" LLC, "Stallerzhen S.A." / "Quintiles GMBH" (Austria).

Juliya G. Levina — receiving research grants from pharmaceutical companies "Sanofi", "Viatris", "Immunotek".

Vera G. Kalugina — receiving research grants from pharmaceutical companies "Viatris", "Immunotek".

Anna A. Alekseeva — receiving research grants from pharmaceutical companies "Viatris", Astra Zeneca PLC, "Immunotek".

Elena A. Vishneva — receiving research grants from pharmaceutical companies Astra Zeneca PLC, "Sanofi", "Viatris", "Abbott".

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

ORCID

К.Е. Эфендиева

<https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

Л.С. Намазова-Баранова

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

Ю.Г. Левина

<https://orcid.org/0000-0002-2460-7718>

В.Г. Калугина

<https://orcid.org/0000-0002-3781-8661>

А.А. Алексеева

<https://orcid.org/0000-0001-5665-7835>

Е.А. Вишнева

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

К.С. Волков

<https://orcid.org/0000-0002-5844-5075>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Атопический дерматит у детей: клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов и косметологов; Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; Союз педиатров России.* — Минздрав России; 2021. — 81 с. [*Atopicheskii dermatit u detei: Clinical recommendations. Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists; Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; Union of Pediatricians of Russia. Ministry of Health of Russia; 2021. 81 p. (In Russ.)*]
2. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema — part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(11):1904–1926. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.18429>
3. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2020;396(10247):345–360. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31286-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31286-1)
4. Bylund S, Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson Å. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(12):adv00160. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3510>
5. Dogruel D, Bingol G, Altintas DU, et al. Prevalence of and risk factors for atopic dermatitis: a birth cohort study of infants in southeast Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2016;44(3):214–220. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2015.07.002>
6. Wartna JB, Moed H, van Alphen EI, et al. Atopic dermatitis, asthma and allergic rhinitis in general practice and the open population: a systematic review. *Scand J Prim Health Care.* 2016;34(2):143–150. doi: <https://doi.org/10.3109/02813432.2016.1160629>
7. Weber A, Herr C, Hendrowarsito L, et al. No further increase in the parent reported prevalence of allergies in Bavarian preschool children: Results from three cross-sectional studies. *Int J Hyg Environ Health.* 2016;219(4-5):343–348. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.02.001>
8. Montefort S, Ellul P, Montefort M, et al. Increasing prevalence of asthma, allergic rhinitis but not eczema in 5- to 8-yr-old Maltese children (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20(1):67–71. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2008.00746.x>
9. Napolitano M, Fabbrocini G, Martora F, et al. Children atopic dermatitis: Diagnosis, mimics, overlaps, and therapeutic implication. *Dermatol Ther.* 2022;35(12):e15901. doi: <https://doi.org/10.1111/dth.15901>
10. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, et al. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC phase three. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1251–1258.e23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.009>
11. Mallol J, Crane J, von Mutius E, et al. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) phase three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2013;41(2):73–85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2012.03.001>
12. Kleiner A, Flohr C, Weiland S, et al. International variation in prevalence of flexural eczema and atopic sensitization. Results from phase two of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC Phase Two). *Allergo J.* 2008;17(1):79–81.
13. Pesce G, Marcon A, Carosso A, et al. Adult eczema in Italy: prevalence and associations with environmental factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(6):1180–1187. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.12784>
14. Theodosiou G, Montgomery S, Metsini A, et al. Burden of atopic dermatitis in Swedish adults: a population-based study. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(11):964–970. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3257>
15. Котова Е.Г., Кобякова О.С., Александрова Г.А. и др. *Общая заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2022 году: статистические материалы.* — М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2023. [Kotova EG, Kobyakova OS, Aleksandrova GA, et al. *Obshchaya zabollevaemost' detskogo naseleniya Rossii (0–14 let) v 2022 godu: statisticheskie materialy.* Moscow: Central Research Institute of Organization and Informatization of Health Care of the Ministry of Health of Russian Federation; 2023. (In Russ.)]
16. Намазова-Баранова Л.С. *Аллергия у детей: от теории — к практике.* — М.: Союз педиатров России; 2011. [Namazova-Baranova LS. *Allergiya u detei: ot teorii — k praktike.* Moscow: Union of Pediatricians of Russia; 2011. (In Russ.)]
17. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet.* 2006;368(9537):733–743. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69283-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69283-0)
18. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):1. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0001-z>
19. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016;387:1109–1122. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00149-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00149-X)
20. Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, et al. Update on atopic dermatitis. *Acta Med Port.* 2019;32(9):606–613. doi: <https://doi.org/10.20344/amp.11963>
21. Apfelbacher CJ, Diepgen TL, Schmitt J. Determinants of eczema: population-based cross-sectional study in Germany. *Allergy.* 2011;66(2):206–213. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02464.x>
22. *Атопический дерматит у детей: клинические рекомендации / Союз педиатров России; Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; Российское общество дерматовенерологов и косметологов.* — Минздрав России; 2016. — 60 с. [*Atopicheskii dermatit u detei: Clinical recommendations. Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists; Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; Union of Pediatricians of Russia. Ministry of Health of Russia; 2016. 60 p. (In Russ.)*]
23. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1315–1327. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1011040>
24. Juul-Dam M, Sejersen H, Vestergaard C, et al. The impact of filaggrin genotype and atopic dermatitis on risk and severity of keratoconus. *J EuCornea.* 2020;7:4–7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xjec.2020.02.001>

25. Paternoster L, Standl M, Waage J, et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2015;47(12):1449–1456. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.3424>
26. South AP, Cabral A, Ives JH, et al. Human epidermal differentiation complex in a single 2.5 Mbp long continuum of overlapping DNA cloned in bacteria integrating physical and transcript maps. *J Invest Dermatol*. 1999;112(6):910–918. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.1999.00613.x>
27. Stemmler S, Hoffing S. Trying to understand the genetics of atopic dermatitis. *Mol Cell Probes*. 2016;30(6):374–385. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mcp.2016.10.004>
28. Halling-Overgaard AS, Kezic S, Jakasa I, et al. Skin absorption through atopic dermatitis skin: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2017;177(1):84–106. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.15065>
29. Agrawal R, Woodfolk JA. Skin barrier defects in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(5):433. doi: <https://doi.org/10.1007/s11882-014-0433-9>
30. Kamata Y, Tominaga M, Takamori K. Itch in atopic dermatitis management. *Curr Probl Dermatol*. 2016;50:86–93. doi: <https://doi.org/10.1159/000446048>
31. Werfel T. The role of leukocytes, keratinocytes, and allergen-specific IgE in the development of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(8):1878–1891. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2009.71>
32. Paller AS, Kabashima K, Bieber T. Therapeutic pipeline for atopic dermatitis: end of the drought? *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(3):633–643. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.07.006>
33. Brandt EB, Sivaprasad U. Th2 cytokines and atopic dermatitis. *J Clin Cell Immunol*. 2011;2(3):110. doi: <https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000110>
34. Elias PM, Steinhoff M. “Outside-to-inside” (and now back to “outside”) pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2008;128(5):1067–1070. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2008.88>
35. Totté JE, van der Feltz WT, Hennekam M, et al. Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175(4):687–695. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.14566>
36. Kong HH, Oh J, Deming C, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res*. 2012;22(5):850–859. doi: <https://doi.org/10.1101/gr.131029.111>
37. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2017;9(378):eaah4680. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aah4680>
38. Myles IA, Earland NJ, Anderson ED, et al. First-in-human topical microbiome transplantation with *Roseomonas mucosa* for atopic dermatitis. *JCI Insight*. 2018;3(9):e120608. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.120608>
39. Siegels D, Haufe E, Heinrich L, et al. Status report on the atopic dermatitis registry TREATgermany. *Allergol Select*. 2021;5:274–286. doi: <https://doi.org/10.5414/ALX02262E>
40. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):925–931. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.01.778>
41. von Kobyletzki LB, Bornehag CG, Breeze E, et al. Factors associated with remission of eczema in children: a population-based follow-up study. *Acta Derm Venereol*. 2014;94(2):179–184. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-1681>
42. Abuabara K, Margolis DJ, Langan SM. The long-term course of atopic dermatitis. *Dermatol Clin*. 2017;35(3):291–297. doi: <https://doi.org/10.1016/j.det.2017.02.003>
43. Nissen SP, Kjaer HF, Host A, et al. The natural course of sensitization and allergic diseases from childhood to adulthood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(6):549–555. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.12108>
44. Luger T, Augustin M, Lambert J, et al. Unmet medical needs in the treatment of atopic dermatitis in infants: An Expert consensus on safety and efficacy of pimecrolimus. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(3):414–424. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.13422>
45. Wollenberg A, Werfel T, Ring J, et al. Atopic Dermatitis in Children and Adults — Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2023;120(13):224–234. doi: <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2023.0011>
46. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1187–1197. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.02.036>
47. Hui-Beckman JW, Goleva E, Berdyshev E, Leung DYM. Endotypes of atopic dermatitis and food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(1):26–28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.07.021>
48. Flohr C, Perkin M, Logan K, et al. Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants. *J Invest Dermatol*. 2014;134(2):345–350. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2013.298>
49. Spergel JM, Boguniewicz M, Schneider L, et al. Food allergy in infants with atopic dermatitis: limitations of food-specific IgE measurements. *Pediatrics*. 2015;136(6):e1530–e1538. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1444>
50. Roduit C, Frei R, Depner M, et al. Phenotypes of atopic dermatitis depending on the timing of onset and progression in childhood. *JAMA Pediatr*. 2017;171(7):655–662. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0556>
51. Simpson EL, Berry TM, Brown PA, Hanifin JM. A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(4):587–593. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.11.011>
52. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):818–823. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.005>
53. Horimukai K, Morita K, Narita M, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):824–830.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.060>
54. Chalmers JR, Haines RH, Bradshaw LE, et al. Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10228):962–972. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32984-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32984-8)
55. Skjerven HO, Rehbinder EM, Vettukattil R, et al. Skin emollient and early complementary feeding to prevent infant atopic dermatitis (PreventADALL): a factorial, multicentre, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2020;395(10228):951–961. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32983-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32983-6)
56. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, et al. The atopic march and atopic multimorbidity: many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):46–55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.006>
57. Schneider L, Hanifin J, Boguniewicz M, et al. Study of the Atopic March: Development of Atopic Comorbidities. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(4):388–398. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.12867>
58. Bieber T. Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine. *Allergy*. 2012;67(12):1475–1482. doi: <https://doi.org/10.1111/all.12049>
59. Wan J, Mitra N, Hoffstad OJ, et al. Variations in risk of asthma and seasonal allergies between early- and late-onset pediatric atopic dermatitis: A cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(4):634–640. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.06.013>
60. Gough H, Grabenhenrich L, Reich A, et al. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(5):431–437. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.12410>
61. Grabenhenrich LB, Keil T, Reich A, et al. Prediction and prevention of allergic rhinitis: a birth cohort study of 20 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(4):932–940.e12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.03.040>
62. Brunner PM, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, et al. Increasing comorbidities suggest that atopic dermatitis is a systemic disorder. *J Invest Dermatol*. 2017;137(1):18–25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.08.022>
63. Schmitt J, Buske-Kirschbaum A, Roessner V. Is atopic disease a risk factor for attention-deficit/hyperactivity disorder? A systematic review. *Allergy*. 2010;65(12):1506–1524. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02449.x>
64. Ivert LU, Wahlgren CF, Lindelöf B, et al. Association between atopic dermatitis and autoimmune diseases: a population-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2021;185(2):335–342. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.19624>

65. Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, et al. Major Comorbidities of Atopic Dermatitis: Beyond Allergic Disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(6):821–838. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0383-4>
66. Acharya P, Mathur M. Association of atopic dermatitis with vitiligo: A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(8):2016–2020. doi: <https://doi.org/10.1111/jocd.13263>
67. Ariens LFM, van Nimwegen KJM, Shams M, et al. Economic burden of adult patients with moderate to severe atopic dermatitis indicated for systemic treatment. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(9):762–768. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3212>
68. Eckert L, Gupta S, Gadkari A, et al. Burden of illness in adults with atopic dermatitis: analysis of National Health and Wellness Survey data from France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(1):187–195. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.03.037>
69. Chamlin SL, Chren MM. Quality-of-life outcomes and measurement in childhood atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010;30(3):281–288. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2010.05.004>
70. Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, et al. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. *J Invest Dermatol*. 2015;135(4):984–991. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2014.530>
71. Balieva F, Kupfer J, Lien L, et al. The burden of common skin diseases assessed with the EQ5D: a European multicentre study in 13 countries. *Br J Dermatol*. 2017;176(5):1170–1178. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.15280>
72. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.14891>
73. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(6):850–878. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.14888>
74. Giam YC, Hebert AA, Dizon MV, et al. A review on the role of moisturizers for atopic dermatitis. *Asia Pac Allergy*. 2016;6(2):120–128. doi: <https://doi.org/10.5415/apallergy.2016.6.2.120>
75. Simpson E, Dutronc Y. A new body moisturizer increases skin hydration and improves atopic dermatitis symptoms among children and adults. *J Drugs Dermatol*. 2011;10(7):744–749.
76. Lindh JD, Bradley M. Clinical Effectiveness of Moisturizers in Atopic Dermatitis and Related Disorders: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(5):341–359. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-015-0146-4>
77. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):2717–2744. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.16892>
78. Coureau B, Bussiès JF, Tremblay S. Cushing's syndrome induced by misuse of moderate- to high-potency topical corticosteroids. *Ann Pharmacother*. 2008;42(12):1903–1907. doi: <https://doi.org/10.1345/aph.1L067>
79. Krejci-Manwaring J, Tusa MG, Carroll C, et al. Stealth monitoring of adherence to topical medication: adherence is very poor in children with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:211–216. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.05.073>
80. Li AW, Yin ES, Antaya RJ. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis. A systematic review. *JAMA Dermatol*. 2017;153(10):1036–1042. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.2437>
81. Bos B, Antonescu I, Osinga H, et al. Corticosteroid phobia (corticophobia) in parents of young children with atopic dermatitis and their health care providers. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(1):100–104. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.13698>
82. Mueller SM, Itin P, Vogt DR, et al. Assessment of “corticophobia” as an indicator of non-adherence to topical corticosteroids: a pilot study. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(2):104–111. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2016.1201189>
83. Nygaard U, Deleuran M, Vestergaard C. Emerging treatment options in atopic dermatitis: topical therapies. *Dermatology*. 2017;233(5):333–343. doi: <https://doi.org/10.1159/000484407>
84. Gutfreund K, Bienias W, Szewczyk A, Kaszuba A. Topical calcineurin inhibitors in dermatology. Part I: Properties, method and effectiveness of drug use. *Postepy Dermatol Alergol*. 2013;30(3):165–169. doi: <https://doi.org/10.5114/pdia.2013.35619>
85. Grassberger M, Steinhoff M, Schneider D, Luger TA. Pimecrolimus — an anti-inflammatory drug targeting the skin. *Exp Dermatol*. 2004;13(12):721–730. doi: <https://doi.org/10.1111/j.0906-6705.2004.00269.x>
86. Jensen JM, Pfeiffer S, Witt M, et al. Different effects of pimecrolimus and betamethasone on the skin barrier in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(3 Suppl 2):R19–R28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.015>
87. Ho VC, Gupta A, Kaufmann R, et al. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr*. 2003;142(2):155–162. doi: <https://doi.org/10.1067/mpd.2003.65>
88. Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics*. 2015;135(4):597–606. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1990>
89. Kapp A, Papp K, Bingham A, et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(2):277–284. doi: <https://doi.org/10.1067/mai.2002.126500>
90. Lubbe J, Friedlander SF, Cribier B, et al. Safety, efficacy, and dosage of 1% pimecrolimus cream for the treatment of atopic dermatitis in daily practice. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7(2):121–131. doi: <https://doi.org/10.2165/00128071-200607020-00005>
91. Luger T, Paller AS, Irvine AD, et al. Topical therapy of atopic dermatitis with a focus on pimecrolimus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(7):1505–1518. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.17272>
92. Papp KA, Werfel T, Fölster-Holst R, et al. Long-term control of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants and young children: a two-year study. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(2):240–246. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.09.016>
93. van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):565–569. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.05.042>
94. Kapoor R, Menon C, Hoffstad O, et al. The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(1):68–73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.06.041>
95. Sher LG, Chang J, Patel IB, et al. Relieving the pruritus of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(5):455–461. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-1360>
96. Fowler J, Johnson A, Chen M, Abrams K. Improvement in pruritus in children with atopic dermatitis using pimecrolimus cream 1%. *Cutis*. 2007;79(1):65–72.
97. Sunderkötter C, Weiss JM, Bextermöller R, et al. Post-marketing surveillance on treatment of 5,665 patients with atopic dermatitis using the calcineurin inhibitor pimecrolimus: positive effects on major symptoms of atopic dermatitis and on quality of life. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006;4(4):301–306. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2006.05932.x>
98. Staab D, Kaufmann R, Brautigam M, Wahn U. Treatment of infants with atopic eczema with pimecrolimus cream 1% improves parents' quality of life: a multicenter, randomized trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16(6):527–533. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2005.00306.x>
99. Gollnick H, Luger T, Freytag S, Brautigam M. StabiEL: stabilization of skin condition with Elidel — a patients' satisfaction observational study addressing the treatment, with pimecrolimus cream, of atopic dermatitis pretreated with topical corticosteroid. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(11):1319–1325. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.02807.x>



А.И. Фирумянц¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1,2}, Г.А. Каркашадзе¹, О.П. Ковтун³, В.В. Дьяченко¹, Н.С. Шилко¹, Е.Н. Руденко¹, А.В. Мешков⁴, Н.С. Сергиенко¹, Ю.В. Нестерова¹, Л.М. Яцык¹, А.И. Рыкунова¹

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

⁴ Сеть многопрофильных клиник «Здоровье 365», Екатеринбург, Российская Федерация

Морфометрия головного мозга — передовой метод нейровизуализационного картирования у детей

Контактная информация:

Фирумянц Алексей Игоревич, врач-рентгенолог, младший научный сотрудник отдела инновационных диагностических методов исследования 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, e-mail: alexfirum@gmail.com

Статья поступила: 11.10.2023, принята к печати: 18.12.2023

Использование магнитно-резонансной томографии для морфометрии — количественной оценки параметров головного мозга (толщина, площадь, объем) — позволило обнаружить изменения при многих нервно-психических состояниях, ранее считавшихся интактными. В статье приведены сведения о нейровизуализационной морфометрии головного мозга и условиях эффективного применения этого метода в нейронауках.

Ключевые слова: дети, магнитно-резонансная томография, нейровизуализация, морфометрия мозга

Для цитирования: Фирумянц А.И., Намазова-Баранова Л.С., Каркашадзе Г.А., Ковтун О.П., Дьяченко В.В., Шилко Н.С., Руденко Е.Н., Мешков А.В., Сергиенко Н.С., Нестерова Ю.В., Яцык Л.М., Рыкунова А.И. Морфометрия головного мозга — передовой метод нейровизуализационного картирования у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(6):521–527. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2707>

ВВЕДЕНИЕ

За последние два десятилетия нейровизуализационные исследования структуры головного мозга обогатили неврологию и психиатрию новыми сведениями о микроструктурных изменениях мозга при шизофрении [1], депрессии [2], синдроме дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) [3], обсессивно-компульсивных расстройствах и паркинсонизме [4], инсультах, хронической боли [5]. Новые знания обеспечили прорыв в понимании патогенеза широко распространенных психиатрических заболеваний и расстройств развития нервной системы. Они были получены благодаря внедрению магнитно-резонансной морфометрии головного

мозга — количественной оценки параметров головного мозга (толщины, площади, объема его структур), которая позволяет картировать микроструктурные изменения при нервно-психических заболеваниях, не выявляемые с помощью обзорной магнитно-резонансной томографии (МРТ) [6, 7]. Морфометрия головного мозга способна выявить также и нейробиологические маркеры, ассоциированные с результатами лечения и используемые для контроля состояния здоровья пациента [2, 8, 9].

Для выявления с помощью морфометрии новых закономерностей в структуре головного мозга необходим большой массив качественных МР-изображений, доступных только по результатам многоцентровых иссле-

Alexey I. Firumyants¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, George A. Karkashadze¹, Olga P. Kovtun³, Viktor V. Dyachenko¹, Nikita S. Shilko¹, Elena N. Rudenko¹, Alexey V. Meshkov⁴, Natalia S. Sergienko¹, Yuliya V. Nesterova¹, Leonid M. Yatsick¹, Anastasiya I. Rykunova¹

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

⁴ Multidisciplinary clinic "Health-365", Ekaterinburg, Russian Federation

Brain Morphometry is an Advanced Method of Neuroimaging Mapping in Children

The use of magnetic resonance imaging in morphometry, as quantitative assessment of brain parameters (thickness, surface area, volume), allows to detect changes in many neuropsychiatric conditions that were previously considered intact. This article provides data on neuroimaging brain morphometry and effective use of this method in neurosciences.

Key words: children, magnetic resonance imaging, neurovisualization, brain morphometry

For citation: Firumyants Alexey I., Namazova-Baranova Leyla S., Karkashadze George A., Kovtun Olga P., Dyachenko Viktor V., Shilko Nikita S., Rudenko Elena N., Meshkov Alexey V., Sergienko Natalia S., Nesterova Yuliya V., Yatsick Leonid M., Rykunova Anastasiya I. Brain Morphometry is an Advanced Method of Neuroimaging Mapping in Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(6):521–527. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2707>

довательских коллабораций [5]. Примерами таковых являются научный консорциум ENIGMA (Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta-Analysis, <https://enigma.ini.usc.edu>), The Human Connectome Project (<https://www.humanconnectome.org/>), Human Brain Project (<https://www.humanbrainproject.eu/>), The BRAIN Initiative (<https://braininitiative.nih.gov/>), NonHuman Primate Neuroimaging & Neuroanatomy Project [10]. Выборка проекта ENIGMA, например, включает данные морфометрии головного мозга более 4000 лиц с шизофренией и более 5000 — группы контроля из 39 национальных когорт [1], в исследовании пациентов с СДВГ получены данные более 4000 участников из 36 когорт [11]. На основании таких данных могут быть получены убедительные сведения об общих закономерностях развития мозга и созревания мозговых структур, картирована мозговая асимметрия в популяции [12–14].

В масштабных исследованиях с участием детей были установлены важные закономерности развития головного мозга. Так, в исследовании ENIGMA, участие в котором приняли авторы данной статьи, с использованием данных 1081 участника с СДВГ и 1048 — группы контроля в возрасте 4–14 лет у детей основной группы общая площадь поверхности коры больших полушарий, а также площадь поверхности 24 из 34 извилин мозга (в лобных и височных долях, поясные извилины) были меньше, чем у детей в группе сравнения. Кроме того, у детей с СДВГ была обнаружена меньшая толщина коры головного мозга в области полюсов височных долей и веретенообразных извилин [11]. Исследование подкорковых образований у детей с СДВГ выявило также и меньший объем прилежащих ядер, миндалин, хвостатых ядер, гиппокампа и бледного шара [15]. Морфометрическое исследование у пациентов с расстройствами аутистического спектра показало меньшие объемы бледного шара, скорлупы, миндалевидного тела и добавочного ядра, большую толщину коры в лобной области и меньшую толщину височной коры, причем максимальные различия были зарегистрированы в подростковом возрасте [16]. Также показаны микроструктурные изменения

головного мозга при недоношенности. Например, у подростков, родившихся ранее 33-й нед гестации, отмечено утолщение коры в затылочно-височной и префронтальной областях, которое с возрастом редуцировалось, в то время как в парагиппокампальной и островковой областях толщина коры у них оставалась сниженной [17].

ИСТОРИЯ МОРФОМЕТРИИ

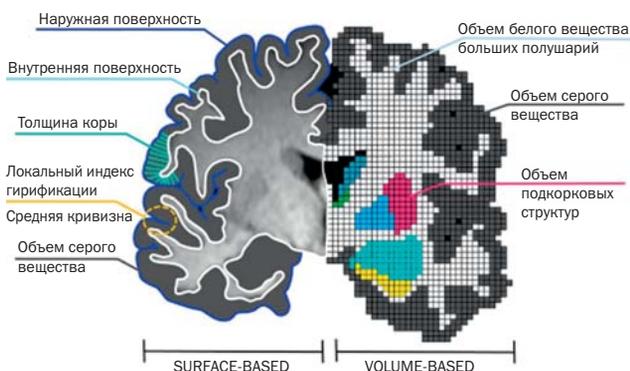
С внедрением МРТ исследователи задались вопросом возможности использования этого метода для количественного измерения параметров головного мозга и отдельных его структур, связанных с развитием нервной системы в норме и при патологических состояниях. В первых работах [18–21] были представлены результаты морфометрии путем анализа мелкосрезовых T1-взвешенных изображений (T1-ВИ) высокого качества [22]. Основной проблемой, с которой столкнулись первые исследователи, была сложность в достоверной сегментации изображений с целью выделения структур головного мозга (например, коры, белого вещества). Для решения этой задачи предпринимались попытки обработать первичные изображения. К примеру, J. Ashburner и K.J. Friston [23] разработали методику предварительной подготовки изображений, сегментации и статистического анализа с целью локализации значимого изменения в коре головного мозга. Последующее усовершенствование структурной МРТ (сМРТ) позволило оценивать размер и форму мозговых структур, структурное созревание мозга при нервных расстройствах и его отклонение от типичной траектории развития [24]. Кроме того, А.М. Dale и соавт. [21] описали инновационный метод разделения головного мозга на поверхности с целью оценки ламинарных признаков коры, в частности оценки ее толщины. Было высказано предположение, что с течением времени сМРТ позволит сформировать графики роста мозга (по аналогии с таблицами роста, массы тела и окружности головы), которые могут быть использованы для выявления расстройств на ранних стадиях [25]. С этой целью были проанализированы различия показателей роста мозга между когортами людей из разных стран (КНР vs США) [26] и при различных патологиях [8]. В частности, были обнаружены этнические различия траектории развития мозга, касающиеся показателей площади поверхности коры, наиболее заметные в ассоциативной коре, которая демонстрирует морфологическую изменчивость и асимметрию полушарий.

МЕТОДЫ МОРФОМЕТРИИ

Для наилучшего отображения структуры головного мозга используют тонкосрезовые T1-ВИ, которые позволяют отчетливо сегментировать белое вещество (светлые области с большим содержанием жира), серое вещество и ликвор (темные области с большим содержанием воды) [22]. Одним из распространенных методов измерения объема серого вещества в структурах головного мозга является воксельная (voxel-based, volume-based) морфометрия [23]. Воксельная морфометрия включает в себя пространственную нормализацию всех изображений, сегментацию серого вещества из нормализованных изображений, сглаживание и выполнение статистического анализа обнаруженных групповых различий [27]. Другой распространенный метод обработки данных — поверхностная (surface-based) морфометрия, при которой морфометрические показатели выводятся из геометрических моделей поверхности коры головного мозга [21, 28, 29]. Ниже представлены особенности обработки, ключевые параметры и различия между указанными методами (рис. 1), а также способ полуавтоматической обработки данных морфометрии.

Рис. 1. Типы морфометрии в исследованиях головного мозга (адаптировано из [25])

Fig. 1. Morphometry types in brain studies (adapted from [25])



Примечание. На левой части рисунка обозначены основные параметры поверхностной морфометрии, на правой — параметры воксельной морфометрии.

Источник: Backhausen L.L. и соавт., 2022. Распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Note. Main parameters of surface-based morphometry are presented on the left side of the figure, parameters of voxel-based morphometry — on the right.

Source: Backhausen L.L. et al., 2022. Distributed via license of Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Воксельная морфометрия

Воксельная морфометрия начинается с пространственной нормализации изображений [23, 30], чтобы установить соответствие между объектами — полученным изображением и изображением шаблона (рис. 2). После этого на основе разницы интенсивностей сигнала и первичных шаблонных изображений система дифференцирует серое вещество, белое вещество головного мозга и ликвор [20, 23, 25]. В зависимости от задачи исследования для измерения морфометрических свойств используются две величины: объем и концентрация. Объемом является количество вокселей, содержащих определенную ткань (чаще всего, серое вещество). Концентрацию можно интерпретировать как количество вокселей ткани на единицу внутричерепного объема. Так называемые «концентрационные изображения» от разных испытуемых складываются и далее статистически обрабатываются [23, 28].

Поверхностная морфометрия

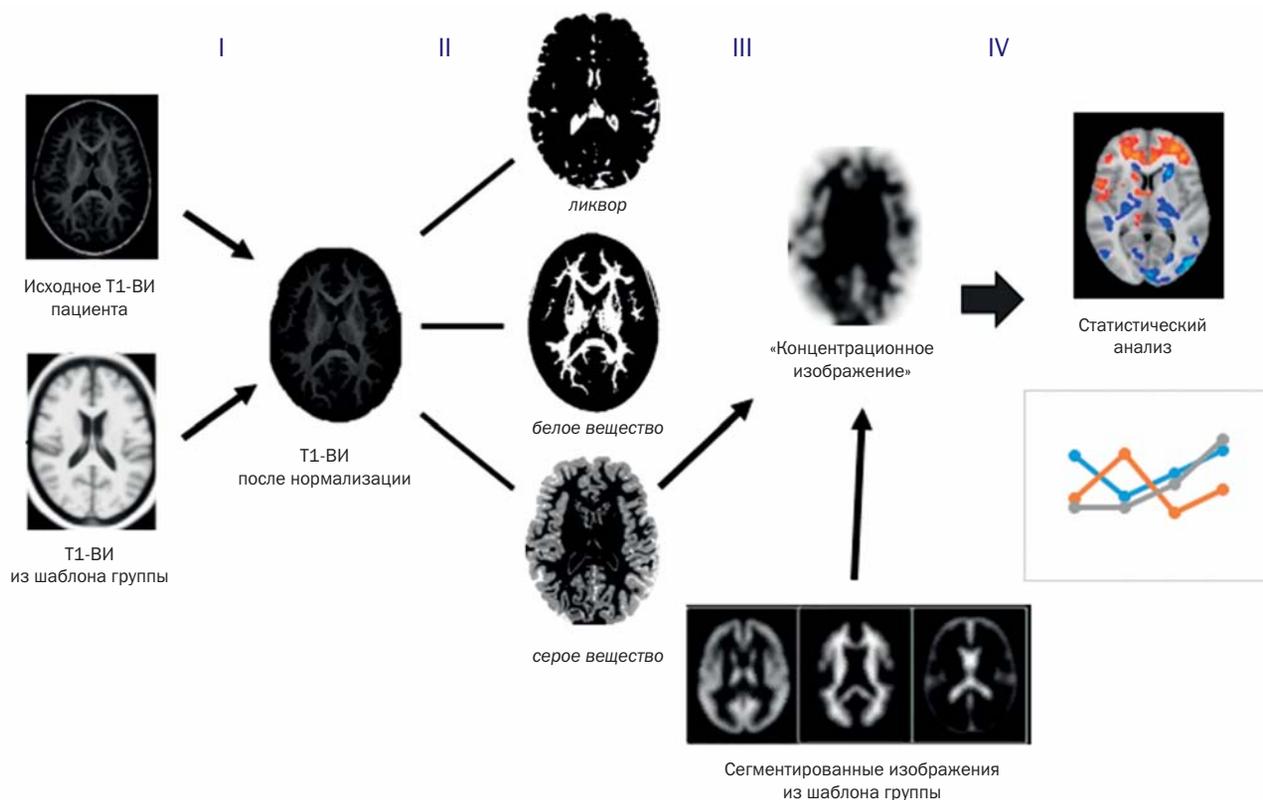
Реконструкция поверхности коры головного мозга является сложной процедурой, которая разбита на ряд подзадач. При поверхностной морфометрии (так же, как и при воксельной морфометрии) сначала корректируются изменения интенсивности, вызванные неоднородностями магнитного поля, и создаются нормализованные T1-ВИ с высоким разрешением [21]. Далее удаляются

воксели мягких тканей и костей черепа, затем изображение обрабатывается процедурой сегментации, основанной на серо-белой дифференцировке. Наконец, после процедур нормализации и сегментации, формируется точное и гладкое изображение с серо-белой дифференцировкой и прорисованной поверхностью мозга; подкорковые и стволовые структуры удаляются с помощью процедуры ручного редактирования, в результате чего поверхность становится геометрически точной и доступной для дальнейшей оценки (рис. 3).

ПОЛУАВТОМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОБРАБОТКИ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ДАННЫХ

Механизм дальнейшей обработки полученных изображений лучше всего представить на примере наиболее востребованного программного обеспечения для анализа морфометрических данных в популяционных исследованиях — FreeSurfer [32]. В случае с поверхностной морфометрией алгоритм FreeSurfer контурирует границы между мягкой мозговой оболочкой, корой и белым веществом. Эти реконструкции позволяют дифференцировать объем коры, толщину, площадь поверхности, среднюю кривизну и локальный индекс гирификации. Толщину коры программа вычисляет как расстояние между мягкой мозговой оболочкой и поверхностью белого вещества. Объем коры представляет собой произведение толщины коры и площади поверхности. В недавно завершившихся

Рис. 2. Примерная схема этапов воксельной морфометрии (адаптировано с изменениями из [28])
Fig. 2. Model of the voxel-based morphometry stages (adapted with changes from [28])

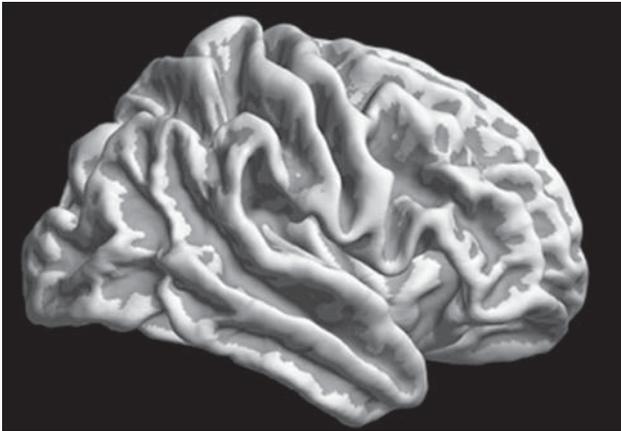


Примечание. Вначале проводятся нормализация и регистрация изображений (I), далее — сегментация изображений по интенсивности на различные ткани (II), затем — сравнение сегментированных изображений пациента и шаблонных изображений с формированием сглаженной «концентрационной карты» (III) для дальнейшей статистической обработки (IV).
 Источник: Greve D.N., 2011.

Note. I — images normalization and registration; II — segmentation of images by their intensity into different tissues; III — comparison of segmented images of the patient and template images with creation of smoothed “concentration map”; IV — further statistical processing.
 Source: Greve D.N., 2011.

Рис. 3. Изображение, полученное в результате поверхностной морфометрии (адаптировано из [31])

Fig. 3. Image from surface-based morphometry (adapted from [31])



Источник: Li Z. и соавт., 2020.
Source: Li Z. et al., 2020.

ся исследованиях продемонстрировано, что у разных показателей корковой морфометрии обнаруживаются разные генетические, когнитивные и клинические корреляции, что подчеркивает независимость их (показателей) возрастных траекторий развития [27, 33].

При воксельной морфометрии алгоритм помечает каждый воксель в корковой и подкорковой тканях на нормализованных изображениях в зависимости от интенсивности вокселей и шаблонных изображений. Далее программа рассчитывает объем подкорковых структур, серого и белого вещества мозжечка, коры и белого вещества больших полушарий. Кроме того, для корректировки может использоваться объем всего мозга как сумма объемов серого и белого вещества, исключая стволовые структуры. Предполагаем, что данный параметр может варьировать в зависимости от решения исследователей учитывать (или не учитывать) при расчетах объема мозга внесозговые субстанции (ликворные пространства, сосудистые сплетения).

Существуют и другие полуавтоматические программы для обработки морфометрических данных, например FSL (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>), BrainVisa (brainvisa.info), Brain Voyager (brainvoyager.com), отличающиеся набором прикладных инструментов, доступностью на компьютерной платформе, интерфейсом. Для облегчения мультимодального анализа нейровизуализации большинство из упомянутых программ включают в себя, помимо методов обработки сМРТ, инструменты для обработки функциональной МРТ и диффузионной трактографии.

Далее приведены используемые исследователями морфометрические показатели головного мозга:

- 1) универсальные:
 - расчетный полный внутричерепной объем (мм^3 или мл) — используется для оценки общего размера мозга при любом типе морфометрии;
 - объем коры больших полушарий (мм^3 или мл);
- 2) используемые только при поверхностной морфометрии:
 - площадь поверхности (мм^2) — внутренняя (между серым и белым веществом) и наружная (между серым веществом и мягкой мозговой оболочкой);
 - толщина коры (мм) — минимальное расстояние между внутренней и наружной поверхностями;
 - средняя кривизна (мм^{-1}) — индикатор степени извитости коры;

- локальный индекс гирификации — безразмерная величина, показывающая соотношение серого вещества в бороздах к конвексимально расположенному серому веществу;
- 3) используемые только при воксельной морфометрии:
 - объем белого вещества больших полушарий (мм^3 или мл) — суммарный объем внутренней поверхности за вычетом тканей, не являющихся белым веществом (желудочки, базальные ядра, стволовых структур и мозжечка);
 - объем подкорковых структур (мм^3 или мл) — объем серого вещества, сконцентрированного в подкорковых структурах (таких как хвостатое ядро, таламус, бледный шар, скорлупа, миндалевидное тело и др.), а также в гиппокампе, черной субстанции;
 - объем серого и белого вещества мозжечка (мм^3 или мл).

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ОБРАБОТКИ ДАННЫХ

Успешная обработка данных морфометрии зависит от качества полученных во время сканирования изображений, особенно у детей с нервно-психическими нарушениями в силу их высокой подвижности, в том числе при проведении МРТ [34]. Первичный контроль включает в себя соблюдение правильности и качества сбора данных: предварительная беседа с пациентом или индивидуальный подход с целью лучшего восприятия процедуры [35], избегание двигательных/технических артефактов во время сканирования [36], большой промежуток времени на проведение исследования для предварительной подготовки и/или повторения «испорченных» или некачественных изображений, при необходимости — исключение некорректных данных из дальнейшего анализа [3]. К примеру, устранение технических артефактов достигается регуляцией проверкой томографа и оборудования для поддержания стабильной работы [36]. Кроме того, для проведения сМРТ предпочтительны МР-томографы с мощностью 3 тесла (ЗТ-сканеры) из-за более высоких значений (в сравнении с томографами мощностью 1,5 тесла) соотношения сигнал/шум и пространственного разрешения [37]. В октябре 2017 г. для клинического применения одобрены сверхвысокопольные МРТ-сканеры с мощностью 7 тесла [38], успешно использованные в нескольких исследованиях с участием детей в возрасте ≥ 8 лет. Однако ЗТ-сканеры получили более широкое применение в связи с большой доступностью, в том числе и в России. Идеально, если в исследовательских проектах все пациенты сканируются с использованием одного и того же оборудования и программного обеспечения. Однако в случае многоцентровых исследований вариабельность аппаратуры допустима, но при применении единого протокола сканирования и обработки изображений.

Следующий этап контроля качества включает осмотр обработанных и необработанных T1-ВИ. С целью сортировки изображений используется рейтинговая система [39], в соответствии с которой принимаются следующие решения: «допустимы для обработки», «требуют проверки» и «недопустимы для обработки». Однако внедрение такого подхода требует времени и необходимого опыта, особенно для работы с большими объемами данных. Группу изображений, не прошедших контроль качества, как правило, исключают из дальнейшего анализа. Для контроля изображений в FreeSurfer предусмотрена статистическая процедура оценки каждого исследуемого участка выходных изображений с помощью регионарного (region-of-interest(ROI)-based) и поверхностного (vertex-wise) подходов (рис. 4).

Регионарный подход включает анализ подкорковых и кортикальных объемов, толщины коры, площади поверхности в соответствии с предварительно определенными посредством атласов. При этом значимые участки должны быть установлены на основе обзора литературы и с учетом конкретных исследовательских гипотез, поскольку значительное количество областей интереса может привести в сравнительном анализе к статистически недостоверным результатам [40, 41]. Напротив, поверхностный анализ создает общую линейную модель для каждого субъекта в каждой конкретной части для сравнения значений толщины коры, площади поверхности, объема коры и других показателей [42]. Статистические карты затем накладываются на шаблон мозга в виде поверхностной карты с нанесением цвета на области изменений (рис. 5). Этот подход может быть полезен в предварительных исследованиях без априорных гипотез о затронутых областях мозга. При этом регионарный метод можно использовать в качестве оценки корковых и подкорковых структур, а при поверхностном анализе можно оценивать только параметры коры [25]. Оба метода могут использоваться в одном исследовании, дополняя друг друга.

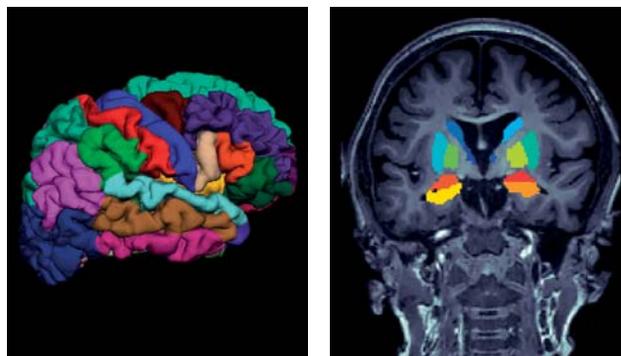
СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Получение корректных данных морфометрии, позволяющих сравнивать состояние мозговых структур между группами обследуемых, предъявляет особые требования к статистическому анализу. Сложность заключается в том, что исследователям и клиницистам при статистическом анализе данных сМРТ у пациентов с неврологическими отклонениями необходимо учитывать несколько переменных (возраст, пол, антропометрические данные, эмоциональный статус) [2, 26, 29, 43]. Возраст испытуемых имеет значение, особенно в периоды динамического развития нервной системы, то есть у детей это связано с тем, что показатели даже нормально развивающегося мозга меняются с возрастом, и исследователям следует учитывать это при интерпретации различий групп пациентов [24, 43]. Также при статистическом анализе всегда следует учитывать пол пациента [44]. Кроме того, учет общего объема мозга необходим в одномоментных (cross-sectional) сравнительных исследованиях, поскольку важны различия между группами именно в значениях глобального показателя, нежели в конкретном участке или индивидуальном показателе [3]. В панельных исследованиях (проведение измерений через заданные интервалы времени) развития учет данного параметра является более сложным, поскольку общие размеры мозга у детей сами по себе могут изменяться с возрастом [45].

Для коррекции данных в сравниваемых группах исследователи используют либо пропорциональный метод, либо анализ ковариаций. При пропорциональном методе представляющие интерес показатели параметров головного мозга делят на общий объем мозга, при этом для дальнейшего анализа используется именно пропорциональное значение [2]. При групповых сравнениях применение этого метода подразумевает наличие линейной зависимости между каждой областью мозга и объемом всего мозга. Если это условие не соблюдено, вычисление пропорции может привести к ошибочным выводам. Метод анализа ковариации определяет изменение показателя общего объема мозга в зависимости от изменения ковариатов, что делает метод более предпочтительным [46]. Примечательно, что траектории развития коры головного мозга с возрастом зависят от метода корректировки и показателя общего объема мозга [45].

Рис. 4. Изображения, полученные после полуавтоматической обработки с помощью FreeSurfer

Fig. 4. Images from semi-automatic processing with FreeSurfer



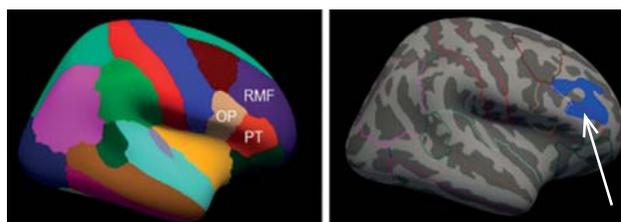
Примечание. Кортиковая (слева) и подкорковая морфометрия (справа). Данные изображения используются для предварительной оценки правильности полученных данных. Источник: Фирумянц А.И. и соавт., 2023.

Note. Cortical (left) and subcortical morphometry (right). These images are used for preliminary evaluation of obtained data accuracy.

Source: Firumyants A.I. et al., 2023.

Рис. 5. Пример разницы между регионарным (слева) и поверхностным (справа) подходами для анализа морфометрических данных

Fig. 5. Example of the difference between regional (left) and surface (right) approaches for morphometric data analysis



Примечание. Область (справа, указано стрелкой) выделяет зону со значительными различиями в толщине коры по сравнению с нормой, которая частично относится к треугольной части и ростральной средней лобной коре в соответствии с чертаниями регионов из атласа. При использовании регионарного подхода определить точную локализацию значимых изменений невозможно, при этом указываются только вовлеченные участки. RMF — rostral middle frontal region (регион средней лобной извилины, локализация префронтальной коры); OP — opercular part (оперкулярная часть нижней лобной извилины); PT — pars triangularis (треугольная часть нижней лобной извилины; вместе с оперкулярной частью составляют центр Брока).

Источник: Backhausen L.L. и соавт., 2022. Распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Note. The area (right, indicated by arrow) highlights the zone with significant differences in cortical thickness compared to the normal value, which partly refers to the triangular part and the rostral middle frontal cortex according to the regions from the atlas. It is impossible to determine the exact localization of significant changes via the regional approach as it shows only involved areas. RMF — rostral middle frontal region (region of the middle frontal gyrus, prefrontal cortex localization); OP — opercular part (opercular part of inferior frontal gyrus); PT — pars triangularis (pars triangularis of inferior frontal gyrus; together with opercular part forming the Broca's center).

Source: Backhausen L.L. et al., 2022. Distributed via license of Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Полученные оценки изменения структуры мозга при нарушениях развития нервной системы, даже если они статистически значимы и скорректированы для множественных сравнений, часто требуют более тщательной интерпретации из-за небольшого размера выборки [26]. Как упоминалось ранее, для небольших лабораторий часто бывает сложно набрать достаточное количество пациентов, соответствующих критериям включения в исследование. Было показано, что небольшие выборки с большей вероятностью дают некорректные результаты и приводят к ошибкам при относительно больших размерах эффекта [47]. Большие размеры выборки позволяют точнее оценить эффект изменений показателя, которые в исследованиях сМРТ обычно невелики [1, 5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие технологий нейровизуализации и методов обработки данных открывает новые представления о ранее неизвестных микроструктурных изменениях мозга при различных нервно-психических заболеваниях. Структурная морфометрия мозга является одним из таких передовых методов, который востребован и успешно используется в крупных исследованиях, позволяя картировать мозг в онтогенезе развития и при патологии. Однако успешное применение структурной морфометрии мозга определяется целым рядом условий и этапов обработки, с которыми исследователи должны быть ознакомлены. Составляющими структурной морфометрии мозга являются следующие этапы: подготовка к проведению процедуры (предварительный контроль качества), получение первичных изображений мозга, выбор подхода (воксельная или поверхностная), обработка данных полуавтоматическими методами, контроль качества полученных морфометрических изображений, корректная статистическая обработка данных с поправками на возраст, пол и внутричерепной объем. Наиболее эффективно структурная морфометрия мозга используется в крупных (объединенных) выборках с единым протоколом регистрации и обработки данных, что предъявляет особые требования к организации подобных исследований.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- van Erp TGM, Walton E, Hibar DP, et al. Cortical Brain Abnormalities in 4474 Individuals With Schizophrenia and 5098 Control Subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Consortium. *Biol Psychiatry*. 2018;84(9):644–654. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.04.023>
- Opel N, Goltermann J, Hermesdorf M, et al. Cross-Disorder Analysis of Brain Structural Abnormalities in Six Major Psychiatric Disorders: A Secondary Analysis of Mega- and Meta-analytical Findings From the ENIGMA Consortium. *Biol Psychiatry*. 2020;88(9):678–686. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.04.027>
- Vetter NC, Backhausen LL, Buse J, et al. Altered brain morphology in boys with attention deficit hyperactivity disorder with and without comorbid conduct disorder/oppositional defiant disorder. *Hum Brain Mapp*. 2020;41(4):973–983. doi: <https://doi.org/10.1002/hbm.24853>
- Arribarat G, Peran P. Quantitative MRI markers in Parkinson's disease and parkinsonian syndromes. *Curr Opin Neurol*. 2020;33(2):222–229. doi: <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000796>
- Dipietro L, Gonzalez-Mego P, Ramos-Estebanez C, et al. The evolution of Big Data in neuroscience and neurology. *J Big Data*. 2023; 10(1):116. doi: <https://doi.org/10.1186/s40537-023-00751-2>

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний «Пьер Фабр», Genzyme Europe B.V., ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

Г.А. Каркашадзе — чтение лекций для фармацевтических компаний «Санofi», «Герофарм».

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B. V., Astra Zeneca PLC, Gilead / PRA “Pharmaceutical Research Associates CIS”, Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / “PPD Development (Smolensk)” LLC, “Stallerzhen S.A.” / “Quintiles GMBH” (Austria).

George A. Karkashadze — lecturing for pharmaceutical companies Sanofi, Geropharm.

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

ORCID

А.И. Фирумянц

<https://orcid.org/0000-0002-5282-6504>

Л.С. Намазова-Баранова

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

Г.А. Каркашадзе

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

О.П. Ковтун

<https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

Н.С. Сергиенко

<https://orcid.org/0000-0002-5036-8407>

Ю.В. Нестерова

<https://orcid.org/0000-0002-0596-631X>

Л.М. Яцык

<https://orcid.org/0000-0003-0892-3726>

А.И. Рыкунова

<https://orcid.org/0000-0001-5790-6223>

- Martínez K, Colom R. Imaging the Intelligence of Humans. In: *The Cambridge Handbook of Intelligence and Cognitive Neuroscience*. Barbey AK, Karama S, Haier RJ, eds. Cambridge University Press; 2021. pp. 44–69. doi: <https://doi.org/10.1017/9781108635462>
- Gaser C. Structural MRI: Morphometry. In: *Neuroeconomics*. Reuter M, Montag C, eds. Springer Berlin, Heidelberg; 2016. pp. 399–409. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-642-35923-1>
- Marquand AF, Kia SM, Zabih M, et al. Conceptualizing mental disorders as deviations from normative functioning. *Mol Psychiatry*. 2019;24(10):1415–1424. doi: <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0441-1>
- Shah PJ, Ebmeier KP, Glabus MF, Goodwin GM. Cortical grey matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression. Controlled magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry*. 1998;172:527–532. doi: <https://doi.org/10.1192/bjp.172.6.527>
- Hayashi T, Hou Y, Glasser MF, et al. The nonhuman primate neuroimaging and neuroanatomy project. *Neuroimage*. 2021;229:117726. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.117726>
- Hoogman M, Muetzel R, Guimaraes JP, et al. Brain Imaging of the Cortex in ADHD: A Coordinated Analysis of Large-Scale Clinical and Population-Based Samples. *Am J Psychiatry*. 2019;176(7):531–542. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18091033>

12. Kong XZ, Postema MC, Guadalupe T, et al. Mapping brain asymmetry in health and disease through the ENIGMA consortium. *Hum Brain Mapp.* 2022;43(1):167–181. doi: <https://doi.org/10.1002/hbm.25033>
13. Grasby KL, Jahanshad N, Painter JN, et al. The genetic architecture of the human cerebral cortex. *Science.* 2020 Mar 20;367(6484):eaay6690. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aay6690>
14. Bookheimer SY, Salat DH, Terpstra M, et al. The Lifespan Human Connectome Project in Aging: An overview. *Neuroimage.* 2019;185:335–348. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.10.009>
15. Hoogman M, Bralten J, Hibar DP, et al. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2017;4(4):310–319. doi: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30049-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30049-4)
16. van Rooij D, Anagnostou E, Arango C, et al. Cortical and Subcortical Brain Morphometry Differences Between Patients With Autism Spectrum Disorder and Healthy Individuals Across the Lifespan: Results From the ENIGMA ASD Working Group. *Am J Psychiatry.* 2018;175(4):359–369. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17010100>
17. Nam KW, Castellanos N, Simmons A, et al. Alterations in cortical thickness development in preterm-born individuals: Implications for high-order cognitive functions. *Neuroimage.* 2015;115:64–75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.04.015>
18. Vargha-Khadem F, Watkins KE, Price CJ, et al. Neural basis of an inherited speech and language disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(21):12695–12700. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.95.21.12695>
19. Wright IC, Ellison ZR, Sharma T, et al. Mapping of grey matter changes in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1999;35(1):1–14. doi: [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(98\)00094-2](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(98)00094-2)
20. Wright IC, McGuire PK, Poline JB, et al. A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia. *Neuroimage.* 1995;2(4):244–252. doi: <https://doi.org/10.1006/nimg.1995.1032>
21. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage.* 1999;9(2):179–194. doi: <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0395>
22. Ai L, Craddock RC, Tottenham N, et al. Is it time to switch your T1W sequence? Assessing the impact of prospective motion correction on the reliability and quality of structural imaging. *Neuroimage.* 2021;226:117585. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117585>
23. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry — the methods. *Neuroimage.* 2000;11(6 Pt 1):805–821. doi: <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0582>
24. De Bellis MD, Keshavan MS, Beers SR, et al. Sex differences in brain maturation during childhood and adolescence. *Cereb Cortex.* 2001;11(6):552–557. doi: <https://doi.org/10.1093/cercor/11.6.552>
25. Backhausen LL, Herting MM, Tamnes CK, Vetter NC. Best Practices in Structural Neuroimaging of Neurodevelopmental Disorders. *Neuropsychol Rev.* 2022;32(2):400–418. doi: <https://doi.org/10.1007/s11065-021-09496-2>
26. Dong HM, Castellanos FX, Yang N, et al. Charting brain growth in tandem with brain templates at school age. *Sci Bull (Beijing).* 2020;65(22):1924–1934. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scib.2020.07.027>
27. Raznahan A, Shaw P, Lalonde F, et al. How does your cortex grow? *J Neurosci.* 2011;31(19):7174–7177. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0054-11.2011>
28. Greve DN. An Absolute Beginner's Guide to Surface- and Voxel-based Morphometric Analysis. In: *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine.* 2011. vol. 19. p. 33.
29. Noordermeer SDS, Luman M, Greven CU, et al. Structural Brain Abnormalities of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder With Oppositional Defiant Disorder. *Biol Psychiatry.* 2017;82(9):642–650. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.07.008>
30. Whitwell JL. Voxel-based morphometry: an automated technique for assessing structural changes in the brain. *J Neurosci.* 2009;29(31):9661–9664. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2160-09.2009>
31. Li Z, Zhang J, Wang F, et al. Surface-based morphometry study of the brain in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Ann Transl Med.* 2020;8(18):1150. doi: <https://doi.org/10.21037/atm-20-5845>
32. Fischl B. FreeSurfer. *Neuroimage.* 2012;62(2):774–781. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.021>
33. Winkler AM, Kochunov P, Blangero J, et al. Cortical thickness or grey matter volume? The importance of selecting the phenotype for imaging genetics studies. *Neuroimage.* 2010;53(3):1135–1146. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.028>
34. Pua EPK, Barton S, Williams K, et al. Individualised MRI training for paediatric neuroimaging: A child-focused approach. *Dev Cogn Neurosci.* 2020;41:100750. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2019.100750>
35. Raschle NM, Lee M, Buechler R, et al. Making MR imaging child's play — pediatric neuroimaging protocol, guidelines and procedure. *J Vis Exp.* 2009;(29):1309. doi: <https://doi.org/10.3791/1309>
36. Reuter M, Tisdall MD, Qureshi A, et al. Head motion during MRI acquisition reduces gray matter volume and thickness estimates. *Neuroimage.* 2015;107:107–115. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.12.006>
37. Tijssen RH, Jansen JF, Backes WH. Assessing and minimizing the effects of noise and motion in clinical DTI at 3 T. *Hum Brain Mapp.* 2009;30(8):2641–2655. doi: <https://doi.org/10.1002/hbm.20695>
38. Barisano G, Sepehrband F, Ma S, et al. Clinical 7 T MRI: Are we there yet? A review about magnetic resonance imaging at ultra-high field. *Br J Radiol.* 2019;92(1094):20180492. doi: <https://doi.org/10.1259/bjr.20180492>
39. Backhausen LL, Herting MM, Buse J, et al. Quality Control of Structural MRI Images Applied Using FreeSurfer-A Hands-On Workflow to Rate Motion Artifacts. *Front Neurosci.* 2016;10:558. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00558>
40. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage.* 2006;31(3):968–980. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>
41. Destrieux C, Fischl B, Dale A, Halgren E. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *Neuroimage.* 2010;53(1):1–15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.010>
42. Ma J, Miller MI, Younes L. A bayesian generative model for surface template estimation. *Int J Biomed Imaging.* 2010;2010:974957. doi: <https://doi.org/10.1155/2010/974957>
43. Tsai CJ, Lin HY, Tseng IW, Gau SS. Brain voxel-based morphometry correlates of emotion dysregulation in attention-deficit hyperactivity disorder. *Brain Imaging Behav.* 2021;15(3):1388–1402. doi: <https://doi.org/10.1007/s11682-020-00338-y>
44. Paus T, Wong AP, Syme C, Pausova Z. Sex differences in the adolescent brain and body: Findings from the saguenay youth study. *J Neurosci Res.* 2017;95(1-2):362–370. doi: <https://doi.org/10.1002/jnr.23825>
45. Mills KL, Goddings AL, Herting MM, et al. Structural brain development between childhood and adulthood: Convergence across four longitudinal samples. *Neuroimage.* 2016;141:273–281. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.07.044>
46. Vijayakumar N, Mills KL, Alexander-Bloch A, et al. Structural brain development: A review of methodological approaches and best practices. *Dev Cogn Neurosci.* 2018;33:129–148. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2017.11.008>
47. Ingre M. Why small low-powered studies are worse than large high-powered studies and how to protect against “trivial” findings in research: comment on Friston (2012). *Neuroimage.* 2013;81:496–498. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.03.030>

К.Д. Ермоленко¹, С.Е. Украинцев^{2,3}, Н.В. Гончар^{1,4}, Н.В. Скрипченко^{1,5}¹ ДНКЦИБ ФМБА, Санкт-Петербург, Российская Федерация² ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Российская Федерация³ ООО «Нестле Россия»⁴ СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация⁵ СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Отдаленные последствия кампилобактериоза у детей раннего возраста

Контактная информация:

Ермоленко Константин Дмитриевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательского отдела кишечных инфекций ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9, тел.: +7 (812) 346-21-92, e-mail: ermolenko.kd@yandex.ru

Статья поступила: 07.09.2023, принята к печати: 18.12.2023

Обоснование. Кампилобактериоз является ведущей причиной кровавых диарей во всем мире. Именно дети первого года жизни имеют высокие риски как тяжелого течения кампилобактериоза, так и формирования осложнений, оказывающих воздействие на рост и развитие ребенка. **Цель исследования** — изучить отдаленные последствия кампилобактериоза у детей раннего возраста. **Пациенты и методы.** Проведено многоцентровое проспективное динамическое открытое обсервационное исследование 80 детей в возрасте от 3 мес до 2 лет. Пациенты наблюдались после кампилобактериоза 12 мес. В зависимости от вида вскармливания пациенты были разделены на три группы: 1 — кисломолочные смеси, 2 — пресная смесь без пробиотика, 3 — грудное вскармливание. Оценивали данные объективных осмотров и антропометрические показатели: рост, масса тела и z-индексы. Дополнительно оценивали качественные и количественные показатели микробиоценоза на 21-й день от момента начала заболевания. **Результаты.** В катанестическом периоде кампилобактериоза у 17 детей (42,50%) были диагностированы функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (ФРЖКТ): функциональные запоры (n = 11; 27,5%), функциональная диарея (n = 3; 7,50%), младенческие колики (n = 2; 5,00%), синдром циклических рвот (n = 1; 2,50%). Нарушения микробиоценоза кишечника во всех группах характеризовались снижением *Bifidobacterium spp.* и *B. thetaiotaomicron*. У пациентов со сформировавшимся ФРЖКТ после кампилобактериоза отмечались снижение уровня *Bifidobacterium spp.*, *F. prausnitzii* и *B. thetaiotaomicron*, замедленные темпы прибавки массы тела. Более длительное снижение темпов прибавки массы тела отмечалось у пациентов с исходно низкими показателями. У 10 (25,00%) пациентов после перенесенного кампилобактериоза не было зафиксировано замедления прибавки массы тела. 5 из них в периоде реконвалесценции получали кисломолочную смесь. У 7 детей (17,5%) после завершения наблюдения отмечалось снижение отношения массы тела к возрасту, соответствующее дефициту массы тела, у 6 детей (15,0%) одновременно отмечалась недостаточность питания по показателю «индекс массы тела к возрасту», значимо чаще (p = 0,0050) при применении пресных смесей, не содержащих пробиотика. **Заключение.** У детей, находящихся на искусственном вскармливании, включение в комплекс лечебных мероприятий питательных кисломолочных смесей с пробиотиками способствует улучшению качественных и количественных показателей микробиоценоза и быстрому восстановлению темпов прибавки массы тела и роста.

Ключевые слова: *Campylobacter spp.*, гастроэнтерит, дети, кисломолочные смеси, z-индексы, гармоничное развитие

Для цитирования: Ермоленко К.Д., Украинцев С.Е., Гончар Н.В., Скрипченко Н.В. Отдаленные последствия кампилобактериоза у детей раннего возраста. *Вопросы современной педиатрии.* 2023;22(6):528–536.

doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2660>

ОБОСНОВАНИЕ

Ведущей причиной бактериальных энтероколитов в странах мира как с развитыми, так и с развивающимися экономиками является кампилобактериоз [1]. Сохраняется тенденция роста заболеваемости в Северной Америке, Европе и Австралии [1, 2]. В России информация о частоте выявления данной инфекции собирается фрагментарно из-за трудностей лабораторной диагностики и не дает полного представления о ее истинных масштабах [3].

Особую группу больных кампилобактериозом составляют дети первых лет жизни. [4]. Согласно данным специалистов Западной Европы, Австралии и Северной Америки, кампилобактериоз служит основной причиной острых геморрагических колитов у детей раннего воз-

раста [1]. Именно младенцы имеют наиболее высокие риски тяжелого течения инфекционного процесса [5, 6]. Особенности иммунного реагирования ребенка в данном возрасте, относительно низкий уровень колонизационной резистентности микробиоценоза кишечника, а также наличие разнообразных факторов вирулентности у штаммов *Campylobacter spp.* предопределяют разнообразие кишечных и внекишечных симптомов кампилобактериоза у детей первых лет жизни [4, 5].

После завершения острого периода инфекционного заболевания существует риск развития осложнений, в частности формирования острых аутоиммунных воспалительных полирадикулонейропатий (синдромы Гийена – Барре и Миллера Фишера), воспалительных

заболеваний кишечника или реактивных артритов [3]. По данным Т. Tenkate, именно группа детей раннего возраста имеет наиболее высокие риски формирования осложнения после кампилобактериоза [7]. Особое значение в данной возрастной группе пациентов приобретает воздействие инфекции на рост и развитие ребенка [2, 8]. Так, группа исследователей из университета Джона Хопкинса продемонстрировала, что тяжелые формы острых кишечных инфекций способны приводить к снижению темпов прибавки роста и массы тела [9]. Исследование Н. Veras у детей, перенесших кампилобактериоз, позволило выявить вероятные механизмы подобных процессов [10]. В частности, была показана связь наличия генов флагеллина и цитолетального токсина *Campylobacter jejuni* с длительным замедлением прибавки массы и роста у детей.

Проблема лечения кампилобактериоза и профилактики его осложнений усугубляется уменьшением чувствительности кампилобактерий к антибактериальным препаратам, приводящим к снижению результативности комплексной лекарственной терапии данного заболевания [11]. Требуют дальнейшего изучения эффекты применения различных средств патогенетической и диетической терапии, в частности пробиотиков и пребиотиков, а также специализированных смесей детского питания как в острый период заболевания, так и в период реконвалесценции [11].

Цель исследования

Целью данного исследования является изучение отдаленных последствий кампилобактериоза у детей раннего возраста.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование проведено как многоцентровое проспективное динамическое открытое наблюдение.

В условиях клиничко-диагностического консультативного центра ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, ММЦ Согаз и поликлиники № 88 г. Санкт-Петербурга в период с 2019 по 2021 г. наблюдались 40 детей, перенесших кампилобактериоз, и 40 детей без признаков острых кишечных инфекций. Диагноз кампилобактериоза подтверждался в условиях стационара на основании актуальных клинических рекомендаций с применением набора реагентов «АмплиСенс ОКИ скрин-FL» («ИнтерЛабСервис», Россия), а также бактериологического посева (посев кала на кампилобактериоз и дизентерийную группу).

Критерии включения пациентов в исследование:

- 1) отрицательный результат контрольного посева на кампилобактериоз на момент включения в исследование;
- 2) возраст от 3 мес до 2 лет на момент начала заболевания;
- 3) отсутствие органической и/или функциональной патологии органов пищеварения в анамнезе.

Критерии исключения:

- 1) несоблюдение протокола исследования;
- 2) отказ родителей / законных представителей от участия ребенка в исследовании;
- 3) повторный эпизод острых кишечных инфекций в период катарального наблюдения;
- 4) применение лекарственных препаратов, пробиотиков в течение всего периода исследования.

При проведении исследования учитывались данные клинического наблюдения за пациентами в острый период кампилобактериоза (выраженность диареи, рвоты, общих симптомов интоксикации, эксикоза, тяжесть кампилобактериоза по шкале Кларка), анамнеза жизни

Konstantin D. Ermolenko¹, Sergey E. Ukraintsev^{2, 3}, Natalia V. Gonchar^{1, 4}, Natalia V. Skripchenko^{1, 5}

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

³ Nestlé Russia

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

⁵ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Long-Term Effects of Campylobacteriosis in Infants

Background. Campylobacteriosis is the leading cause of bloody diarrhea worldwide. Infants have high risk severe campylobacteriosis as well as development of complications affecting the child growth and development. **Objective.** The aim of the study is to evaluate the long-term effects of campylobacteriosis in infants. **Methods.** A multicenter, prospective, dynamic, open, observational study included 80 children aged from 3 months to 2 years. The follow-up period after campylobacteriosis was 12 months. Patients were divided into three groups according to the feeding type: 1 — acidified milk formulas, 2 — non-acidified milk formula without a probiotic, 3 — breastfeeding. Physical examination data and anthropometric indicators were evaluated: height, body weight and z-indices. Moreover, qualitative and quantitative indicators of microbiocenosis were evaluated on the 21st day from the disease onset. **Results.** Functional gastrointestinal disorders (FGID) were diagnosed in 17 children (42.50%) at the follow-up period after campylobacteriosis: functional constipation (n = 11; 27.5%), functional diarrhea (n = 3; 7.50%), infantile colic (n = 2; 5.00%), cyclic vomiting syndrome (n = 1; 2.50%). Disorders of intestinal microbiocenosis were characterized by Bifidobacterium spp. and B. thetaiotaomicron decrease in all groups. Patients with FGID after campylobacteriosis had profound decrease in the level of Bifidobacterium spp., F. prausnitzii and B. thetaiotaomicron, and slower rate of body weight gain. The more profound decrease in body weight gain rates was observed in patients with initially low indicators. 10 (25.00%) patients after campylobacteriosis had no slowdown in body weight gain. 5 of them were administered with acidified milk formula during the convalescence period. 7 children (17.5%) had a decrease in weight-to-age ratio relevant to body weight deficiency, while 6 children (15.0%) moreover had malnutrition in BMI-to-age index significantly more frequently (p = 0.0050) with non-acidified milk formula without a probiotic after completion of the follow-up. **Conclusion.** The inclusion of children on formula feeding in the complex of therapeutic measures (with acidified milk formulas with probiotics) contributes to the improvement of qualitative and quantitative indicators of microbiocenosis and the rapid restoration of the body weight gain and growth rates.

Keywords: Campylobacter spp., gastroenteritis, children, acidified milk formula, z-score, harmonious development

For citation: Ermolenko Konstantin D., Ukraintsev Sergey E., Gonchar Natalia V., Skripchenko Natalia V. Long-Term Effects of Campylobacteriosis in Infants. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(6):528–536. (In Russ).

doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2660>

(эпидемиологические данные, анамнез болезни, течение беременности и родов у матери, динамика психомоторного и физического развития ребенка, вакцинальный статус, особенности питания, сопутствующие заболевания различных органов и систем). Подробно анализировались данные амбулаторных карт наблюдения за ребенком, предоставляемых родителями.

Все пациенты в острый период кампилобактериоза получали стандартную базисную комплексную терапию, включающую регидратацию, применение энтеросорбентов и препаратов панкреатических ферментов [12]. При наличии геморрагических проявлений в стуле к терапии добавлялись гемостатики (этамзилат). Назначение антибактериальных препаратов осуществлялось при необходимости на основании практических рекомендаций по антибактериальной терапии, разработанных НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора [9].

Пациенты продолжали находиться под врачебным наблюдением в течение 12 мес. Включение пациентов в исследование происходило после выписки из стационара и осуществлялось в 5 контрольных точках: 21, 90, 180, 270 и 360 дней с момента появления первых симптомов кампилобактериоза. Проводилась обязательная оценка самочувствия и состояния пациента.

Перед началом катамnestического наблюдения родителям были подробно разъяснены возможные клинические симптомы, характерные для отдаленных осложнений кампилобактериоза, даны рекомендации по питанию и обеспечению психоэмоционального благополучия ребенка. В ходе исследования пациенты имели возможность обратной связи с куратором в случае нарушения состояния ребенка.

Дети были разделены на три группы в зависимости от вида вскармливания:

- группа 1 (КМ) — кисломолочная смесь ($n = 14$);
- группа 2 (СТ) — стандартная пресная смесь без пробиотика ($n = 10$);
- группа 3 (ГВ) — грудное вскармливание ($n = 16$).

В качестве контрольной группы рассматривались 40 детей, сопоставимых по возрасту, наблюдавшихся в кабинете здорового ребенка поликлиники № 88 Красносельского района Санкт-Петербурга. Все дети, включенные в контрольную группу, находились на грудном вскармливании и не имели за весь период наблюдения признаков острых кишечных инфекций.

Дети всех групп получали прикорм в соответствии с возрастом, сроки введения прикорма значимо не отличались.

Учитывали появление жалоб на боли в животе, диспептические явления со стороны верхнего (отрыжка, тошнота и рвота) и нижнего (метеоризм, флатуленция, запоры и диарея) отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), изменения аппетита, общего самочувствия во время наблюдения. Для облегчения интерпретации характера стула применялась графическая таблица классификации стула по Бристольской шкале.

У детей раннего возраста в связи с трудностями самостоятельного предъявления жалоб на появление болей в животе применялись методики косвенной оценки клинических симптомов. Они включали оценку различных поведенческих (мика лица, движения тела и плач) и физиологических показателей (частота сердечных сокращений, артериальное давление и кожная реакция), ассоциированных с болью. В случае выявления патологических симптомов пациенты получали рекомендации по медикаментозной и диетической коррекции данных состояний. Интерпретация симптомов и постановка диаг-

ноза осуществлялись с применением Римских критериев IV пересмотра [13, 14].

В дополнение к клинической оценке проводили регулярную оценку антропометрических данных. Были исследованы следующие параметры:

- абсолютная прибавка массы (dW) — разность между двумя значениями массы тела, полученными в двух последовательных наблюдениях;
- относительная прибавка массы тела (pW) — отношение разности между двумя значениями массы тела, полученными в двух последовательных наблюдениях, к первичному наблюдению;
- масса тела к возрасту (weight for age z-score; WAZ);
- индекс массы тела (ИМТ) к возрасту (body mass index for age z-score; BAZ);
- рост к возрасту (height-for-age z-score; HAZ).

Параметры вычислялись с использованием программы AnthroPlus по предложенным ВОЗ справочным и стандартным показателям физического развития детей [15].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ интерпретация полученных значений проводилась по следующим критериям:

- WAZ: дефицит массы тела — при < -2 SDS, норма — от -2 до $+2$ SDS, избыточная масса тела или ожирение — при $> +2$ SDS;
- HAZ: низкорослость — при < -2 SDS, норма — от -2 до $+2$ SDS, высокорослость — при $> +2$ SDS;
- BAZ: недостаточность питания — при < -2 SDS, норма — от -2 до $+1$ SDS, избыточная масса тела — от $+1$ до $+2$ SDS, ожирение — при $> +2$ SDS [16].

Микробиоценоз кишечника детей оценивали в периоде реконвалесценции кампилобактериоза на 21-й день с момента начала заболевания на основании исследования образцов фекалий методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Выделение ДНК из фекалий осуществляли с помощью набора ДНК-ЭКСПРЕСС (ООО «Литех», Россия). Применялся набор праймеров «Колонофлор-16» (ООО «АльфаЛаб», Россия), служащий для выявления общей бактериальной массы, *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Bacteroides fragilis* group, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxitoca/pneumoniae*, *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp. и *Candida* spp. Полученные результаты были представлены как количество колониеобразующих единиц (КОЕ) изучаемых микроорганизмов в 1 г фекалий в десятичных логарифмах (\lg КОЕ/г).

Статистический анализ

Статистическая обработка материала проведена с помощью программы Statistica for Windows, v. 10 (StatSoft, США). Для количественных данных каждой группы вычислены дескриптивные характеристики: в случае нормального распределения — среднее значение показателя (M), стандартное отклонение (σ), минимум, максимум, в случае ненормального — медиана и квартили. Для оценки соответствия распределения исследуемой выборки закону нормального распределения применяли метод Колмогорова – Смирнова. Размер выборки предельно не рассчитывался.

Качественные данные описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение частоты встречаемости признаков в группах и анализ таблиц сопряженности выполняли с помощью χ^2 -критерия Пирсона и точного метода Фишера. Для определения статистической значимости различий в сравниваемых

выборках использовали ранговый *U*-критерий Манна – Уитни (2 переменных), критерий Краскела – Уоллиса (в случае сравнения более 2 переменных). Статистическую обработку данных о концентрации возбудителей в кале выполняли после предварительной логарифмической трансформации исходных величин. Статистически значимыми считали результаты анализа при $p < 0,05$.

Для большей информативности и наглядности представления результатов исследования применялось построение коробчатых графиков (box-plot,) предложенных J. Tukey в 1977 г. как метод визуализации распределения. Применение коробчатых графиков облегчало сравнение медиан путем добавления к графику доверительного интервала медианы. Центральная часть графика соответствовала 2-му и 3-му квартилям распределения, линии погрешностей — минимальному и максимальному

значению в данной группе. Графики и диаграммы построены в программе Excel.

Этическая экспертиза

Выполнение работы было одобрено независимым этическим комитетом при ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России как не противоречащее этическим нормам (протокол № 111 от 05.03.2019).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы пациентов (табл. 1) были сопоставимы по возрасту ($H = 0,83$; $p = 0,63$) и полу ($p = 0,42$).

На момент начала катamnестического наблюдения (начальная точка наблюдения — 21-й день от момента появления симптомов кампилобактериоза) у 26 (65,0%) детей имелись жалобы на состояния здоровья (табл. 2):

Таблица 1. Характеристика обследованных детей с учетом пола и возраста

Table 1. Characteristics of examined children by gender and age

Возрастные группы	Мальчики		Девочки		Всего		Средний возраст	
	абс.	отн., %	абс.	отн., %	абс.	отн., %	Медиана, мес	ДИ, мес
Группа 1 (КМ)	6	42,86	8	57,14	14	17,5	11	3,4
Группа 2 (СТ)	5	50,0	5	50,0	10	12,5	10	3,6
Группа 3 (ГВ)	10	62,5	6	37,5	16	20,0	10	2,8
Группа 4 (К)	20	50,0	20	50,0	40	50,0	11	3,9
Всего	41	51,25	39	48,75	80	100	10	2,8

Примечание. КМ — кисломолочная смесь; СТ — стандартная пресная смесь без пробиотика; ГВ — грудное вскармливание; К — контроль; ДИ — доверительный интервал.

Note. AMF (КМ) — acidified milk formula; NAMF (СТ) — non-acidified milk formula without a probiotic; BF (ГВ) — breastfeeding; C (К) — control; CI (ДИ) — confidence interval.

Таблица 2. Частота выявления жалоб пациентов через 21 день после появления симптомов кампилобактериоза

Table 2. Patient complaints 21 days after campylobacteriosis symptoms onset

Параметр	Группа 1 КМ		Группа 2 СТ		Группа 3 ГВ		<i>p</i>	Всего	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		<i>n</i>	%
Запоры	4	25,0	7	70,0	5	35,71	$p = 0,12$ $p_{1,2} = 0,045$	16	40,0
Отсутствие самостоятельного стула	1	6,25	2	20,0	2	14,29	$p = 0,71$	5	12,5
Нарушения консистенции стула	3	18,75	6	60,0	5	35,71	$p = 0,14$	14	35,0
Метеоризм	3	18,75	8	80,0	6	42,86	$p = 0,015$ $p_{1,2} = 0,0045$ $p_{2,3} = 0,0045$	17	42,5
Вздутие живота	2	12,5	4	40,0	3	21,43	$p = 0,30$	9	22,5
Быстрая насыщаемость	4	25,0	9	90,0	5	35,71	$p = 0,004$ $p_{1,2} = 0,0029$ $p_{2,3} = 0,0035$	18	45,0
Отказ от еды	2	12,5	7	70,0	2	14,29	$p = 0,002$ $p_{1,2} = 0,0054$ $p_{2,3} = 0,0027$	14	35,0
Плохой ночной сон	3	18,75	4	40,0	7	50,0	$p = 0,41$	14	35,0
Всего	16	100,0	10	100,0	14	100,0	–	40	1,00

Примечание. Указаны значения ошибки при проведении точного теста Фишера при сравнении трех групп. При выявлении статистических различий при попарных сравнениях они указывались дополнительно. В группе 4 (контроль) жалобы выявлены не были. КМ — кисломолочная смесь; СТ — стандартная пресная смесь без пробиотика; ГВ — грудное вскармливание.

Note. The error values for the Fisher exact test in comparison of three groups are indicated. In case of detecting statistical differences in pairwise comparisons, they were indicated additionally. No complaints were identified in Group 4 (control). AMF (КМ) — acidified milk formula; NAMF (СТ) — non-acidified milk formula without a probiotic; BF (ГВ) — breastfeeding.

беспокойство, плач при кормлении ($n = 15$; 38,00%), метеоризм ($n = 19$; 48,00%), нарушения консистенции стула ($n = 16$; 50,00%), запоры ($n = 14$; 35,00%).

При анализе динамики симптомов в постинфекционный период у большего количества пациентов ($n = 27$; 67,50%) отмечали сохранение быстрого насыщения ($n = 8$; 20,00%), увеличения частоты стула ($n = 7$; 17,50%), беспокойства при приеме пищи ($n = 6$; 15,00%) и метеоризма ($n = 7$; 17,50%). Дети предъявляли жалобы на метеоризм ($n = 3$; 7,50%), учащенный стул ($n = 2$; 5,00%), снижение аппетита ($n = 2$; 5,00%), запоры ($n = 1$; 2,50%). У детей из группы 2 доминировали метеоризм ($n = 4$; 10,00%), вздутие живота ($n = 3$; 7,50%), снижение аппетита ($n = 3$; 7,50%) и умеренный дискомфорт в животе ($n = 3$; 7,50%). В единичных наблюдениях имели место запоры ($n = 1$; 2,50%), диарея ($n = 1$; 2,50%).

Наиболее часто появление или усиление диспептических симптомов отмечали в период с 1-й по 2-ю контрольную точку наблюдения. У 13 пациентов в этот период регистрировалось снижение частоты дефекации до двух и менее раз в неделю ($n = 13$; 32,50%), появлялись затруднения при самостоятельной дефекации ($n = 11$; 27,50%). На 2-м мес катamnестического наблюдения эпизоды длительной задержки стула, уменьшения частоты дефекации до двух раз в неделю, изменения консистенции стула (плотный, комочками, тип 1–2 по Бристольской шкале оценки стула) были выявлены у 22 (35,00%) детей. Значительно реже ($n = 5$; 12,50%) отмечалась периодическая учащенная дефекация (три и более раз в сутки). Частота выявления диарейного синдрома была максимальной в первые 3 мес наблюдения ($n = 13$; 32,50%), имела отчетливую тенденцию к снижению в динамике наблюдения за пациентами. Так, на 9-й мес наблюдения данный симптом отмечали у 3 (7,50%) пациентов. Стоит также отметить, что длительность диарейного синдрома только в двух случаях превышала 14 дней (средняя продолжительность — $8 \pm 4,8$ дня), в клинической картине не было обнаружено признаков интоксикации, появлению симптомов не предшествовали погрешности в питании.

Характерной чертой наблюдаемого контингента было непостоянство жалоб, частое изменение ведущего симптома функциональных запоров, затрудняющее постановку окончательного диагноза с применением критериев, требующих сохранения симптомов не менее 6 мес.

По результатам наблюдения на основании Римских критериев IV пересмотра функциональные расстройства

желудочно-кишечного тракта (ФРЖКТ) были диагностированы у 17 детей (табл. 3). Частота выявления убывала в ряду: «функциональные запоры» ($n = 10$; 25,0%), «функциональная диарея» ($n = 3$; 7,50%), «младенческие колики» ($n = 2$; 5,0%), «синдром циклических рвот» ($n = 2$; 5,0%). У всех пациентов были исключены «симптомы тревоги» (упорный крик, повторные рвоты, рвота с кровью, отсутствие набора массы тела или потеря массы тела, появление крови в стуле, необъяснимая лихорадка).

Частота выявления ФРЖКТ не имела статистически значимых различий между группами пациентов, перенесших кампилобактериоз и получавших разное питание (см. табл. 3).

Как видно из рис. 1, нарушения микробиоценоза кишечника во всех группах характеризовались уменьшением уровня симбиотических микроорганизмов разной степени выраженности. Наиболее выраженное снижение по сравнению с уровнем контроля касалось *Bifidobacterium* spp. и *B. thetaiotaomicron* ($p = 0,03$ и $p = 0,01$ соответственно). Данный показатель был ниже значений пациентов из контрольной группы на 2 lg КОЕ/г у 12 детей из группы 3 (75,00%) и 8 детей из группы 2 (80%).

Анализ состава микробиоценоза кишечника у пациентов в зависимости от формирования ФРЖКТ (рис. 2) в катamnестический период позволил выявить характерные изменения в виде значительного снижения уровня *Bifidobacterium* spp., *F. Prausnitzii* и *B. Thetaiotaomicron* при формировании данной патологии. Нельзя исключить, что подобные изменения могут свидетельствовать о возможной роли нарушений микробиоценоза кишечника при формировании в постинфекционном периоде ФРЖКТ.

Формирование ФРЖКТ и сопутствующие данным заболеваниям клинические симптомы влияют на пищевое поведение ребенка, его рост и развитие (рис. 3). 75% пациентов ($n = 30$) после перенесенного кампилобактериоза замедляли темпы прибавки массы тела и переходили в более низкий коридор развития. Наиболее выраженная тенденция по длительному снижению прибавки массы тела отмечалась у пациентов с исходно низкими показателями (1–3-й коридор). Лишь у 10 (25,0%) пациентов после перенесенного кампилобактериоза не было зафиксировано замедления прибавки массы тела, причем 4 из них (10,0%) в периоде реконвалесценции получали смесь NAN кисломолочный, а у 1 пациента, получавшего данную смесь, отмечалась более быстрая прибавка массы тела. В дальнейшем в ходе катamnестического наблюдения симптомы ФРЖКТ не определялись

Таблица 3. Частота выявления функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у пациентов исследуемых групп

Table 3. Functional bowel disorders frequency in patients of different study groups

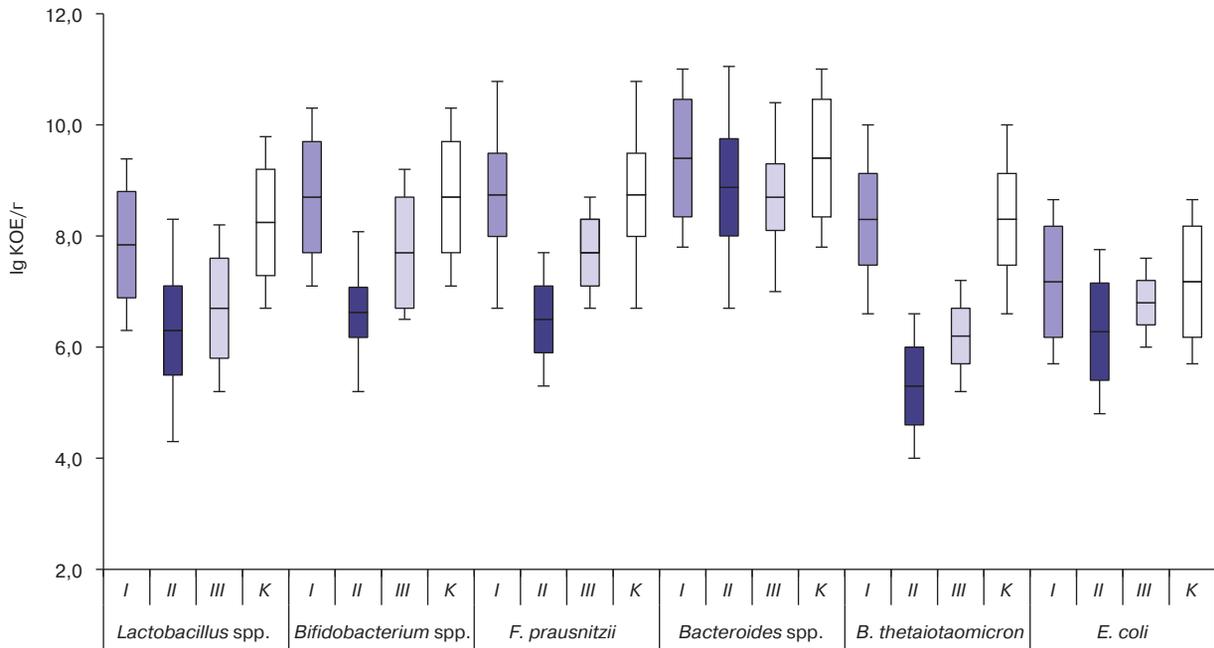
Параметр	Группа 1 КМ		Группа 2 СТ		Группа 3 ГВ		p	Всего	
	n	%	n	%	n	%		n	%
Функциональные запоры	2	14,29	4	40,0	4	25,0	$p = 0,63$	10	25,0
Функциональная диарея	1	7,14	1	10,0	1	6,25	$p = 0,94$	3	7,5
Младенческие колики	0	0	1	10,0	1	6,25	$p = 0,52$	2	5,0
Синдром циклических рвот	0	0	1	10,0	1	6,25	$p = 0,25$	2	5,0
Всего	3	21,43	7	70,0	7	43,75	$p = 0,062$ $p_{1,2} = 0,017$	17	42,5

Примечание. Для оценки значимости различий применялся точный тест Фишера. В группе 4 (контроль) ФРЖКТ диагностированы не были. КМ — кисломолочная смесь; СТ — стандартная пресная смесь без пробиотика; ГВ — грудное вскармливание.

Note. Fisher exact test was used to assess the statistical significance of differences. Group 4 (control) did not diagnose any functional bowel disorders. AMF (КМ) — acidified milk formula; NAMF (СТ) — non-acidified milk formula without a probiotic; BF (ГВ) — breastfeeding.

Рис. 1. Особенности микробиоценоза кишечника у детей раннего возраста на 21-е сут с момента начала заболевания по данным ПЦР в режиме реального времени

Fig. 1. Features of intestinal microbiocenosis in infants 21 days after disease onset according to real-time PCR

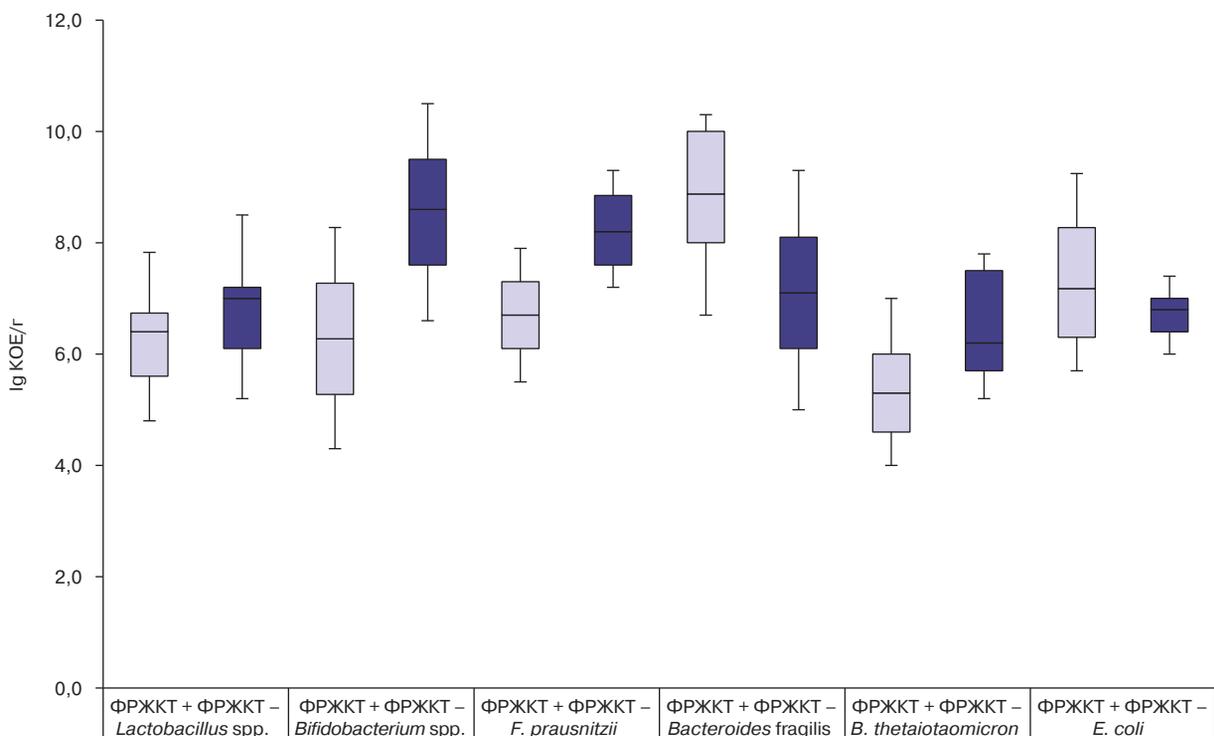


Примечание. Обозначения на оси абсцисс: I — группа 1 (КМ), II — группа 2 (СТ), III — группа 3 (ГВ), К — контрольная группа. Центральная часть диаграммы соответствует 2-му и 3-му квартилям распределения, линии погрешностей — минимальному и максимальному значению показателя.

Note. X-axis: I — group 1 (AMF), II — group 2 (NAMF), III — group 3 (BF), C (K) — control group. The central part of the diagram corresponds to the 2nd and 3rd distribution quartiles, the variation line corresponds to the minimum and maximum indicator value.

Рис. 2. Параметры микробиоценоза кишечника у детей раннего возраста на 21-е сут с начала заболевания по данным ПЦР в режиме реального времени в зависимости от формирования ФРЖКТ

Fig. 2. Features of intestinal microbiocenosis in infants 21 days after disease onset according to real-time PCR depending on the functional bowel disorders development



Примечание. Центральная часть диаграммы соответствует 2-му и 3-му квартилям распределения, линии погрешностей — минимальному и максимальному значению показателя.

Note. The central part of the diagram corresponds to the 2nd and 3rd distribution quartiles, the variation line corresponds to the minimum and maximum indicator value.

у большинства пациентов ($n = 28$; 70,0%). У 12 пациентов (30,0%) даже после года наблюдения при оценке центильных таблиц масса тела была на 1 ($n = 7$; 17,5%) или 2 ($n = 4$; 10,0%) коридора ниже, чем до заболевания.

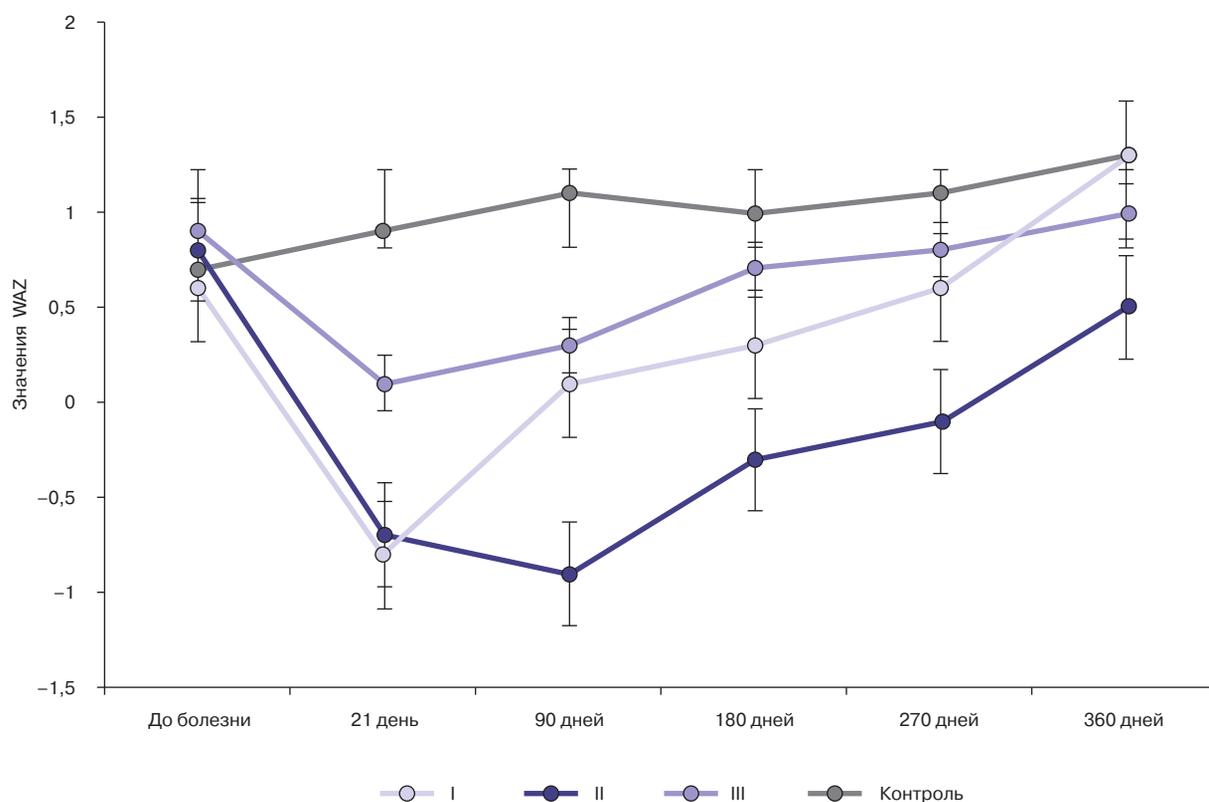
По итогам наблюдения у 7 детей отмечалось снижение индекса «масса тела к возрасту», соответствующее дефициту массы тела, у 6 детей одновременно отмечалась недостаточности питания по показателю «индекс массы тела к возрасту». Все они сформировали ФРЖКТ в периоде катамнестического наблюдения. Из них 5 детей получали смеси, не содержащие пробиотика. После проведенной терапии у 1 ребенка отмечалась избыточная масса тела по соотношению «масса тела к возрасту», что также свидетельствует о значительных нарушениях питания.

Наиболее высоким было количество пациентов с дефицитом массы тела (табл. 4) в группе, получавшей стандартные пресные смеси без пробиотика ($n = 5$; 12,5%). Это еще раз показывает, что осознанный выбор определенной детской молочной смеси играет важную роль в восстановлении нормальной траектории развития.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных ранее исследований показывают, что группа пациентов младшего возраста имеет наиболее высокие шансы тяжелого течения кампилобактериоза и уязвима для негативного воздействия как лекарственных препаратов, так и самого возбудителя. Наиболее показательным является воздействие кам-

Рис. 3. Изменение значения индекса WAZ (weight age z-score; индекс «масса к возрасту») в динамике наблюдения
Fig. 3. Changes in the WAZ index (weight age z-score; mass-to-age index) in dynamics



Примечание. I — группа 1 (кисломолочная смесь) II — группа 2 (пресная смесь без пробиотика), III — группа 3 (грудное вскармливание).
Note. I — group 1 (AMF), II — group 2 (NAMF), III — group 3 (BF).

Таблица 4. Распределение антропометрических показателей в изучаемой выборке ($n = 40$)

Table 4. Distribution of anthropometric parameters in the study sample ($n = 40$)

Показатель	z-score											
	< -2		От -2 до -1		От -1 до 0		От 0 до +1		От +1 до +2		> +2	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
WAZ	7	17,50	7	17,50	12	30,00	6	15,00	8	20,00	1	2,50
HAZ	1	2,50	6	15,00	15	37,50	14	35,00	3	7,50	1	2,50
BAZ	6	15,00	8	20,00	7	17,50	11	27,50	5	12,50	3	7,50

Примечание. WAZ — масса тела к возрасту (weight for age z-score); HAZ — рост к возрасту (height for age z-score), BAZ — индекс массы тела к возрасту (body mass index for age z-score).

Note. WAZ — mass-to-age (weight for age z-score); HAZ — height-to-age (height for age z-score), BAZ — BMI-to-age (body mass index for age z-score).

пилобактерий на состав микробиоценоза кишечника и работу ЖКТ [8].

Большинство факторов, значительно повышающих вероятность негладкого течения постинфекционного периода и реконвалесцентного бактериовыделения, ассоциированы с дефектами питания детей [16]. Пробиотический штамм *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, входящий в состав детской молочной смеси «NAN кисломолочный», способен поддерживать симбиотическую микробиоту, нормализовать моторику кишечника, сокращая длительность диареи [17]. Важным преимуществом смеси является включение в ее состав нуклеотидов [18], принимающих активное участие в восстановлении анатомической и функциональной состоятельности эпителия пищеварительного тракта [19].

Проведенное исследование имеет ряд ограничений: количество включенных пациентов определило несоответствие полученных результатов критериям нормального распределения, что не позволяет однозначно экстраполировать результаты исследования на большие группы и требует дальнейшего накопления наблюдений.

Одновременно с этим требуют дальнейшего изучения причины различий в составе микробиоценоза кишечника у пациентов сравнимых групп. Несмотря на статистическую значимость параметров по целому ряду маркерных микроорганизмов, отсутствие данных о составе микробиоценоза до инфицирования оставляет нерешенным вопрос, являются данные феномены следствием инфекционного процесса и проводимой терапии или факторами, предопределившими характер протекания заболевания.

Несмотря на имеющиеся ограничения, данные, полученные в ходе исследования, согласуются с результатами других авторов. Исследование M.I. Hossain, проведенное в Южной Азии, также продемонстрировало, что тяжелые формы кампилобактериоза способны замедлять рост детей в возрасте до 5 лет [20]. В качестве вероятных механизмов, лежащих в основе данного процесса, авторы предполагают развитие мальабсорбции, повышенной кишечной проницаемости и нарушений моторики, следующих за нарушениями микробиоценоза кишечника и субоптимальным иммунным ответом при кампилобактериозе у детей младшего возраста. При анализе данных, полученных на животных моделях кампилобактериоза [21], была также подтверждена связь нарушения качественного и количественного состава микробиоценоза кишечника и затяжного течения инфекционного процесса (длительное нарушение частоты и консистенции стула, замедление прибавки массы тела животных).

Формирование микробиоты кишечника человека в первые два года жизни характеризуется рядом стереотипных изменений в рамках определенной «программы». Отклонения от этой нормальной программы развития могут приводить к дефициту массы тела и нарушениям роста [22]. Кампилобактериоз способен вмешиваться в данные процессы, создавая серьезные трудности для выбора оптимальной схемы питания ребенка после перенесенной инфекции.

Грудное молоко оказывает наиболее сильное гармонизирующее воздействие на микробиоценоз кишечника младенцев, обеспечивая эффективное переваривание и одновременно устойчивость к внешним влияниям [23]. Это согласуется и расширяет ранее полученные данные, свидетельствующие о протективном эффекте грудного вскармливания при кампилобактериозе [18, 24], что еще раз подтверждает: грудное вскармливание —

лучший способ формирования оптимального состава кишечной микробиоты у ребенка. Одновременно с этим пациенты, находящиеся на искусственном вскармливании, имеют высокие риски как формирования ФРЖКТ в кампестическом периоде кампилобактериоза, так и замедления роста и развития. Одним из механизмов, лежащих в основе данного процесса, является нарушение состава микробиоценоза кишечника. В частности, в проведенном исследовании наблюдалась связь между неблагоприятным течением кампестического периода и низким содержанием бифидобактерий. Ранее было показано, что бифидобактерии, в частности *Bifidobacterium* spp., содержат гены, участвующие в поглощении и метаболизме олигосахаридов грудного молока, и играют важную роль в формировании здорового кишечного сообщества в раннем детстве [25]. Так, в работе M.R. Vomhof обсуждается важная роль данных микроорганизмов в утилизации энергии из нутриентов и их влияние на баланс гормонов [26]. Выявленное у детей с неблагоприятным течением кампестического периода снижение двух маркерных микроорганизмов — *F. prausnitzii* и *B. thetaiotaomicron* — подтверждает их значение для регуляции проницаемости кишечного барьера и уменьшения уровня тканевого воспаления [27]. При нахождении в кишечнике в достаточном количестве данные микроорганизмы, вероятно, способны препятствовать формированию висцеральной гиперчувствительности и ФРЖКТ у детей, перенесших кампилобактериоз.

Таким образом, нарушения состава кишечной микробиоты при кампилобактериозе носят долгосрочный характер и способны оказывать существенное влияние на программирование роста ребенка.

У детей, находящихся на смешанном или искусственном вскармливании, включение в комплекс лечебных мероприятий питательных смесей с пробиотиками оказывает выраженный терапевтический эффект и может применяться также в качестве одного из основных средств реабилитации реконвалесцентов кампилобактериоза.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

С.Е. Украинцев занимает должность медицинского директора ООО «Нестле Россия».

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Sergey E. Ukraintsev holds the position of medical director of Nestlé Russia.

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

ORCID

К.Д. Ермоленко

<https://orcid.org/0000-0002-1730-8576>

С.Е. Украинцев

<https://orcid.org/0000-0001-6540-9630>

Н.В. Гончар

<https://orcid.org/0000-0002-5938-2934>

Н.В. Скрипченко

<https://orcid.org/0000-0002-7218-9346>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kaakoush NO, Castaño-Rodríguez N, Mitchell HM, Man SM. Global epidemiology of Campylobacter infection. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(3):687–720. doi: <https://doi.org/10.1128/CMR.00006-15>
2. Cribb DM, Varrone L, Wallace RL, et al. Risk factors for campylobacteriosis in Australia: outcomes of a 2018–2019 case-control study. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):586. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07553-6>
3. Бехтерева М.К., Ныркова О.И., Сиземов А.Н. Кампилобактериоз // *Педиатр*. — 2012. — Т. 3. — № 3. — С. 102–109. [Behтерева МК, Nirkova OI, Sizemov AN. Campylobacteriosis. *Pediatrician*. 2012;3(3):102–109. (In Russ).]
4. Потапова Т.В., Лиознов Д.А., Драп А.С., Ермоленко К.Д. Эпидемиологические и клинико-лабораторные аспекты кампилобактериоза // *Фарматека*. — 2017. — Т. 5. — № 13. — С. 40–43. [Potarova TV, Lioznov DA, Drap AS, Ermolenko KD. Epidemiological and clinical and laboratory aspects of campylobacteriosis. *Farmateka*. 2017;5(13):40–43. (In Russ).]
5. Горелов А. В. Кампилобактериоз у детей // *Инфекционные болезни*. — 2004. — Т. 2. — № 3. — С. 80–82. [Gorelov AV. Campylobacteriosis in children. *Infectious Diseases*. 2004;2(3):80–82. (In Russ).]
6. Samie A, Moropeng RC, Tanih NF, et al. Epidemiology of Campylobacter infections among children of 0–24 months of age in South Africa. *Arch Public Health*. 2022;80(1):107. doi: <https://doi.org/10.1186/s13690-022-00850-1>
7. Tenkate T, Stafford R. Risk factors for campylobacter infection in infants and young children: a matched case-control study. *Epidemiol Infect*. 2001;127(3):399–404. doi: <https://doi.org/10.1017/s0950268801006306>
8. Ермоленко К.Д. Возможности прогнозирования неблагоприятных исходов кампилобактериоза у детей // *Детские инфекции*. — 2023. — Т. 22. — № 1. — С. 14–18. — doi: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-1-14-18> [Ermolenko KD. Possibilities of prediction of campylobacteriosis adverse outcomes in children. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2023;22(1):14–18. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-1-14-18>]
9. MAL-ED Network Investigators. Relationship between growth and illness, enteropathogens and dietary intakes in the first 2 years of life: findings from the MAL-ED birth cohort study. *BMJ Glob Health*. 2017;2(4):e000370. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2017-000370>
10. do Nascimento Veras H, Medeiros PH, Ribeiro SA, et al. Campylobacter jejuni virulence genes and immune-inflammatory biomarkers association with growth impairment in children from Northeastern Brazil. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(10):2011–2020. doi: <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3337-0>
11. Ермоленко К.Д., Мартенс Э.А., Болдырева Н.П., Ермоленко Е.И. Рациональная терапия кампилобактериоза у детей // *Фарматека*. — 2019. — Т. 26. — № 10. — С. 40–44. — doi: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.10.40-44> [Ermolenko KD, Martens EA, Boldyreva NP, Ermolenko EI. Rational therapy for campylobacteriosis in children. *Farmateka*. 2019;26(10):40–44. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.10.40-44>]
12. Бехтерева М.К., Анохин В.А., Халиуллина С.В. *Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным кампилобактериозом*. — 2018. [Bekhtereva MK, Anokhin VA, Khaliullina SV. *Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya) okazaniya meditsinskoj pomoshchi detyam, bol'nym kampilobakteriozom*. 2018. (In Russ).]
13. Benninga MA, Nurko S, Faure C, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00182-7. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.016>
14. Бельмер С.В., Волынец Г.В., Горелов А.В. и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 1 // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2020. — Т. 65. — № 4. — С. 150–161. — doi: <https://doi.org/10.21508/10274065-2020-65-4-150-161> [Belmer SV, Volynets GV, Gorelov AV, et al. Functional digestive disorders in children. Guidelines of Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. Part 1. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(4):150–161. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/10274065-2020-65-4-150-161>]
15. de Onis M, Onyango A, Borghi E, et al. *WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development*. World Health Organization; 2006.
16. Mitakakis TZ, Wolfe R, Sinclair MI, et al. Dietary intake and domestic food preparation and handling as risk factors for gastroenteritis: a case-control study. *Epidemiol Infect*. 2004;132(4):601–606. doi: <https://doi.org/10.1017/s0950268804002365>
17. Jungersen M, Wind A, Johansen E, et al. The Science behind the Probiotic Strain Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12. *Microorganisms*. 2014;2(2):92–110. doi: <https://doi.org/10.3390/microorganisms2020092>
18. Morrow A, Ruiz-Palacios G, Altaye M, et al. Human milk oligosaccharide blood group epitopes and innate immune protection against campylobacter and calicivirus diarrhea in breastfed infants. *Adv Exp Med Biol*. 2004;554:443–446. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4757-4242-8_61
19. Тихомирова О.И., Скрипченко Н.В., Бехтерева М.К., Кирилленко Л.А. Результаты апробации смесей «Нан» и «Нан кисломолочный» при острых кишечных инфекциях у детей раннего возраста // *Вопросы детской диетологии*. — 2004. — Т. 2. — № 4. — С. 56–59. [Tikhomirova OI, Skripchenko NV, Bekhtereva MK, Kirilenko LA. Rezul'taty aprobatsii smesei "NAN" i "NAN kislomolochnyi" pri ostrykh kishhechnykh infektsiyakh u detei rannego vozrasta. *Pediatric Nutrition*. 2004;2(4):56–59. (In Russ).]
20. Hossain MI, Nasrin S, Das R, et al. Symptomatic and Asymptomatic Campylobacter Infections and Child Growth in South Asia: Analyzing Data from the Global Enteric Multicenter Study. *Am J Trop Med Hyg*. 2023;108(6):1204–1211. doi: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.22-0347>
21. Sung J, Morales W, Kim G, et al. Effect of repeated Campylobacter jejuni infection on gut flora and mucosal defense in a rat model of post infectious functional and microbial bowel changes. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25(6):529–537. doi: <https://doi.org/10.1111/nmo.12118>
22. Li H, Chen H, Wang J, et al. Influence of microplastics on the growth and the intestinal microbiota composition of brine shrimp. *Front Microbiol*. 2021;12:717272. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.717272>
23. Lee G, Pan W, Peñataro Yori P, et al. Symptomatic and asymptomatic Campylobacter infections associated with reduced growth in Peruvian children. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(1):e2036. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002036>
24. Bian X, Garber JM, Cooper KK, et al. Campylobacter abundance in breastfed infants and identification of a new species in the global enterics multicenter study. *mSphere*. 2020;5(1):e00735-19. doi: <https://doi.org/10.1128/mSphere.00735-19>
25. Childs CE, Røytiö H, Alhoniemi E, et al. Xylo-oligosaccharides alone or in synbiotic combination with Bifidobacterium animalis subsp. lactis induce bifidogenesis and modulate markers of immune function in healthy adults: a double-blind, placebo-controlled, randomised, factorial cross-over study. *Br J Nutr*. 2014;111(11):1945–1956. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114513004261>
26. Bomhof MR, Saha DC, Reid DT, et al. Combined effects of oligofructose and Bifidobacterium animalis on gut microbiota and glycemia in obese rats. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(3):763–771. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.20632>
27. Wiredu Ocansey DK, Hang S, Yuan X, et al. The diagnostic and prognostic potential of gut bacteria in inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*. 2023;15(1):2176118. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2176118>

С.Я. Волгина¹, Н.А. Соловьева¹, Г.А. Кулакова¹, Е.А. Курмаева¹, Л.И. Мухаметдинова²,
Э.Л. Рашитова¹

¹ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

² Детская поликлиника № 9, Казань, Российская Федерация

Анализ эффективности терапии при поздней диагностике синдрома Альпорта у ребенка: клинический случай

Контактная информация:

Соловьева Наиля Анасовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета

Адрес: 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7 (843) 56-74-52, тел. моб.: +7 (960) 047-82-86, e-mail: Nailya-soloveva@mail.ru

Статья поступила: 09.07.2023, принята к печати: 18.12.2023

Обоснование. Синдром Альпорта — системное, наследственное, прогрессирующее заболевание, характеризующееся ультраструктурными изменениями гломерулярной базальной мембраны, вызванными патогенными вариантами генов коллагена IV. Применение с целью нефропротекции ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) эффективно на стадии микрогематурии и/или альбуминурии. Тактика лечения при развитии нефротического синдрома у таких больных остается предметом дискуссии. **Описание клинического случая.** У пациента в период новорожденности выявлена протеинурия, в месячном возрасте — гематурия. В возрасте 6 лет диагностирован наследственный нефрит, назначен иАПФ, но протеинурия продолжила нарастать. В возрасте 8,5 лет диагноз подтвержден результатами пункционной нефробиопсии — установлены коллагенопатия, тип IV, фокально-сегментарный гломерулосклероз. Кроме того, диагностированы хроническая двусторонняя нейросенсорная тугоухость и двусторонний миопический астигматизм. Дополнительно назначен циклоспорин А (125 мг/сут). Через 14 мес лечения отмечено повышение концентрации в крови цистатина С, мочевины, мочевой кислоты, холестерина. При снижении дозы циклоспорина А до 100 мг/сут концентрации указанных показателей снизились, но вместе с тем отмечено увеличение протеинурии. В возрасте 10 лет 2 мес с целью усиления нефропротективной терапии назначен блокатор рецепторов ангиотензина II (кандесартан 8 мг/сут). В возрасте 11 лет выполнено повторное повышение дозы иммунодепрессанта, что привело к снижению расчетной скорости клубочковой фильтрации, увеличению концентрации в крови креатинина, цистатина С, мочевины, холестерина, мочевой кислоты и калия. Изменения расценены как циклоспоринозависимость. Доза циклоспорина А снижена до 125 мг/сут, а с 14-летнего возраста — до 100 мг/сут. При наблюдении пациента до возраста 15,5 лет отмечено прогрессирование хронической болезни почек. **Заключение.** Нефропротективное лечение ребенка с синдромом Альпорта, начатое после развития нефротического синдрома, не остановило прогрессирования хронической болезни почек. Добавление к лечению циклоспорина А в относительно высокой дозе снижало протеинурию, но привело к появлению признаков нефротоксичности и циклоспоринозависимости.

Ключевые слова: клинический случай, синдром Альпорта с нефротическим синдромом, динамическое наблюдение, циклоспорин

Для цитирования: Волгина С.Я., Соловьева Н.А., Кулакова Г.А., Курмаева Е.А., Мухаметдинова Л.И., Рашитова Э.Л. Анализ эффективности терапии при поздней диагностике синдрома Альпорта у ребенка: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2023;22(6):537–545. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2705>

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром Альпорта — системное, наследственное, прогрессирующее заболевание, характеризующееся ультраструктурными изменениями гломерулярной базальной мембраны [1]. Распространенность синдрома Альпорта, по данным зарубежных исследований, варьирует от 2 (Финляндия) до 20 случаев (США) на 100 тыс. детского населения [2, 3]. Актуальные сведения о распространенности синдрома в России отсутствуют. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в 13 регионах Советского Союза в 70–80-х гг. прошлого столетия, распространенность синдрома Альпорта составляла до 17 случаев на 100 тыс. детей [4]. Заболевание вызвано патогенными вариантами генов $\alpha 3$ - [5], $\alpha 4$ - [6] и $\alpha 5$ -цепей коллагена IV [7], формирующих гетеротримеры в структуре базальной мембраны почечных клубочков, хрусталика, сетчатки и роговицы

глаза [8]. Нарушение синтеза хотя бы одной из этих цепей ведет к химической и механической нестабильности, дезорганизации базальных мембран с развитием прогрессирующей нефропатии и почечной недостаточности [9]. Наряду с признаками нефропатии для синдрома Альпорта характерны нейросенсорная тугоухость, поражение глаз, артериальная гипертензия [10, 11].

Лечение синдрома Альпорта нацелено на замедление прогрессирования заболевания путем применения нефропротективных препаратов. Так, O. Gross и соавт. (2012) в наблюдательном исследовании (данные регистра) продолжительностью более двух десятилетий продемонстрировали снижение риска прогрессирования заболевания при применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Эффективность иАПФ была выше при начале терапии на стадии изолированной гематурии или микроальбуминурии. Протеин-

урия в начале терапии снижалась, но в последующем, как правило, у пациентов с протеинурией $> 0,3$ г/сут, возвращалась к исходным значениям [12]. Безопасность и эффективность иАПФ (снижение риска прогрессирования заболевания почек) у детей с синдромом Альпорта позднее была подтверждена и в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании. При этом также установлено, что терапия иАПФ, инициированная до появления протеинурии, ассоциирована с более низким риском наступления терминальной стадии и летального исхода болезни [13]. Этот результат подтверждает необходимость ранней диагностики синдрома Альпорта и, соответственно, раннего начала нефропротективной терапии. Согласно рекомендациям С.Е. Kashtan и О. Gross (2021), при наличии протеинурии (белок мочи > 4 мг/м²/ч или $> 0,2$ мг/мг креатинина) всем пациентам с синдромом Альпорта, помимо иАПФ, может быть назначен (по показанию off-label) блокатор рецепторов ангиотензина типа II [14]. Такое усиление терапии рефрактерных к лечению детей с синдромом Альпорта снижает протеинурию, не оказывая при этом влияния на артериальное давление, а также не вызывая риска прогрессирования повреждения почек [15].

При синдроме Альпорта снижение количества белка в моче и нефропротективный эффект (прекращение прогрессирования поражения почек, отсутствие признаков нефротоксичности) могут быть достигнуты также и при длительном (до пяти лет) применении циклоспорина [16]. Показано также, что циклоспорин эффективен в снижении протеинурии у пациентов с синдромом Альпорта в стадии хронической болезни почек (соотношение белка и креатинина в моче ≥ 1 мг/мг и клиренс креатинина > 40 мл/мин/1,73 м²), но этот эффект временный [17]. Вместе с тем установлено, что у детей с синдромом

Альпорта циклоспорин индуцирует развитие нефропатии даже при относительно низкой концентрации препарата в сыворотке крови (< 100 нг/мл) в течение 2 лет [18]. Кроме того, М. Charbit и соавт. показали, что терапия циклоспорином девяти пациентов с синдромом Альпорта с протеинурией > 1 г/м²/сут и скоростью клубочковой фильтрации > 50 мл/мин/1,73 м² в течение не менее 6 мес была прекращена у четырех больных из-за неэффективности или побочных эффектов, еще у трех больных, получавших препарат в течение 14–42 мес, выявлены признаки нефротоксичности [19].

В связи с тем что проведение нефробиопсии и генетического исследования с целью верификации синдрома Альпорта труднодоступно, диагностика заболевания может быть выполнена со значительной задержкой. В этой связи актуальным остается изучение эффективности терапии синдрома Альпорта при поздней диагностике и развитии нефротического синдрома.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент Н., мужского пола, возраст 15 лет 6 мес, обратился за консультацией в связи с прогрессирующим снижением слуха.

Анамнез заболевания

(по данным медицинской документации)

С первых дней жизни в разовых порциях мочи у ребенка выявляли протеинурию, которая сохранялась в первый год жизни в диапазоне 0,132–0,165 г/л. В возрасте 1 мес выявлена микрогематурия, в возрасте 1 года — макрогематурия (эритроциты сплошь в поле зрения (п/з)). При обследовании ребенка в возрасте 1 года 4 мес обнаружены протеинурия (0,66 г/л), макрогематурия (эритроциты в большом количестве в п/з),

Svetlana Ya. Volgina¹, Nailya A. Solovyeva¹, Galina A. Kulakova¹, Elena A. Kurmayeva¹, Liliya I. Mukhametdinova², Elina L. Rashitova¹

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

² Children's Polyclinic No. 9, Kazan, Russia

Analysis of the Treatment Efficacy in Late Diagnosis of Alport Syndrome in a Child: Clinical Case

Background. Alport syndrome is a systemic, hereditary, progressive disease characterized by ultrastructural changes in the glomerular basement membrane caused by pathogenic variants of type IV collagen genes. The use of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) for nephroprotection is effective at the microhematuria and/or albuminuria stage. Treatment tactics in case of nephrotic syndrome development in such patients remains the subject of discussion. **Clinical case description.** The patient was diagnosed with proteinuria at the neonatal period and hematuria at the age of one month. The hereditary nephritis was diagnosed at the age of 6 years; the ACEI was administered, however, the proteinuria continued to increase. The diagnosis was confirmed at the age of 8.5 years via the puncture nephrobiopsy: collagenopathy, type IV, focal segmental glomerular sclerosis. Moreover, chronic bilateral sensorineural hearing loss and bilateral myopic astigmatism were diagnosed. Cyclosporin A (125 mg/day) was additionally prescribed. The increase in the cystatin C, urea, uric acid, cholesterol levels in blood was mentioned after 14 months of treatment. These parameters decreased after reducing cyclosporine A dose to 100 mg/day, however, proteinuria has increased. Angiotensin II receptor blocker (candesartan 8 mg/day) was prescribed to enhance nephroprotective therapy at the age of 10 years 2 months. Another increase of the immunodepressant dose was performed at the age of 11, it led to decrease in the estimated glomerular filtration rate and increase of creatinine, cystatin C, urea, cholesterol, uric acid, and potassium levels in the blood. These changes were considered as cyclosporine-dependent. The dose of cyclosporine A was reduced to 125 mg/day, and to 100 mg/day from the age of 14. There was no progression of chronic kidney disease at the follow-up at the age of 15.5 years. **Conclusion.** Nephroprotective treatment of a child with Alport syndrome initiated after the development of nephrotic syndrome did not stop the chronic kidney disease progression. Whereas relatively high doses of cyclosporin A have reduced proteinuria but led to nephrotoxicity and cyclosporin dependence.

Keywords: clinical case, Alport syndrome with nephrotic syndrome, case follow-up, cyclosporin

For citation: Volgina Svetlana Ya., Solovyeva Nailya A., Kulakova Galina A., Kurmayeva Elena A., Mukhametdinova Liliya I., Rashitova Elina L. Analysis of the Treatment Efficacy in Late Diagnosis of Alport Syndrome in a Child: Clinical Case. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(6):537–545. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2705>

лейкоцитурия (до 7000 в анализе мочи по Нечипоренко), расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) — 99,3 мл/мин/1,73 м² (норма 74–109 мл/мин/1,73 м²); по данным ультразвукового исследования (УЗИ) почек — точечные гиперэхогенные структуры в чашечно-лоханочной системе. Установлен диагноз: «Хронический дисметаболический пиелонефрит, функция почек сохранена». При обследовании в возрасте 2 лет — протеинурия (0,44 г/л), макрогематурия (эритроциты в большом количестве в п/з), pСКФ — 117 мл/мин/1,73 м². Было предложено провести нефробиопсию, от которой родители отказались. Мочевой синдром (протеинурия до 1,5 г/л и макрогематурия) в дальнейшем сохранялся при отсутствии жалоб и нарушений самочувствия.

В возрасте 6 лет 2 мес был выставлен диагноз «наследственный нефрит» (основания для изменения диагноза неизвестны, медицинскую документацию с результатами выполненных исследований родители предоставить не смогли), назначен иАПФ (эналаприл 2,5 мг/сут). Ребенок взят на диспансерный учет. В возрасте 6,5 лет проводились нефросцинтиграфия (почки расположены симметрично, форма и размеры не изменены), доплерография сосудов почек (признаков стеноза почечных артерий не обнаружено), аудиологический тест — слуховая функция не нарушена. В возрасте 6 лет 10 мес при плановом обследовании протеинурия до 2,07 г/л, макрогематурия (эритроциты сплошь в п/з), гиперфилтрация (pСКФ — 221 мл/мин/1,73 м²), по данным суточного мониторинга артериального давления выявлена стабильная артериальная гипертензия. Были назначены другой иАПФ (каптоприл 13 мг/сут), а также кетоаналоги аминокислот.

В возрасте 7 лет 8 мес при плановом обследовании (ребенок жалоб не предъявлял) отмечено увеличение протеинурии до 2,22 г/л, сохранение макрогематурии (эритроциты сплошь в п/з) и вместе с тем снижение в динамике pСКФ до 94 мл/мин/1,73 м² (норма 93–130 мл/мин/1,73 м²). Установлен диагноз «наследственный нефрит без нарушения функции слуха». Рекомендовано продолжить применение каптоприла, кетоаналогов аминокислот, проводить контроль функции почек и терапию для сохранения почечного кровотока (эуфиллин, пентоксифиллин) при плановых госпитализациях 2–3 раза в год.

На фоне лечения отмечено нарастание протеинурии (до 3 г/л) и сохранение макрогематурии, появились жалобы на снижение слуха. В этой связи принято решение о проведении нефробиопсии, которая осуществлена в возрасте 8 лет 6 мес в детской клинической больнице федерального уровня.

Электронная микроскопия показала, что клубочки гипертрофированы, капилляры выглядели несколько «вялыми», в интерстиции — слабый фиброз, дистрофия тубулярного эпителия, эритроциты в просвете канальцев. Толщина базальной мембраны капилляров неравномерна: наряду с тонкими участками (< 200 нм) имелись протяженные утолщенные участки. На значительном протяжении базальной мембраны наблюдались неровные, фестончатые контуры, а также протяженные участки разрыхления и расслоения *lamina densa*. Малые отростки подоцитов распластаны на значительном протяжении, подоциты крупные, многие двуядерные. Световая микроскопия: в одном клубочке отмечался сегментарный склероз капиллярных петель. В некото-

рых клубочках определялась мезангиальная гиперклеточность. Стенки капиллярных петель одноконтурные, неравномерной толщины. Изменения канальцев выражены умеренно, нефроциты с зернистой и вакуолизированной цитоплазмой, с десквамацией апикальных частей в просвет канальцев, просвет некоторых канальцев расширен. Мелкие очаги склероза интерстиция и атрофии канальцев занимали менее 5% площади, отмечалась слабая мононуклеарная инфильтрация. Имелись единичные очаги скопления пенистых клеток. Амиллоидоз не выявлен. Иммунофлуоресценция IgA, IgM, IgG — отрицательная; фракции комплемента C3, C1q и легкие цепи иммуноглобулинов каппа и лямбда — отрицательные. Заключение: морфологическая картина соответствует наследственной патологии коллагена типа IV с вторичным фокальным сегментарным гломерулосклерозом.

Кроме нефробиопсии выполнена аудиометрия, обнаружены признаки двусторонней сенсоневральной тугоухости, степень II. Ребенок консультирован офтальмологом: диагностирован миопический астигматизм OU слабой степени. При обследовании обратили внимание на внешние стигмы дизэмбриогенеза (подробное описание стигм в медицинской документации не представлено). С учетом результатов нефробиопсии была проведена ревизия диагноза, установлен «Наследственный нефрит (синдром Альпорта). Вторичный нефротический синдром (морфологически: фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), болезнь малых отростков подоцитов). Хроническая болезнь почек, стадия I. Хроническая двусторонняя нейросенсорная тугоухость II степени. Миопический астигматизм OU слабой степени». Выполнена коррекция лечения, назначен иммунодепрессант циклоспорин А (125 мг/сут), иАПФ (эналаприл 10 мг/сут). Спустя 8 мес терапии при контрольном обследовании по-прежнему определялись протеинурия (2,1 г/л), макрогематурия (эритроциты сплошь в п/з), железодефицитная анемия. Рекомендовано продолжить лечение.

При очередной плановой госпитализации в возрасте 9 лет 8 мес отмечены повышение концентрации мочевины в крови до 9,2 ммоль/л (норма 2,5–6,4 ммоль/л), цистатина С — 1,28 мг/л (норма 0,56–1,02 мг/л), мочевой кислоты — 527 мкмоль/л (норма 200–415 мкмоль/л), калия — 9,2 мкмоль/л (норма 3,5–5,1 мкмоль/л), протеинурия — 0,73 г/сут. Концентрация циклоспорина А в точке C2 (через 2 ч после введения плановой дозы препарата) составляла 775,5 нг/мл (необходимая терапевтическая концентрация в этой точке — 700–1200 нг/мл). Выявленные лабораторные изменения расценены как нефротоксичное действие циклоспорина А, в связи с чем его доза была снижена до 100 мг/сут (см. таблицу).

В возрасте 10 лет 2 мес ребенок был госпитализирован с жалобами на снижение слуха. При обследовании обнаружены протеинурия (1,076 г/сут), гипопротеинемия (общий белок сыворотки крови — 58,8 г/л; норма 60–80 г/л) и гипоальбуминемия (альбумин сыворотки крови — 33 г/л; норма 35–55 г/л), признаки нейросенсорной тугоухости (тугоухость сенсоневральная, справа II степень, слева III степень) и нарушения зрения (миопический астигматизм OU слабой степени, кератопатия).

Таблица. Лабораторный мониторинг безопасности циклоспорина А

Table. Laboratory safety monitoring of ciclosporin A

Показатели	Возраст										
	9 лет 8 мес	10 лет 2 мес	10 лет 8 мес	11 лет 2 мес		11 лет 8 мес	12 лет 2 мес	13 лет	14 лет	14 лет 8 мес	15 лет 5 мес
Суточная доза циклоспорина А, мг/сут	125	100	100	100	150	125	125	125	100	100	100
Циклоспорин А в сыворотке крови в точке С0*, нг/мл	н/д	53,7	50,3	34,0	126,5	42,8	62,4	62,7	< 20	< 30	39,4
Мочевая кислота, мкмоль/л (норма 200–415 мкмоль/л)	527	417	608	438	576	570	509	453	580	611	631
Холестерин общий, ммоль/л (норма 3,08–5,23 ммоль/л)	5,5	5,2	5,5	5,6	6,0	6,3	6,2	5,4	7,2	5,8	6,1
Мочевина, ммоль/л (норма 2,5–6,4 ммоль/л)	9,2	7,9	8,0	6,2	12,2	8,6	8,1	8,35	5,4	7,3	6,9
Цистатин С, мг/л (норма 0,56–1,02 мг/л)	1,28	н/д	1,13	1,02	1,61	0,80	н/д	1,31	0,98	0,95	1,12
Калий, ммоль/л (норма 3,5–5,1 ммоль/л)	5,1	5,0	4,6	4,5	6,1	5,2	4,8	5,2	4,5	4,8	4,7
рСКФ** (по формуле Шварца), мл/мин/1,73 м ²	108	132	104	109	72	80	91	90	89	90	88
Белок мочи, г/сут (норма 0,08–0,25 г/сут)	0,73	1,08	0,77	2,28	0,40	0,94	1,75	2,97	2,38	2,40	3,69
Max-min плотность мочи (проба Зимницкого) (норма 1011–1025)	1007–1014	1010–1020	1009–1012	1008–1012	н/д	1008–1010	1009–1010	1004–1010	1005–1014	1002–1007	1000–1007
Дневной/ночной диурез (проба Зимницкого), мл	н/д	н/д	н/д	240/850	н/д	340/260	480/700	510/440	450/550	645/585	460/250

Примечание. <*> — точка С0 — определение концентрации препарата в крови перед плановым введением. <***> — категории скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [20]: С1 — ≥ 90 мл/мин/1,73 м² (нормальная или повышенная), С2 — 60–89 мл/мин/1,73 м² (незначительно сниженная), С3а — 45–59 мл/мин/1,73 м² (умеренно сниженная), С3b — 30–44 мл/мин/1,73 м² (существенно сниженная), С4 — 15–29 мл/мин/1,73 м² (резко сниженная), С5 — < 15 мл/мин/1,73 м² (терминальная почечная недостаточность). Н/д — нет данных.

Note. <*> — C0 point — drug concentration in the blood before the planned administration. <***> — glomerular filtration rate (GFR) categories [20]: C1 — ≥ 90 ml/min/1,73 m² (normal or increased), C2 — 60–89 ml/min/1,73 m² (slightly reduced), C3a — 45–59 ml/min/1,73 m² (moderately reduced), C3b — 30–44 ml/min/1,73 m² (significantly reduced), C4 — 15–29 ml/min/1,73 m² (severely reduced), C5 — < 15 ml/min/1,73 m² (end-stage kidney disease). N/a (Н/д) — no data available.

Проведен лабораторный контроль безопасности циклоспорина А: при снижении дозы до 100 мг/сут наблюдалось увеличение протеинурии, но при этом отмечено снижение концентрации в крови мочевины, мочевой кислоты и общего холестерина (см. таблицу). Пациент выписан с диагнозом: «Наследственный нефрит (синдром Альпорта). Хроническая болезнь почек, стадия I. Вторичный нефротический синдром (морфологически: ФСГС). Хроническая двусторонняя нейросенсорная тугоухость II степени справа, III степени слева. Миопический астигматизм OU слабой степени, кератопатия». С целью усиления нефропротективной терапии добавлен блокатор рецепторов ангиотензина II (кандесартан 8 мг/сут). Спустя 6 мес при плановом обследовании было установлено снижение протеинурии до 0,774 г/сут. Было рекомендовано продолжить лечение.

В возрасте 11 лет 2 мес отмечено нарастание протеинурии (2,29 г/сут), выявлена низкая концентрация циклоспорина А в точке С0 (34 нг/мл), поэтому доза препарата была увеличена до 150 мг/сут. Однако в связи с побочными эффектами препарата (снижение рСКФ, увеличение концентрации в крови креатинина на 35% от предыдущего результата, цистатина С, мочевины,

холестерина, мочевой кислоты и калия) и повышением концентрации циклоспорина А в точке С0 до 126,5 нг/мл (см. таблицу) его доза была снижена до 125 мг/сут. Диагностирована хроническая болезнь почек стадии I–II. Вместе с циклоспорином ребенок продолжил получать эналаприл (10 мг/сут) и кандесартан (8 мг/сут), назначен аллопуринол (0,3 г/сут). На фоне этого лечения до 14-летнего возраста сохранялись протеинурия (1,75–2,97 г/сут) и гематурия (до 130 эритроцитов в п/з), рСКФ — около 90 мл/мин/1,73 м². Увеличение активности нефротического синдрома не отмечено в течение двух лет, поэтому доза циклоспорина А в возрасте 14 лет была снижена до 100 мг/сут (см. таблицу). Вместе с тем отмечено прогрессирование нейросенсорной тугоухости до III степени. Указанное выше лечение рекомендовано продолжить.

В возрасте 15 лет 5 мес при плановом обследовании протеинурия — 3,69 г/сут, гематурия (эритроциты 8 в п/з), рСКФ — 87,5 мл/мин/1,73 м². Ребенок выписан с диагнозом «Наследственный нефрит (синдром Альпорта). Хроническая болезнь почек стадии II. Вторичный нефротический синдром. Двухсторонняя хроническая сенсоневральная тугоухость III степени. Миопический астигматизм OU, кератопатия». Лечение рекомендовано продолжить.

Анамнез жизни

Ребенок от первой нормально протекавшей беременности, первых срочных родов, при рождении масса тела — 3980 г, длина тела — 55 см, по шкале APGAR — 7/9 баллов. Рос и развивался соответственно возрасту, с 8 лет отмечена избыточная масса тела. Профилактические прививки не проводили в связи с медицинским отводом (наличие протеинурии с первых дней жизни и гематурии с возраста 1 мес). Перенесенные заболевания: острые респираторные инфекции 2–3 раза в год.

Наследственный анамнез

Заболевания почек или случаи смерти от почечной недостаточности среди ближайших родственников в трех поколениях не выявлены.

Физикальная диагностика

При осмотре в возрасте 15 лет 6 мес состояние ребенка средней степени тяжести за счет основного заболевания. Рост — 175 см, масса тела — 76 кг, индекс массы тела — 24,8 кг/м² (+1,5 SD). Физическое развитие гармоничное, избыток массы тела. Половая формула: P₄, Ax₃, L₂, V₂, F₁. Тестикулы в мошонке, D = S 12–15 см³. Выявлены стигмы дизэмбриогенеза: оттопыренные уши, низкая линия роста волос на лбу и шее, гипертелоризм глаз и сосков, искривление и укорочение мизинца, X-образная деформация конечностей, плоскостопие. Кожный покров и видимые слизистые оболочки чистые, физиологической окраски. Лимфатические узлы не увеличены. Щитовидная железа не пальпируется. При аускультации дыхание везикулярное, частота дыхания — 18/мин. Сердечные тоны ритмичные, громкие, изолированные щелчки на верхушке, частота сердечных сокращений — 80 уд./мин, артериальное давление — 108/66 мм рт. ст. Живот мягкий, печень и селезенка не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный. Стул и мочеиспускание не нарушены.

Лабораторные исследования

Не рекомендованы.

Инструментальные исследования

Эхокардиография: пролапс митрального клапана с незначительной регургитацией, ложные хорды левого желудочка.

Динамика и исходы

На фоне проводимой терапии (иАПФ, блокатор рецепторов ангиотензина, циклоспорин А) наблюдается прогрессирование заболевания, что свидетельствует о низкой ее эффективности. Рекомендовано генетическое обследование, в том числе и ближайших родственников, проведение контрольной нефробиопсии для оценки степени прогрессирования заболевания и выбора тактики лечения. Диагноз уточнен: «Наследственный нефрит (синдром Альпорта). Вторичный нефротический синдром (морфологически: фокально-сегментарный гломерулосклероз). Хроническая болезнь почек стадии II. Хроническая двусторонняя нейросенсорная тугоухость III степени. Миопический астигматизм OU слабой степени. Кератопатия. Плоскостопие I степени. X-образная деформация нижних конечностей. Пролапс митрального клапана».

Прогноз

Учитывая наличие факторов риска прогрессирующего течения заболевания (прогрессирующая протеинурия с периода новорожденности, гематурия с 1 мес жизни, развитие ФСГС, диффузное утолщение базальной мембраны клубочков по данным нефробиопсии) и нефротоксичности иммуносупрессивной терапии, можно констатировать высокий риск развития тяжелой почечной недостаточности.

Временная шкала

Хронология развития болезни пациента Н. и ее ключевые события представлены на рисунке.

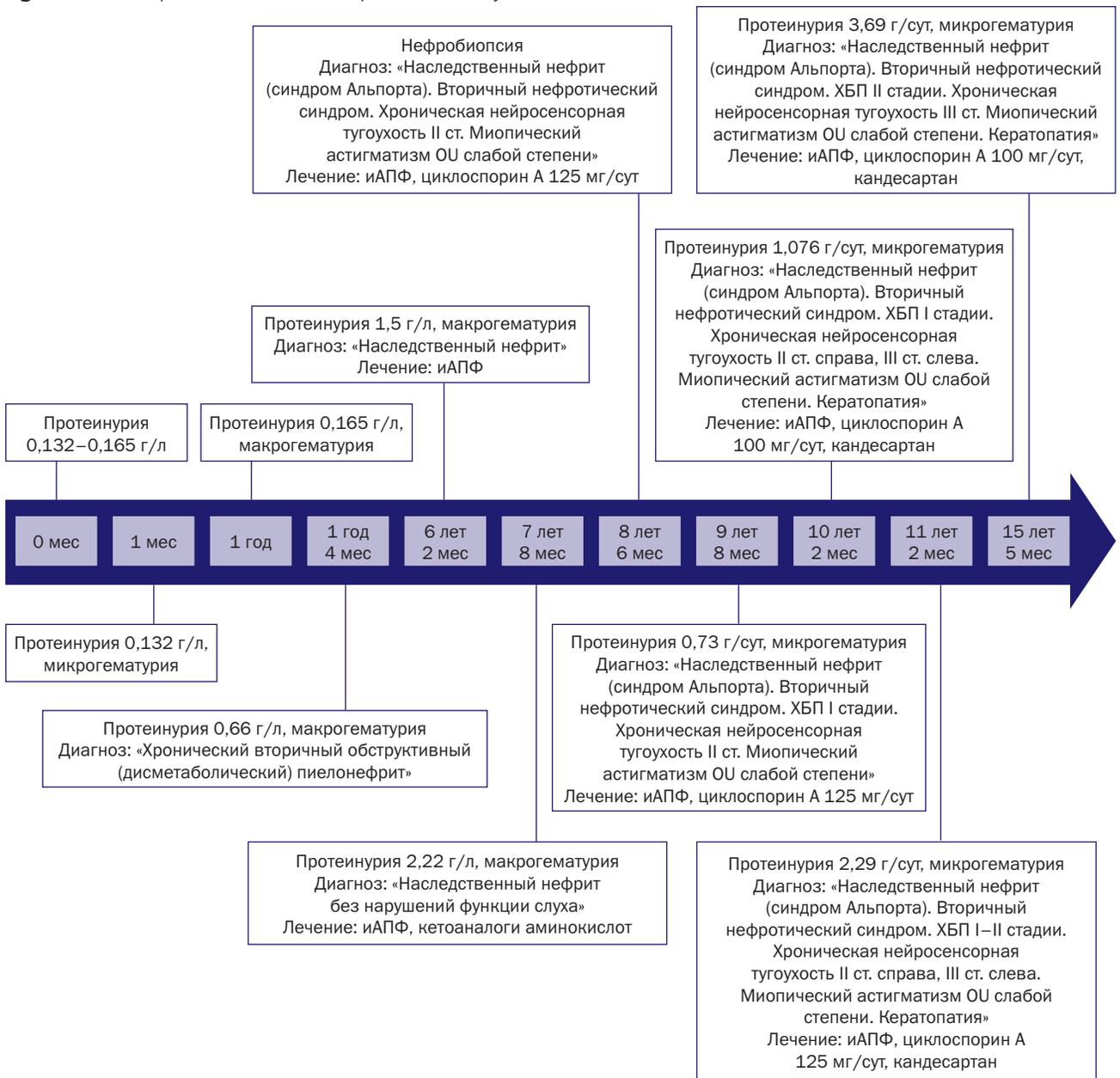
ОБСУЖДЕНИЕ

Причины поздней диагностики синдрома Альпорта

Представленное описание клинического случая демонстрирует длительный диагностический поиск. Первым диагнозом был «хронический дисметаболический пиелонефрит», установленный в связи с обнаружением протеинурии у ребенка в период новорожденности и гематурии — в возрасте 1 мес, лейкоцитурии — в возрасте 1 года 4 мес. Только к 6-летнему возрасту при прогрессировании протеинурии до 1,5 г/л и постоянной макрогематурии впервые был заподозрен наследственный нефрит. Диагноз невозможно было верифицировать по причине отказа родителей от проведения биопсии почек, которая показана при гематурии длительностью более года при сочетании с протеинурией, отсутствии кальциурии и структурных аномалий почек [21]. Как вариант, в таких случаях показано проведение и генетического исследования. Обнаружение расщепления гломерулярной базальной мембраны (при исследовании биоптатов почечной ткани) или патогенных вариантов генов коллагена COL4A3, COL4A4, COL4A5 является достаточным основанием для подтверждения синдрома Альпорта [22]. Вместе с тем генетическое исследование является более чувствительным и специфичным методом диагностики синдрома Альпорта в сравнении с биопсией почек [23]. Однако в нашем случае генетическое исследование не было проведено (не входит в перечень бесплатных услуг по полису обязательного медицинского страхования, а родители отказались от проведения исследования из-за его высокой стоимости (около 50 тыс. руб)). Отдельно следует отметить связь патогенных вариантов генов коллагена с синдромом Альпорта при наличии стигм дизэмбриогенеза [1, 24, 25]. В описанном нами случае на стигмы обратили внимание только в возрасте 8,5 лет.

При наличии постоянной гематурии, но отсутствииотягощенного семейного анамнеза, а также результатов нефробиопсии и генетического исследования синдром Альпорта с высокой вероятностью можно диагностировать при выявлении нейросенсорной тугоухости и ретинопатии [22], пик случаев которых приходится на возраст старше 10 лет [26, 27]. В представленном нами клиническом случае нарушение слуха и поражение глаз были выявлены в возрасте 8,5 лет, тогда как протеинурия к этому времени достигла уровня 3 г/л. Прогрессирующее течение болезни вынудило родителей ребенка дать согласие на проведение биопсии почек, в результате которой в возрасте 8,5 лет были обнаружены коллагенопатия, тип IV, и ФСГС (признак прогрессирующей гломерулопатии). На основании этих признаков установлен клинический диагноз:

Рисунок. Хронология развития болезни пациента Н. и ее ключевые события
Figure. Timeline of patient N. disease development and its key events



Примечание. иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ХБП — хроническая болезнь почек.

Note. ACEI (иАПФ) — angiotensin-converting enzyme inhibitors, CKD (ХБП) — chronic kidney disease.

«Наследственный нефрит (синдром Альпорта). Вторичный нефротический синдром (морфологически: ФСГС)». Следует учитывать, что клинические проявления сосудистой патологии при синдроме Альпорта, развивающейся в результате генетически детерминированных изменений структуры экстрацеллюлярного матрикса, вызванных нарушением синтеза коллагена IV, сходны с таковыми при синдроме Марфана [28, 29]. Кроме того, в нашем случае при электронной микроскопии почечного биоптата не обнаружено равномерного истончения базальной мембраны клубочковых капилляров, характерного для болезни тонких базальных мембран, а также признаков структурного дизэмбриогенеза (гипопластическая дисплазия почек) и дисметаболической нефропатии на стадии выраженного интерстициального нефрита (типичные признаки синдрома Альпорта) [22].

Таким образом, можно констатировать, что синдром Альпорта у описываемого нами ребенка можно было диагностировать еще в раннем возрасте (1,5–2 года) при выполнении генетического исследования и/или биопсии почек, показанной при гематурии длительностью более года, сочетавшейся с протеинурией. Однако биопсия почек в связи с подозрением на наследственный нефрит рекомендована только в 6-летнем возрасте, а проведена в возрасте 8,5 лет. Как следствие, нефропротективная терапия была начата со значительной задержкой.

Эффективность терапии при поздней диагностике синдрома Альпорта

В связи с подозрением на наличие наследственного нефрита в возрасте 6 лет ребенку был назначен иАПФ [30]. Такое начало терапии пациентов с синдромом Альпорта

обусловлено необходимостью замедления прогрессирования заболевания, и в частности развития терминальной стадии поражения почек, путем использования нефропротективных препаратов. А. Mastrangelo и соавт. (2021) в ретроспективном когортном исследовании показали эффективность (уменьшение протеинурии и изменение функции клубочков) и безопасность у детей с синдромом Альпорта последовательного введения блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) вплоть до ее тройной блокады (иАПФ, блокатор рецепторов ангиотензина и антагонист рецептора альдостерона спиронолактон) [15]. Считается, что блокада РААС способна снизить высокое внутриклубочковое артериальное давление и, как следствие, риск разрыва базальной мембраны и прогрессирования связанных с этим протеинурии и гломерулярного склероза [31]. Кроме того, блокируя действие альдостерона, можно воспрепятствовать увеличению продукции фибронектина и трансформирующего фактора роста бета, ассоциированных с развитием гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза [32]. Однако назначение блокаторов РААС детям с синдромом Альпорта допустимо в возрасте старше 12–24 мес в соответствии с типом наследования и клиническими проявлениями [14, 33]. В частности, пациентам мужского пола с X-сцепленным и аутосомно-рецессивным синдромом Альпорта лечение рекомендуется начать сразу после постановки диагноза, при аутосомно-доминантном типе — на стадии микрогематурии и/или микроальбуминурии [14, 30]. Раннее начало терапии иАПФ ассоциировано с более поздним наступлением терминальной стадии синдрома Альпорта [12].

В описанном нами случае на фоне позднего начала терапии иАПФ (эналаприл) протеинурия продолжала нарастать (до 3 г/л) вместе с развитием стабильной артериальной гипертензии. Позднее ошибочно был назначен другой иАПФ (каптоприл), что не изменило течения болезни. Только в возрасте 10 лет к терапии добавлен блокатор рецепторов ангиотензина. Замедление прогрессирования протеинурии было достигнуто через 6 мес двойной блокады РААС, но в последующем (через 4 мес, в возрасте 11 лет 2 мес) протеинурия вновь увеличилась. Последнее, возможно, связано с увеличением концентрации альдостерона из-за повышения в крови активности химаза, что позволяет «обойти» блокаду РААС (феномен «ускользания альдостерона») [34, 35]. В такой ситуации показано добавление к терапии детей с синдромом Альпорта спиронолактона с целью более эффективной (тройной) блокады РААС [15, 30].

Результаты нефробиопсии, полученные в возрасте 8,5 лет, подтвердили диагноз и выявили признаки вторичного нефротического синдрома, что было расценено врачами как основание для назначения циклоспорина А (125 мг) (по нашему мнению, предположительно, в соответствии с рекомендациями [36]). Иммуносупрессивная терапия снизила суточную потерю белка в течение 1 года. Вместе с тем при контроле безопасности циклоспорина А обнаружено повышение концентрации в крови мочевины, цистатина С, холестерина, калия и мочевой кислоты, а также снижение концентрационной функции почек (см. таблицу). Эти побочные эффекты вынудили уменьшить дозу циклоспорина А и добавить к терапии блокатор рецепторов ангиотензина II. Увеличение дозы циклоспорина А на 50% снизило протеинурию, но привело к усилению его побочных эффектов (повторное снижение концентрационной

функции почек и повышение концентрации маркеров их повреждения). На фоне повторного уменьшения дозы циклоспорина А до 125–100 мг/сут в последующие 5 лет наблюдали варьирование значений протеинурии в широком диапазоне (от 1,75 до 3,69 г/сут) и снижение рСКФ до уровня, соответствующего хронической болезни почек стадии II. Таким образом, мониторинг безопасности циклоспорина А свидетельствовал о развитии у пациента циклоспоринозависимости и нефротоксичности. Риск развития нефротоксичности при применении циклоспорина А достаточно давно [37]. Этот эффект обусловлен токсическим действием лекарственного средства на эпителий проксимальных и дистальных канальцев (угнетение транспортных систем), что проявляется гиперурикемией, гиперкалиемией и гипомagneмией [36]. Более того, известно, что циклоспорин А часто неэффективен у пациентов с признаками нефросклероза [14], а у части детей с нефротическим синдромом развивается циклоспоринозависимость [36]. При наличии нефротического синдрома с ФГС длительное назначение иммуносупрессивной терапии не рекомендуется [36], в связи с чем назначение циклоспорина А в описанном нами случае следует признать ошибкой. Кроме того, учитывая длительное непрерывное применение циклоспорина А (с 8,5 до 15,5 лет) и снижение функции почек на фоне этой терапии, для оценки степени прогрессирования заболевания, эффективности лечения и исключения хронической циклоспориновой нефротоксичности следовало провести контрольную нефробиопсию. Повторная биопсия почек рекомендуется при длительности терапии более 2,5–3 лет для выявления возможных морфологических признаков циклоспориновой токсичности (повреждение эпителия канальцев, склероз интерстиция и стенок артериол) [36]. Кроме того, при циклоспориновой зависимости и циклоспориновой токсичности рекомендовано назначение микофенолата мофетила и левамизола [36].

Таким образом, анализ сроков начала и результатов терапии показал, что ни монотерапия иАПФ, ни комбинированная терапия, включавшая блокатор рецептора ангиотензина и циклоспорин А, не замедлили прогрессирования болезни, отчасти в связи с поздним началом терапии, отчасти по причине развития нефротоксических эффектов, связанных с назначением циклоспорина А в высокой дозе.

Дальнейшая тактика лечения

Для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения пациента необходимо провести генетическое исследование методом секвенирования нового поколения, включая таргетное секвенирование и, при необходимости, полноэкзомное секвенирование. Для обнаружения вариаций числа копий гена коллагена и делеции фрагментов рекомендуется использовать технологию мультиплексной лигирующей амплификации зондов [30]. Необходимость этого исследования продиктована тем, что у мужчин с X-сцепленным и аутосомно-рецессивным синдромом Альпорта риск прогрессирования до терминальной стадии заболевания почек может достигать 100%, для аутосомно-доминантного типа характерно позднее начало заболевания и медленное прогрессирование клинических симптомов, при дигенном варианте с гетерозиготными патогенными вариантами генов *COL4A3* и *COL4A4* прогрессирование болезни происходит у всех больных, при расположении патогенных вариантов указанных генов на одной хромосоме —

в 20% случаев [33]. Генетическое консультирование членов семьи позволяет решить вопрос о возможности донорства почек, планировании беременности и проведении пренатальной диагностики. Рекомендуется повторная биопсия почек, результаты которой, как ожидается, помогут в принятии решения по выбору дальнейшей тактики лечения больного.

Тройная блокада РААС на сегодняшний день является методом выбора для снижения протеинурии и замедления прогрессирования поражения почек в ожидании результатов последних исследований в области терапии синдрома Альпорта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поздняя диагностика синдрома Альпорта является причиной низкой эффективности нефропротективной терапии с применением иАПФ, начатой на стадии протеинурии и макрогематурии. Несвоевременное назначение блокатора рецепторов ангиотензина дало кратковременный эффект. Прогрессирование заболевания и развитие вторичного нефротического синдрома вынудили назначить циклоспорин А. Препарат снизил выраженность протеинурии, однако его применение усилило нарушение функции почек, обусловленное прогрессированием основного заболевания, на фоне побочного эффекта (нефротоксичности). Кроме того, отмечено развитие циклоспоринозависимости. Для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения пациента важно провести контрольную нефробиопсию, которая позволит оценить степень прогрессирования заболевания, и исключить хроническую циклоспориновую нефротоксичность. Генетическое обследование ребенка необходимо для прогнозирования исхода болезни, в том числе сроков развития почечной недостаточности.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Законным представителем пациента дано подписанное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и использование

медицинских данных пациента (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях (дата подписания 04.06.2023).

INFORMED CONSENT

The patient's legal representative signed informed voluntary consent on the publication of clinical case description and use of the patient's medical data (examination, treatment and observation results) for scientific purposes (signed on 04.06.2023).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

С.Я. Волгина

<https://orcid.org/0000-0002-4147-2309>

Н.А. Соловьева

<https://orcid.org/0000-0002-9687-4583>

Г.А. Кулакова

<https://orcid.org/0000-0003-1741-2629>

Е.А. Курмаева

<https://orcid.org/0000-0003-0873-8037>

Л.И. Мухаметдинова

<https://orcid.org/0009-0002-4774-9468>

Э.Л. Рашитова

<https://orcid.org/0000-0003-1450-8254>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Игнатова М.С., Длин В.В. Наследственные заболевания почек, протекающие с гематурией // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2014. — Т. 59. — № 3. — С. 82–90. [Ignatova MS, Dlin VV. Hereditary kidney diseases running with hematuria. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2014;59(3):82–90. (In Russ).]
- Levy M, Feingold J. Estimating prevalence in single-gene kidney diseases progressing to renal failure. *Kidney Int*. 2000;58(3):925–943. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00250.x>
- Pajari H, Kääriäinen H, Muhonen T, Koskimies O. Alport's syndrome in 78 patients: epidemiological and clinical study. *Acta Paediatr*. 1996;85(11):1300–1306. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1996.tb13915.x>
- Игнатова М.С., Лебеденкова М.В., Длин В.В. и др. Хронические болезни почек: точка зрения педиатра // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2008. — Т. 53. — № 6. — С. 4–10. [Ignatova MS, Lebedenkova MV, Dlin VV, et al. Chronic kidney diseases: pediatric point of view. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2008;53(6):4–10. (In Russ).]
- Heidet L, Arrondel C, Forestier L, et al. Structure of the human type IV collagen gene COL4A3 and mutations in autosomal Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(1):97–106. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.V12197>
- Boye E, Mollet G, Forestier L, et al. Determination of the genomic structure of the COL4A4 gene and of novel mutations causing autosomal recessive Alport syndrome. *Am J Hum Genet*. 1998;63(5):1329–1340. doi: <https://doi.org/10.1086/302106>
- Knebelmann B, Breillat C, Forestier L, et al. Spectrum of mutations in the COL4A5 collagen gene in X-linked Alport syndrome. *Am J Hum Genet*. 1996;59(6):1221–1232.
- Savage J, Sheth S, Leys A, et al. Ocular features in Alport syndrome: pathogenesis and clinical significance. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(4):703–709. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.10581014>
- Kashtan CE. Alport Syndrome: Achieving Early Diagnosis and Treatment. *Am J Kidney Dis*. 2021;77(2):272–279. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.03.026>
- Gregorio V, Caparali EB, Shojaei F, et al. Alport Syndrome: Clinical Spectrum and Therapeutic Advances. Review. *Kidney Med*. 2023;5(5):100631. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2023.100631>
- Аксенова М.Е., Конькова Н.Е., Тутельман К.М. Уровень артериального давления и прогрессирование патологии почек у детей с X-сцепленным синдромом Альпорта // *Нефрология*. — 2020. — Т. 24. — № 6. — С. 78–84. — doi: <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-6-78-84> [Aksenova ME, Konkova NE, Tutelman KM. Blood pressure level and progression of renal disease in children with X-linked Alport syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2020;24(6):78–84. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-6-78-84>]

12. Gross O, Licht C, Anders HJ, et al. Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy. *Kidney Int.* 2012;81(5):494–501. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2011.407>
13. Gross O, Tönshoff B, Weber LT, et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind phase 3 trial with open-arm comparison indicates safety and efficacy of nephroprotective therapy with ramipril in children with Alport's syndrome. *Kidney Int.* 2020;97(6):1275–1286. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.12.015>
14. Kashtan CE, Gross O. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of Alport syndrome in children, adolescents, and young adults — an update for 2020. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(3):711–719. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04819-6>
15. Mastrangelo A, Brambilla M, Romano G, et al. Single, Double and Triple Blockade of RAAS in Alport Syndrome: Different Tools to Freeze the Evolution of the Disease. *J Clin Med.* 2021;10(21):4946. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10214946>
16. Callis L, Vila A, Carrera M, Nieto J. Long-term effects of cyclosporine A in Alport's syndrome. *Kidney Int.* 1999;55(3):1051–1056. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.0550031051.x>
17. Massella L, Muda AO, Legato A, et al. Cyclosporine A treatment in patients with Alport syndrome: a single-center experience. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(7):1269–1275. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1484-3>
18. Sugimoto K, Fujita S, Miyazawa T, et al. Cyclosporin A may cause injury to undifferentiated glomeruli persisting in patients with Alport syndrome. *Clin Exp Nephrol.* 2014;18(3):492–498. doi: <https://doi.org/10.1007/s10157-013-0836-2>
19. Charbit M, Gubler MC, Dechaux M, et al. Cyclosporin therapy in patients with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(1):57–63. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-006-0227-y>
20. Хроническая болезнь почек (у детей): клинические рекомендации. — М.; 2022. — 129 с. [*Khronicheskaya bolezni' pochek (u detei)*: Clinical guidelines. Moscow; 2022. 129 p. (In Russ).]
21. Гематурия у детей: клинические рекомендации. — М.; 2016. — 30 с. [*Gematuriya u detei*: Clinical guidelines. Moscow; 2016. 30 p. (In Russ).]
22. Savige J, Gregory M, Gross O, et al. Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(3):364–375. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2012020148J>
23. Warady BA, Agarwal R, Bangalore S, et al. Alport Syndrome Classification and Management. *Kidney Med.* 2020;2(5):639–649. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2020.05.014>
24. Грознова О.С., Длин В.В., Шагам Л.И. и др. Гендерные особенности клинических проявлений и поражения сердечно-сосудистой системы при X-сцепленном варианте синдрома Альпорта // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2016. — Т. 61. — № 3. — С. 76–80. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-3-76-80> [Groznova OS, Dlin VV, Shagam LI, et al. Gender characteristics of the clinical manifestations of cardiovascular system involvement in X-linked Alport syndrome. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2016;61(3):76–80. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-3-76-80>]
25. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* — 2018. — Т. 13. — № 1.2. — С. 137–209. — doi: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13037> [Guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with the connective tissue dysplasia (first edition). *Medical News of North Caucasus.* 2018;13(1.2):137–209. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13037>]
26. Аксенова М.Е. Синдром Альпорта: современные представления // *Нефрология.* — 2021. — Т. 25. — № 3. — С. 75–83. — doi: <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-3-75-83> [Aksenova ME. Alport syndrome: our knowledge update. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2021;25(3):75–83. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-3-75-83>]
27. Boeckhaus J, Strenzke N, Storz C, et al. Characterization of Sensorineural Hearing Loss in Children with Alport Syndrome. *Life (Basel).* 2020;10(12):360. doi: <https://doi.org/10.3390/life10120360>
28. Nishiori H, Sakata T, Makino SI, et al. Alport syndrome: A case study of chronic type A aortic dissection. *J Card Surg.* 2022;37(7):2134–2137. doi: <https://doi.org/10.1111/jocs.16496>
29. Kamiar A, Alitter Q, Capcha JMC, et al. Ascending aortic aneurysm and histopathology in Alport syndrome: a case report. *BMC Nephrol.* 2023;24(1):300. doi: <https://doi.org/10.1186/s12882-023-03345-5>
30. Alport Syndrome Collaborative Group; National Clinical Research Center of Kidney Diseases; Rare Diseases Branch of Beijing Medical Association. Expert consensus on the diagnosis and treatment of Alport syndrome (version 2023). *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2023;103(20):1507–1525. doi: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20230203-00161>
31. Gross O, Perin L, Deltas C. Alport syndrome from bench to bedside: the potential of current treatment beyond RAAS blockade and the horizon of future therapies. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29 (Suppl 4):iv124–iv130. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu028>
32. Guney I, Selcuk NY, Altintepe L, et al. Antifibrotic effects of aldosterone receptor blocker (spironolactone) in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2009;31(9):779–784. doi: <https://doi.org/10.3109/08860220903150312>
33. Kashtan CE, Ding J, Garosi G, et al. Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV α345: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. *Kidney Int.* 2018;93(5):1045–1051. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.018>
34. Bomback AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007;3(9):486–492. doi: <https://doi.org/10.1038/ncpneph0575>
35. Sato A, Saruta T. Aldosterone breakthrough during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Am J Hypertens.* 2003;16(9 Pt 1):781–788. doi: [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(03\)00913-0](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(03)00913-0)
36. *Нефротический синдром у детей: клинические рекомендации.* — М.; 2016. — 31 с. [*Nefroticheskii sindrom u detei*: Clinical guidelines. Moscow; 2016. 31 p. (In Russ).]
37. Никитин А.В. Механизмы нефротоксического действия иммунодепрессантов — ингибиторов калицинейрина // *Антибиотики и химиотерапия.* — 2014. — Т. 59. — № 1-2. — С. 44–47. [Nikitin AV. Mechanisms of Nephrotoxic Action of Immunodepressants, Calcineurine Inhibitors. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2014; 59(1-2):44–47. (In Russ).]

М.И. Каледа, И.П. Никишина, А.В. Фирса

НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Российская Федерация

Применение белимумаба у пациентки с системной красной волчанкой с ювенильным дебютом и стероидным диабетом: клинический случай

Контактная информация:

Каледа Мария Игоревна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

Адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34А, тел.: +7 (495) 109-29-10, e-mail: kaleda-mi@yandex.ru

Статья поступила: 18.07.2023, принята к печати: 15.12.2023

Обоснование. Лечение детей с системной красной волчанкой (СКВ), как правило, сопряжено с пожизненным приемом системных глюкокортикоидов и, как следствие, высоким риском серьезных побочных эффектов, в том числе развития стероидного диабета. Применение белимумаба, ингибитора активности стимулятора В-лимфоцитов, позволяет существенно снизить дозу глюкокортикоидов, риск и тяжесть осложнений стероидной терапии. **Описание клинического случая.** Диагноз СКВ у пациентки установлен в возрасте 16 лет. Начата терапия гидроксихлорохином и пероральным глюкокортикоидом в высокой дозе (56 мг метилпреднизолона в сутки). Через 1 мес от начала терапии диагностирован стероидный диабет, через 2 мес обнаружены участки аваскулярного некроза. На фоне терапии микофенолата мофетилем удалось добиться купирования активности заболевания. Однако в связи с сохранением потребности в инсулине и прогрессированием аваскулярного некроза через 5 мес после верификации диагноза назначен белимумаб. **Заключение.** Белимумаб — единственный генно-инженерный биологический препарат, зарегистрированный для лечения детей с СКВ. В результате его назначения удалось быстро (в течение 3 мес) стабилизировать состояние пациентки, существенно снизить дозу перорального глюкокортикоида метилпреднизолона (с 24 до 8 мг/сут), добиться ремиссии стероидного диабета с отменой инсулина, а также купировать клинические симптомы аваскулярного некроза.

Ключевые слова: системная красная волчанка с ювенильным началом, пероральные глюкокортикоиды, стероидный диабет, аваскулярный некроз, белимумаб

Для цитирования: Каледа М.И., Никишина И.П., Фирса А.В. Применение белимумаба у пациентки с системной красной волчанкой с ювенильным дебютом и стероидным диабетом: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2023;22(6):546–553. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2649>

Maria I. Kaleda, Irina P. Nikishina, Alesya V. Firsra

Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

Belimumab in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus with Juvenile Onset and Steroid-induced Diabetes: Clinical Case

Background. The management of children with systemic lupus erythematosus (SLE) is usually associated with lifelong systemic glucocorticoids administration and, thereby, high risk of serious side effects, including steroid-induced diabetes. The belimumab (B-lymphocyte stimulator inhibitor) administration significantly reduces the glucocorticoids dose, the risk and severity of steroid therapy complications. **Clinical case description.** The patient was diagnosed with SLE at the age of 16 years. Therapy with hydroxychloroquine and oral glucocorticoid at a high dose (methylprednisolone 56 mg per day) was initiated. Steroid-induced diabetes was diagnosed 1 month after the therapy start; avascular necrosis sites were revealed in 2 months. Mycophenolate mofetil made it possible to achieve the disease activity control. However, the belimumab was prescribed 5 months after diagnosis verification due to continuous insulin requirement and avascular necrosis progression. **Conclusion.** Belimumab is the only genetically engineered biologic drug approved for the treatment of children with SLE. As a result of its use, it was possible to stabilize the patient's condition quickly (within 3 months), to reduce significantly the dose of oral glucocorticoid, methylprednisolone (from 24 to 8 mg/day), to achieve remission of steroid-induced diabetes with further insulin withdrawal, and also to relieve avascular necrosis clinical symptoms.

Keywords: systemic lupus erythematosus with juvenile onset, oral glucocorticoids, steroid-induced diabetes, avascular necrosis, belimumab

For citation: Kaleda Maria I., Nikishina Irina P., Firsra Alesya V. Belimumab in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus with Juvenile Onset and Steroid-induced Diabetes: Clinical Case. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2023;22(6):546–553. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2649>

ОБОСНОВАНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) — системное хроническое аутоиммунное заболевание, которое у 14,5–25% пациентов начинается в детском возрасте [1, 2]. Пациенты с ювенильным дебютом СКВ (юСКВ) в сравнении со взрослыми, как правило, имеют более тяжелый фенотип, относительно высокий риск поражения почек, центральной нервной системы и смерти, а также отличаются большей частотой назначения иммунодепрессантов и высоких доз пероральных глюкокортикоидов [1, 3, 4]. Более того, в отдельных случаях необходимо назначать несколько иммунодепрессантов [4], что, несомненно, приводит к увеличению риска возникновения серьезных побочных эффектов [5].

Патогенез СКВ во многом связан с нарушением иммунологической толерантности В-клеток к собственным антигенам [5, 6], поэтому именно В-клетки являются важной «мишенью» для генно-инженерной биологической терапии этого заболевания [5, 6]. Препарат ритуксимаб, моноклональное химерное антитело к В-лимфоцитарному антигену CD20, не зарегистрирован для применения у детей. Вместе с тем в течение длительного времени препарат успешно применяется по показаниям off-label у детей с аутоиммунными заболеваниями, в том числе и при юСКВ [7–9]. Блокада активности В-клеток может быть достигнута ингибированием активности стимулятора В-лимфоцитов (В-lymphocyte stimulator; BLyS) рекомбинантным человеческим моноклональным антителом белимумабом [4, 5]. Препарат связывает и таким образом нейтрализует растворимый BLyS, что приводит к снятию блока на развитие апоптоза и подавлению пролиферации и дифференцировки аутореактивных В-клеток в плазматические клетки, продуцирующие аутоантитела [4, 6, 10]. Белимумаб является единственным препаратом из класса генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), одобренным на основании результатов рандомизированного плацебо-контролируемого исследования [11] для применения при юСКВ, в том числе и в Российской Федерации (в 2012 г.) [6].

Опыт применения белимумаба у детей с СКВ в реальной клинической практике описан в двух клинических наблюдениях [12, 13] и одном ретроспективном наблюдательном исследовании [14]. Вместе с тем не сообщалось о применении белимумаба у пациентов с юСКВ и стероидным диабетом. Последний, как известно, заметно снижает качество жизни пациентов за счет увеличения продолжительности госпитализации, увеличивает риск инфекционных и сердечно-сосудистых осложнений, а также смерти [15]. Ранее было установлено, что применение белимумаба позволяет добиться быстрого снижения дозы пероральных глюкокортикоидов [10, 11]. Как следствие, белимумаб, по нашему мнению, может привести к купированию стероидного диабета за счет меньшего времени экспозиции высоких доз глюкокортикоидов и меньшей кумулятивной дозы препаратов этого класса. Кроме того, влияние белимумаба на состояние иммунной системы у больных с юСКВ изучено только на примере концентраций антител к нативной ДНК и компонентов системы комплемента С3/С4 [11], но не других иммунологических показателей. Положительная динамика этих показателей у больных с юСКВ является важным признаком благоприятного долгосрочного прогноза заболевания [16].

Ниже представлено описание результатов применения белимумаба при юСКВ, продемонстрирована воз-

можность быстрого снижения на этом фоне дозы пероральных глюкокортикоидов, купирования проявлений стероидного диабета и нормализации исходно высоких значений иммунологических показателей.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациентка А., возраст 16 лет, национальность — бурятка (национальность обоих родителей), госпитализирована в детское ревматологическое отделение НИИ ревматологии (г. Москва) с жалобами на слабость, быструю утомляемость, боли в коленных суставах — чаще во второй половине дня и при двигательной активности, нерегулярные менструации с увеличением интервала между ними.

Анамнез заболевания. Дебют заболевания, предположительно, в возрасте 13 лет, когда на фоне полного здоровья, без провоцирующих факторов пациентка стала худеть, появилась дисменорея с обильными менструальными кровотечениями. Отмечен единичный эпизод потери сознания с признаками тонического напряжения рук. Не обследовалась. В дальнейшем периодически отмечались высыпания на лице по типу «бабочки», безболезненные язвы на слизистой оболочке полости рта, эпизоды посинения и побеления кончиков пальцев на кистях. В возрасте 16 лет отмечены признаки синкопального состояния (головокружение, выраженная слабость, потемнение в глазах), в связи с чем пациентка была обследована в стационаре по месту жительства. При поступлении в стационар гемоглобин — 76 г/л, лейкоциты — 4,1 тыс./мкл, лимфоциты — 0,9 тыс./мкл, тромбоциты — 47 тыс./мкл, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 48 мм/ч, антитела к нативной ДНК (анти-ДНК) — 208 МЕ/мл (норма согласно предоставленной медицинской документации 0–20 МЕ/мл), антитела к антигену Смита (анти-Sm) — 118 Ед/мл (норма 0–25 Ед/мл), антитела к рибонуклеопротеиду (анти-РНП) — 114 Ед/мл (норма 0–25 Ед/мл), антитела к цитоплазматическому антигену SS-A (Ro) (анти-Ro/SS-A) — 114 Ед/мл (норма 0–25 Ед/мл), антитела к цитоплазматическому антигену SS-B (La) (анти-La/SS-B) — 37 Ед/мл (норма 0–25 Ед/мл), антинуклеарные антитела (АНА) скрининговым методом — 5,3 (норма до 1,0). Установлен диагноз «системная красная волчанка». Назначена терапия: гидроксихлорохин 200 мг/сут, метилпреднизолон перорально 56 мг/сут (1,4 мг/кг по преднизолону). Выписана через 12 сут с положительной динамикой — купированы высыпания, признаки стоматита, отмечены нормализация количества тромбоцитов и снижение СОЭ до 23 мм/ч. По рекомендации врача через 1 мес после выписки из стационара выполнено снижение дозы метилпреднизолона. В результате отмечено появление необильной геморрагической сыпи на нижних конечностях, через 2 сут присоединились кратковременные повторяющиеся эпизоды отека век и губ, эпизоды затрудненного дыхания. На 5-е сут после ухудшения состояния госпитализирована в стационар по месту жительства. В результате обследования исключен тромбоз, диагностирован ангионевротический отек. В период госпитализации тромбоциты — 98 тыс./мкл, остальные показатели клинического анализа крови и общего анализа мочи, согласно записи в медицинской документации, «в пределах референсных значений» (результаты лабораторного обследова-

ния в выписке отсутствовали); впервые зафиксировано повышение концентрации глюкозы в плазме крови до 9,2 ммоль/л (норма 3,9–6,3 ммоль/л). Проведена антигистаминная терапия цетиризином с положительной динамикой — купирован отек век обоих глаз и верхней губы, назначен инсулин короткого действия 0,5 ЕД на 1 ХЕ на все приемы пищи, принято решение временно воздержаться от снижения дозы перорального глюкокортикоида. Продолжительность госпитализации составила 5 сут. Далее пациентка продолжала получать гидроксихлорохин 200 мг/сут и метилпреднизолон 52 мг/сут. На фоне указанной терапии, со слов мамы, девочка стала жаловаться на частые головные боли, боли в коленных суставах, нарушение ночного сна (трудности при засыпании), стала плаксивой, быстро уставала. Впервые госпитализирована в детское ревматологическое отделение НИИ ревматологии через 2 мес после установления диагноза.

Анамнез жизни. Согласно предоставленной медицинской документации и со слов матери, девочка от третьей физиологически протекавшей беременности, роды срочные, вторые. При рождении масса тела — 3660 г, длина тела — 53 см, 7/7 баллов по шкале APGAR. Психомоторное развитие по возрасту. Аллергологический анамнез не отягощен. Привита до дебюта настоящего заболевания в соответствии с национальным календарем. Реакция Манту, диаскин-тест в динамике — отри-

цательные. Перенесенные заболевания: острые респираторные инфекции — нечасто, ветряная оспа. Травм, операций не было. Наследственность: у матери с 34 лет и бабушки по линии матери с 32 лет сахарный диабет (тип неизвестен), получают инсулинотерапию.

Физикальная диагностика

При госпитализации масса тела — 58,6 кг, рост — 159 см. Кожные покровы бледные, гиперемия щек, выражен гипертрихоз. Диффузная алопеция. Видимые слизистые оболочки чистые. Подкожная жировая клетчатка развита избыточно, распределена неравномерно по кушингоидному типу, стрии в области поясницы, в области внутренней поверхности бедер. Лимфаденопатии нет. Легкие, сердце при аускультации без патологии. Печень, селезенка не увеличены. Суставной статус: припухлость коленных суставов, боль при движениях — 1 балл (слабая боль) по 5-балльной шкале вербальной оценки боли, движения в полном объеме. Отмечено общее снижение мышечного тонуса.

Предварительный диагноз

Системная красная волчанка хронического по дебюту течения: поражение кожи, слизистой оболочки, суставов, трехростковая цитопения (в анамнезе), иммунологические нарушения, антинуклеарный фактор (+). Стероидный диабет.

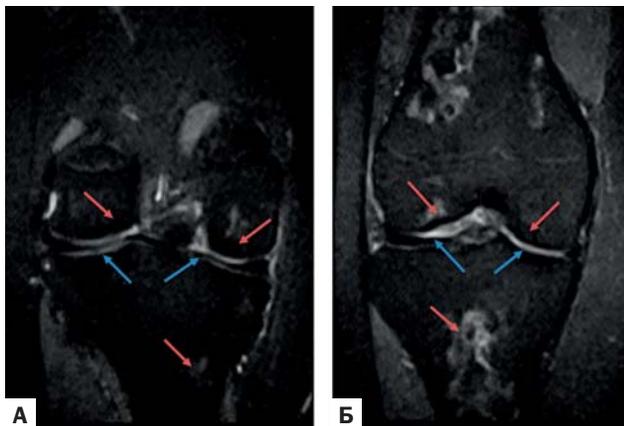
Динамика и исходы

По данным лабораторных исследований, проведенных через 1 сут после госпитализации, выявлены анемия (гемоглобин — 106 г/л, норма 120–140 г/л), гипохромия (MCH — 19,8 пг при норме 26,5–33,5, гипохромия эритроцитов при микроскопии), умеренный анизоцитоз эритроцитов, снижение концентрации железа в сыворотке крови до 3,9 мкмоль/л (норма 6,6–29 мкмоль/л), витамин D₃-25ОН — 12,5 нг/мл (норма > 30 нг/мл); антинуклеарный фактор (АНФ) на культуре клеток Her-2 1/640 крапчатого свечения, анти-Sm — 39,8 Ед/мл (норма 0–25 Ед/мл), анти-РНП — 37,4 Ед/мл (норма 0–25 Ед/мл), анти-Ro/SS-A — 200 Ед/мл (норма 0–25 Ед/мл), прямая проба Кумбса положительная (+). При ультразвуковом исследовании внутренних органов поджелудочная железа имеет диффузно неоднородную структуру, эхогенность умеренно повышена, другой патологии не выявлено. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки — без патологии. При ультразвуковом исследовании коленных суставов обнаружены синовиты. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) правого коленного сустава определены наличие участков аваскулярного некроза в латеральном и медиальном мыщелках бедренной кости, остеомаляции проксимальных метафизов большеберцовой кости, дистальных эпифизов обеих мыщелков бедренной кости в стадии развития, признаки синовита, супрапателлярного бурсита (рис. 1А).

Пациентка была проконсультирована окулистом, установлен диагноз «начальная осложненная катаракта обоих глаз». Кроме того, эндокринологом подтвержден диагноз «стероидный диабет». С учетом наследственности, отягощенной по сахарному диабету, выполнено молекулярно-генетическое исследование — секвенирование панели генов (47 генов) «Сахарный диабет — гиперинсулинизм». Патогенных, вероятно-патогенных вариантов, а также

Рис. 1. Магнитно-резонансная томография правого коленного сустава (режим STIR) пациентки А. с системной красной волчанкой

Fig. 1. MRI of the right knee joint (STIR) of patient A. with systemic lupus erythematosus



Примечание. А — через 2 мес после установления диагноза определяются участки небольших отеков (красные стрелки) в латеральном и медиальном мыщелках бедренной кости (начальные признаки аваскулярного некроза), а также признаки синовита (синие стрелки); Б — через 3 мес: участки аваскулярного некроза бедренной, большеберцовой костей (красные стрелки), признаки синовита (синие стрелки); по сравнению с предыдущим исследованием выраженная отрицательная динамика.

Источник: Каледа М.И. и соавт., 2023.

Note. А — areas of small edema (red arrows) in the lateral and medial femoral condyles (initial clinical findings of avascular necrosis), synovitis signs (blue arrows) were determined 2 months after diagnosis; Б — areas of avascular necrosis of the femur and tibia (red arrows), synovitis signs (blue arrows) after 3 months; significant negative dynamics as compared with the previous study. Source: Kaleda M.I. et al., 2023.

вариантов генов с неизвестной клинической значимостью не обнаружено. Диагноз «диабет 1-го типа» исключен.

На основании полученных данных установлен окончательный диагноз: «Системная красная волчанка хронического по дебюту течения: артрит, алопеция; поражение кожи, слизистой оболочки, трехростковая цитопения в анамнезе, иммунологические нарушения, АНФ+, активность по SLEDAI (SLE Disease Activity Index) — 6, индекс повреждения SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) — 3 (стероидный диабет, аваскулярный некроз, катаракта)».

В связи с прогностически неблагоприятным течением заболевания (ювенильный дебют, значительная тромбоцитопения в дебюте, сохраняющаяся клиническая активность на фоне высокой дозы метилпреднизолона) было принято решение о назначении пациентке микофенолата мофетила в дозе 1500 мг/сут, продолжен прием гидроксихлорохина 200 мг/сут, начато снижение дозы метилпреднизолона по 4 мг в неделю до 44 мг/сут. Пациентке была назначена также сопутствующая профилактическая терапия: витамин D 2000 Ед/сут, курантил 75 мг/сут, панангин по 1 таблетке 3 раза в сутки. Пациентка была выписана из стационара в стабильном состоянии после коррекции терапии, далее после выписки было продолжено снижение дозы метилпреднизолона по 2 мг в неделю с интервалом в 2 нед до 24 мг/сут.

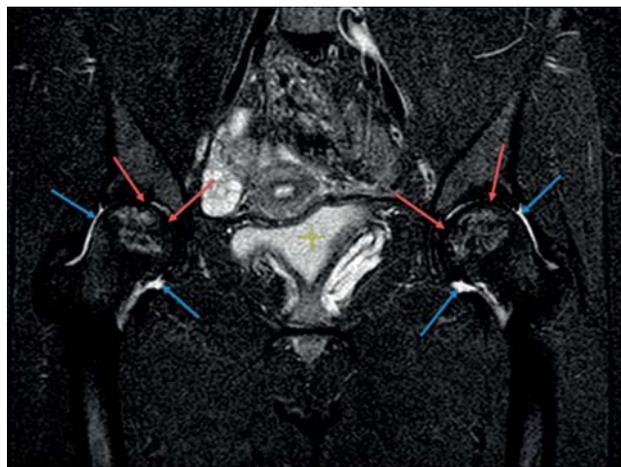
При плановой госпитализации через 3 мес клинической и лабораторной активности заболевания в соответствии с оценкой по шкале SLEDAI не выявлено, сохраняется гипохромная анемия (гемоглобин — 99–100 г/л), АНФ Нер-2 1/1280 смешанного свечения, анти-Ro/SS-A — 120 Ед/мл. Усилились проявления экзогенного гиперкортицизма (перераспределение подкожной жировой клетчатки по кушингоидному типу, гипертрихоз, стрии, нарушение менструального цикла), пациентка продолжала получать инсулин короткого действия (по 0,5 Ед на 1 ХЕ на все приемы пищи). При МРТ выявлено нарастание очагов аваскулярного некроза в области коленных суставов (рис. 1Б), появились признаки аваскулярного некроза головок обеих бедренных костей (рис. 2).

В связи с усилением побочных эффектов глюкокортикоидной терапии принято решение о начале генно-инженерной биологической терапии препаратом белимумаб в дозе 10 мг/кг на инфузию. На момент начала терапии белимумабом доза метилпреднизолона составила 24 мг/сут, девочка получала микофенолата мофетил 1500 мг/сут, гидроксихлорохин 200 мг/сут, инсулин короткого действия 3 МЕ перед каждым приемом пищи. Интраинфузионных нежелательных реакций не зафиксировано. На 3-и сут после инфузии выполнен развернутый клинический анализ крови, общий анализ мочи и биохимический анализ крови. Отклонений в лабораторных показателях, связанных с введением белимумаба (в том числе цитопении, повышения активности печеночных трансаминаз), не зафиксировано.

Через 3 мес после начала терапии белимумабом при плановой госпитализации в детское ревматологическое отделение НИИ ревматологии у пациентки отсутствовали жалобы со стороны опорно-двигательного аппарата, признаки клинической активности заболевания (поражение кожи и слизистых оболочек, артриты, проявления феномена Рейно, общая слабость). Результаты лабораторного исследования: гемоглобин — 104 г/л, АНФ Нер-2 1/1280

Рис. 2. Магнитно-резонансная томография тазобедренных суставов (режим STIR) пациентки А. с системной красной волчанкой

Fig. 2. MRI of the hip joints (STIR) of patient A. with systemic lupus erythematosus



Примечание. Признаки аваскулярного некроза обеих головок бедренных костей (красные стрелки), а также признаки синовитов (синие стрелки) обоих тазобедренных суставов. Источник: Каледа М.И. и соавт., 2023.

Note. Signs of avascular necrosis in both femoral heads (red arrows), as well as synovitis signs (blue arrows) of both hip joints. Source: Kaleda M.I. et al., 2023.

смешанного свечения, количество лейкоцитов и тромбоцитов, СОЭ, концентрация С-реактивного белка, креатинина и мочевины, активность трансаминаз, показатели общего анализа мочи, количество анти-ДНК, анти-РНП, анти-Sm, комплемента, анти-Ro/SS-A — в пределах референсных значений. Восстановился менструальный цикл, несколько уменьшились внешние признаки экзогенного гиперкортицизма. По причине короткого интервала от предыдущего обследования и отсутствия клинических симптомов контрольная МРТ пораженных суставов не проводилась. Доза метилпреднизолона в течение 3 мес после начала терапии белимумабом постепенно снижена до 8 мг/сут, продолжен прием микофенолата мофетила 1000 мг/сут и гидроксихлорохина 200 мг/сут. Инсулиноterapia отменена. Нежелательных реакций, связанных с введением белимумаба, в течение всего периода терапии не зафиксировано. Через 6 мес после начала терапии белимумабом доза метилпреднизолона снижена до 4 мг/сут, остальная терапия — без изменений. Клинических и лабораторных признаков обострения в период наблюдения с момента первой госпитализации в детское ревматологическое отделение НИИ ревматологии не зафиксировано.

Прогноз

Основываясь на собственном опыте, считаем, что при достижении контроля над активностью юСКВ в течение первых 6 мес после начала терапии на фоне снижения дозы пероральных глюкокортикоидов высока вероятность достижения длительной ремиссии болезни. Нормализация исходно высоких значений иммунологических показателей (анти-ДНК, анти-Sm, анти-РНП, анти-Ro/SS-A) также ассоциирована с относительно низким риском обострения юСКВ [16]. Однако наличие множественных очагов аваскулярного некроза не позво-

ляет с уверенностью судить о благоприятном прогнозе болезни даже в случае достижения стойкой ремиссии юСКВ, так как такие изменения считаются необратимыми [17]. Более того, множественные очаги аваскулярного некроза у пациентов с СКВ являются причиной болевого синдрома, нарушения функции суставов и, как следствие, инвалидности [18, 19]. Вероятно, во взрослом возрасте потребуются эндопротезирование, в первую очередь тазобедренных суставов [19]. В случае обострения заболевания велик риск реактивации стероидного диабета. Ключевое значение для прогноза будут иметь приверженность пациентки терапии, соблюдение щадящего режима физических нагрузок, рекомендаций по контролю лабораторных показателей индекса активности болезни SLEDAI, а также графика посещения врача-ревматолога. Таким образом, в целом прогноз развития болезни можно оценивать как неопределенный.

Временная шкала

Хронология развития болезни, ее ключевые события и прогноз для пациентки А. представлены на рис. 3.

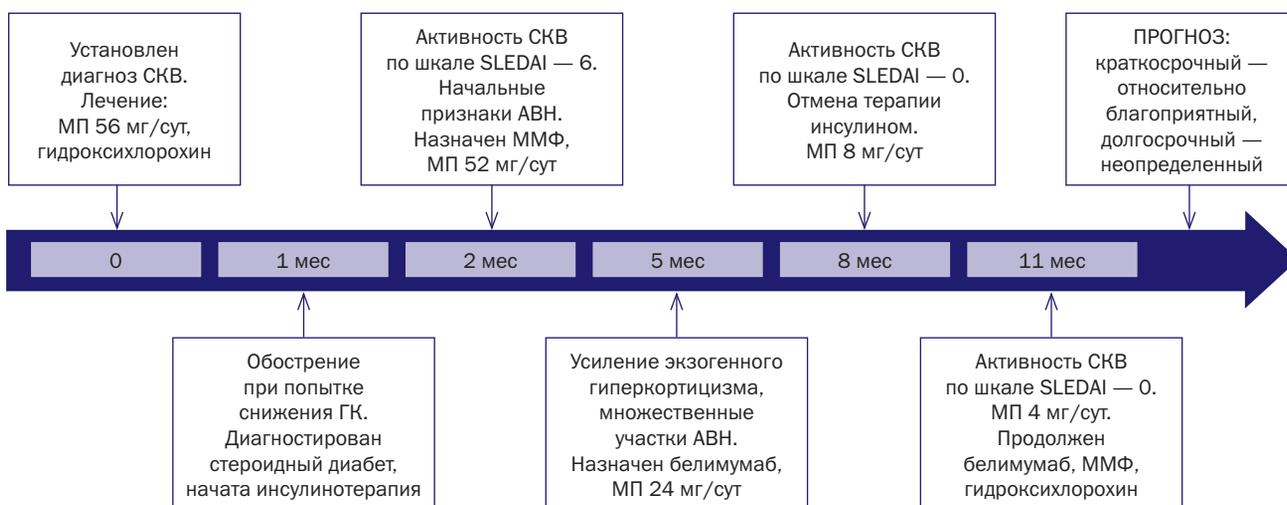
ОБСУЖДЕНИЕ

Стартовая терапия в стационаре по месту жительства включала высокую дозу глюкокортикоида и гидроксихлорохин, что соответствует действующим рекомендациям по лечению больных с юСКВ и необходимо для быстрого достижения контроля заболевания [20–22]. Однако следствием длительного применения глюкокортикоидов в высоких кумулятивных дозах является высокий риск развития побочных эффектов стероидной терапии [8, 23]. В этой связи снижение доз глюкокортикоидов после достижения первоначальных целей лечения является важной целью ведения больных с СКВ [23]. Добиться этого при отсутствии тяжелых органных нарушений можно применением гидроксихлорохина [5, 8, 10]. Этот препарат получают > 90% больных с юСКВ [24], что может

быть обусловлено не только его стероидсберегающим действием, но и снижением концентрации липидов в крови, риска тромбоваскулярных осложнений, развития стероидного диабета, а также гепатопротективным эффектом [5, 8]. У пациентов с юСКВ, длительно получающих гидроксихлорохин, отмечены и более низкие значения индекса повреждения SLICC по сравнению с теми, кто не получал данного препарата [25]. Однако у нашей пациентки течение основного заболевания через 1 мес после начала лечения осложнилось развитием стероидного диабета даже на фоне применения гидроксихлорохина. Предположение о наличии сахарного диабета 1-го типа, высказанное первоначально с учетом отягощенной наследственности, не подтвердилось. Тем не менее, такая осторожность обязательно должна присутствовать. Известно, например, что сахарный диабет 1-го типа имеется у 2–16% пациентов с юСКВ [26, 27], стероидный диабет развивается у 13% [28].

Уже при первой госпитализации в наше отделение у пациентки были обнаружены очаги аваскулярного некроза в бедренной кости. Частота таких осложнений при юСКВ, по разным данным, составляет 6–8,5% [19, 28], причем развитие аваскулярного некроза обнаруживается даже при небольшой средней продолжительности заболевания (около 2 лет) [19] с пиком частоты случаев в возрасте 15–23 лет [29, 30]. У нашей пациентки зафиксировано очень раннее формирование аваскулярного некроза, что может быть связано с такими факторами риска, как молодой возраст [29], высокая суточная доза глюкокортикоидов [19, 30, 31], женский пол [30, 32], высокая активность заболевания в дебюте [31, 33], наличие цитопении, поражение суставов [32, 33]. Кроме того, у пациентов с юСКВ, осложнившейся развитием аваскулярного некроза, как и у нашей пациентки, несколько чаще, чем у пациентов без аваскулярного некроза (статистически различия не подтверждены), наблюдался феномен Рейно, выявляли анти-РНП, анти-Sm и анти-Ro/SS-A [19].

Рис. 3. Пациентка А.: хронология развития болезни, ключевые события и прогноз
Fig. 3. Patient A.: disease development timeline, key events, and prognosis



Примечание. Отметка «0 мес» соответствует сроку установления диагноза юСКВ. СКВ — системная красная волчанка; ГК — глюкокортикоиды; МП — метилпреднизолон; ММФ — микофенолата мофетил; АВН — аваскулярные некрозы.

Note. “0 months” corresponds to the date of jSLE diagnosis. SLE (СКВ) — systemic lupus erythematosus; GC (ГК) — glucocorticoids; MEPN (МП) — methylprednisolone; MMF (ММФ) — mycophenolate mofetil; AVN (АВН) — avascular necrosis.

Наиболее частая локализация аваскулярного некроза — область коленных и тазобедренных суставов, значительно реже очаги некроза обнаруживают в области костей стоп, локтевых и плечевых суставов [29, 34]. Кроме того, для аваскулярного некроза характерны билатеральное вовлечение суставов, особенно в случае поражения тазобедренных суставов (до 90% всех случаев) [19], и множественные очаги некроза (у половины больных) [35]. Симметричное поражение обнаружено и у нашей пациентки — множественные очаги аваскулярного некроза в области коленных и тазобедренных суставов.

Принимая во внимание наличие выраженной тромбоцитопении в дебюте болезни и отягощенной наследственности по сахарному диабету, считаем, что было бы целесообразно назначить вместе с гидроксихлорохином и базисный цитостатический препарат. При таком подходе процедуру снижения дозы перорального глюкокортикоида можно было инициировать в еще более ранние сроки [8]. Цитостатическая терапия в описанном нами случае была назначена через 2 мес после установления диагноза СКВ с учетом активности заболевания, наличия стероидного диабета и впервые выявленных начальных признаков аваскулярного некроза. При госпитализации через 3 мес от начала нашего наблюдения отмечено значительное прогрессирование аваскулярного некроза и сохранение потребности в инсулинотерапии даже на фоне снижения дозы пероральных глюкокортикоидов и отсутствия признаков активности заболевания. В этой связи нами принято решение о назначении ГИБП белимумаб, блокирующего ключевые механизмы иммуннопатогенеза СКВ. Необходимость применения белимумаба пациентке обсуждалась еще при первой госпитализации в наш стационар. Однако из-за невозможности регулярного лекарственного обеспечения препаратом по месту жительства он не был назначен. После закупки препарата медорганизацией по месту жительства и с учетом необходимости эскалации темпов снижения дозы пероральных глюкокортикоидов терапия белимумабом была инициирована.

Белимумаб был первым препаратом, зарегистрированным для лечения больных с СКВ сначала в США, а затем и в других странах [4], в том числе и в Российской Федерации [6]. Препарат разрешен для лечения детей с СКВ в 2019 г. на основании результатов международного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования PLUTO (The Pediatric Lupus Trial of Belimumab Plus Background Standard Therapy) [11]. Показана высокая эффективность препарата в отношении купирования слизисто-кожных проявлений СКВ, суставного синдрома, тромбоцитопении, а также при необходимости быстрого снижения дозы пероральных глюкокортикоидов [11, 14], что было актуальным и для нашей пациентки. По данным J.S. Hui-Yuen и соавт., через 6 мес после начала терапии белимумабом пероральные глюкокортикоиды были отменены у 35% пациентов с юСКВ [36]. По другим данным, белимумаб позволяет сохранить низкую активность заболевания при использовании низких доз гидроксихлорохина и цитостатиков, что, безусловно, также важно для снижения риска развития осложнений терапии юСКВ [10]. В период терапии белимумабом у нашей пациентки отсутствовали признаки активности заболевания, удалось существенно снизить дозу пероральных

глюкокортикоидов (с 24 до 4 мг/сут метилпреднизолона) и отменить инсулинотерапию, что свидетельствует о высокой эффективности терапии.

Белимумаб хорошо переносится, инфузионные и серьезные постинфузионные реакции гиперчувствительности не зафиксированы [11, 14]. Частота нежелательных реакций в исследовании PLUTO в группе белимумаба была сопоставима с таковой в группе плацебо (79,2 и 82,5% соответственно) [11]; большинство нежелательных реакций были легкими и средней тяжести [11]. Среди нежелательных реакций чаще всего отмечали развитие инфекций легкой либо средней тяжести (тяжелые инфекции у 7,5% пациентов в исследовании PLUTO [11] и 11,5% — в исследовании D. Wang и соавт [14]).

В ходе наблюдения зафиксирована положительная динамика исходно высоких значений анти-Sm и анти-РНП, ассоциированных с высоким риском развития таких проявлений СКВ, как люпус-нефрит и поражение центральной нервной системы [16]. Снижение концентрации указанных аутоантител, напротив, ассоциирует со снижением риска обострения юСКВ [16]. В настоящее время сохраняется неопределенность прогноза развития болезни, который во многом будет зависеть от темпов прогрессирования очагов аваскулярного некроза, но в большой степени — от приверженности пациентки проводимой терапии, что особенно актуально при дебюте СКВ в подростковом возрасте [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Белимумаб — единственный генно-инженерный биологический препарат, зарегистрированный для лечения детей с СКВ. Назначение белимумаба позволило стабилизировать состояние пациентки, существенно снизить дозу пероральных глюкокортикоидов, добиться ремиссии стероидного диабета с полной отменой инсулинотерапии, а также купировать клинические симптомы аваскулярного некроза.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Получено подписанное пациентом и его законным представителем информированное согласие на анонимное использование его медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях (дата подписания 24.03.2023). Представленные в настоящей статье сведения обезличены, идентифицирующая информация удалена.

INFORMED CONSENT

Patient and his legal representative have signed informed consent on anonymous use of his medical data (results of examination, treatment, and observation) for scientific purposes (signed on 24.03.2023). The information provided in this article is impersonal, all the identifying information has been deleted.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают благодарность за помощь в обследовании и лечении пациентки сотрудникам Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии — заместителю главного врача к.м.н. Г.Н. Светловой, заведующему детским отделением сахарного диабета д.м.н. Д.Н. Лаптеву, сотрудникам отделения лучевой диагностики НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors express gratitude to the employees of the National Medical Research Center of Endocrinology — deputy head physician, candidate of medicine, G.N. Svetlova, head of pediatric department of diabetes mellitus, doctor of medicine, D.N. Laptev, and diagnostic radiology department of Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Подготовка рукописи выполнена в рамках фундаментальной научной темы (исследования, выполняемого в рамках государственного задания) № 1021051302580-4 в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой.

FINANCING SOURCE

The manuscript was prepared within the fundamental research topic (research within the state assignment)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. das Chagas Medeiros MM, Bezerra MC, Braga FN, et al. Clinical and immunological aspects and outcome of a Brazilian cohort of 414 patients with systemic lupus erythematosus (SLE): comparison between childhood-onset, adult-onset, and late-onset SLE. *Lupus*. 2016;25(4):355–363. doi: <https://doi.org/10.1177/0961203315606983>
2. Асеева Е.А., Лиля А.М., Соловьев С.К. и др. Клинико-иммунологические фенотипы системной красной волчанки, выделенные на основании кластерного анализа данных 400 пациентов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» // *Современная ревматология*. — 2022. — Т. 16. — № 5. — С. 13–21. — doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-5-13-21> [Aseeva EA, Lila AM, Soloviev SK, et al. Clinical and immunological phenotypes of systemic lupus erythematosus, identified based on cluster analysis of data from 400 patients from V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(5):13–21. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-5-13-21>]
3. Hoffman IE, Lauwerys BR, De Keyser F, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):412–415. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2008.094813>
4. Guzman M, Hui-Yuen JS. Management of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: Focus on Belimumab. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:2503–2513. doi: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S216193>
5. Hedrich CM, Smith EMD, Beresford MW. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus (jSLE) — Pathophysiological concepts and treatment options. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(4):488–504. doi: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.02.001>
6. Насонов Е.Л., Попкова Т.В., Лиля А.М. Белимуаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики // *Научно-практическая ревматология*. — 2021. — Т. 59. — № 4. — С. 367–383. — doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-367-383> [Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):367–383. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-367-383>]
7. Watson L, Beresford MW, Maynes C, et al. The indications, efficacy and adverse events of rituximab in a large cohort of patients with juvenile-onset SLE. *Lupus*. 2015;24(1):10–17. doi: <https://doi.org/10.1177/0961203314547793>
8. Trindade VC, Carneiro-Sampaio M, Bonfa E, Silva CA. An Update on the Management of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Paediatr Drugs*. 2021;23(4):331–347. doi: <https://doi.org/10.1007/s40272-021-00457-z>
9. Каледа М.И., Никишина И.П., Николаева Е.В. и др. Ритуксимаб при ревматических заболеваниях у детей: результаты ретроспективного исследования безопасности терапии // *Научно-практическая ревматология*. — 2021. — Т. 59. — № 2. — С. 208–214. — doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-208-214> [Kaleda MI, Nikishina IP, Nikolaeva EV, et al. Rituximab for rheumatic diseases in children: Results of a retrospective study of the safety of therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):208–214. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-208-214>]
10. Chen F, Zheng Y, Chen X, et al. Belimumab in childhood systemic lupus erythematosus: A review of available data. *Front Immunol*. 2022;13:940416. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.940416>
11. Brunner HI, Abud-Mendoza C, Viola DO, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: results from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(10):1340–1348. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217101>
12. Fontana F, Alfano G, Leonelli M, et al. Efficacy of Belimumab for active lupus nephritis in a young Hispanic woman intolerant to standard treatment: a case report. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):276. doi: <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1066-3>
13. Zeng HQ, Lu XP, Yan ZB, Ye ZZ. First case presentation of refractory pediatric bullous lupus erythematosus (BSLE) treatment with belimumab. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(21):7980–7985. doi: https://doi.org/10.26355/eurrev_202211_30151
14. Wang D, Shan C, Liu J, et al. Efficacy and safety of belimumab for the treatment of refractory childhood-onset systemic lupus erythematosus: A single-center, real-world, retrospective study. *Front Immunol*. 2022;13:1067721. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1067721>
15. Suh S, Park MK. Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus: An Important but Overlooked Problem. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017;32(2):180–189. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2017.32.2.180>
16. Bao S, Huang H, Jin Y, et al. Autoantibody-based subgroups and longitudinal seroconversion in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2023;10(1):e000834. doi: <https://doi.org/10.1136/lupus-2022-000834>
17. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(5):809–813. doi: <https://doi.org/10.1002/art.1780400506>

No. 1021051302580-4 at the Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

М.И. Каледа

<https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>

И.П. Никишина

<https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>

А.В. Фирса

<https://orcid.org/0009-0002-0402-3640>

18. Rella V, Rotondo C, Altomare A, et al. Bone Involvement in Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci.* 2022;23(10):5804. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23105804>
19. Yang Y, Kumar S, Lim LS, et al. Risk Factors for Symptomatic Avascular Necrosis in Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2015;42(12):2304–2349. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.150464>
20. Groot N, de Graeff N, Avcin T, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1788–1796. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210960>
21. Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Никишина И.П. и др. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 2 // *Вопросы современной педиатрии.* — 2018. — Т. 17. — № 2. — С. 110–125. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i2.1877> [Alexeeva EI, Dvoryakovskaya TM, Nikishina IP, et al. Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Recommendations. Part 2. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2018;17(2):110–125. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i2.1877>]
22. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736–745. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>
23. Hammam N, Evans M, Bell CF, et al. Evaluating the Use of Glucocorticoids Among Belimumab-Treated Patients With Systemic Lupus Erythematosus in Real-World Settings Using the Rheumatology Informatics System for Effectiveness Registry. *ACR Open Rheumatol.* 2022;4(10):883–889. doi: <https://doi.org/10.1002/acr2.11482>
24. Massias JS, Smith EM, Al-Abadi E, et al. Clinical and laboratory phenotypes in juvenile-onset Systemic Lupus Erythematosus across ethnicities in the UK. *Lupus.* 2021;30(4):597–607. doi: <https://doi.org/10.1177/0961203320984251>
25. Lim LSH, Pullenayegum E, Lim L, et al. From childhood to adulthood: the trajectory of damage in patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(11):1627–1635. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.23199>
26. Malagón C, Gomez MDP, Mosquera C, et al. Juvenile polyautoimmunity in a rheumatology setting. *Autoimmun Rev.* 2019;18(4):369–381. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.11.006>
27. Setoue DN, Pitta AC, Fiorot FJ, et al. Brazilian Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus Group. Symptomatic polyautoimmunity at diagnosis of 1463 childhood-onset lupus: A Brazilian multicenter study. *Autoimmun Rev.* 2018;17(8):836–839. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.03.009>
28. Heshin-Bekenstein M, Trupin L, Yelin E, et al. Longitudinal disease- and steroid-related damage among adults with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(2):267–272. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.05.010>
29. Nakamura J, Saisu T, Yamashita K, et al. Age at time of corticosteroid administration is a risk factor for osteonecrosis in pediatric patients with systemic lupus erythematosus: a prospective magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):609–615. doi: <https://doi.org/10.1002/art.27236>
30. Tsai HL, Chang JW, Lu JH, Liu CS. Epidemiology and risk factors for avascular necrosis in childhood systemic lupus erythematosus in a Taiwanese population. *Sci Rep.* 2020;10(1):15563. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71923-w>
31. Kallas R, Li J, Petri M. Predictors of Osteonecrosis in Systemic Lupus Erythematosus: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2022;74(7):1122–1132. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.24541>
32. Kunyakhm W, Foocharoen C, Mahakkanukrauh A, et al. Prevalence and risk factor for symptomatic avascular necrosis development in Thai systemic lupus erythematosus patients. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2012;30(2):152–157.
33. Nevskaya T, Gamble MP, Pope JE. A meta-analysis of avascular necrosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and risk factors. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(4):700–710.
34. Sakamoto M, Shimizu K, Iida S, et al. Osteonecrosis of the femoral head: a prospective study with MRI. *J Bone Joint Surg Br.* 1997;79(2):213–219. doi: <https://doi.org/10.1302/0301-620x.79b2.7179>
35. Gurion R, Tangpricha V, Yow E, et al. Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus Investigators. Avascular necrosis in pediatric systemic lupus erythematosus: a brief report and review of the literature. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015;13:13. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-015-0008-x36>
36. Hui-Yuen JS, Reddy A, Taylor J, et al. Safety and Efficacy of Belimumab to Treat Systemic Lupus Erythematosus in Academic Clinical Practices. *J Rheumatol.* 2015;42(12):2288–2295. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.150470>

Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, Н.В. Журкова¹, М.А. Бабайкина¹, А.В. Доброток¹, О.Б. Гордеева^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Комбинированная терапия при тяжелых формах мукополисахаридоза, тип I (синдроме Гурлер): описание клинических случаев

Контактная информация:

Вашакмадзе Нато Джумберовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидирующих 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: 08.11.2023, принята к печати: 18.12.2023

Обоснование. Синдром Гурлер (мукополисахаридоз, тип I) — редкое наследственное заболевание, имеющее хроническое течение. Основными методами терапии синдрома Гурлер являются трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и ферментозаместительная терапия (ФЗТ). В последние годы при прогрессировании заболевания показала свою эффективность комбинированная терапия — применение ФЗТ как перед проведением ТГСК, так и после. **Описание клинических случаев.** Представленные клинические случаи показывают эффективность применения ФЗТ у пациентов с синдромом Гурлер после ТГСК, в первом клиническом случае — в связи со снижением активности альфа-L-идуронидазы через 2 года после проведения ТГСК, во втором клиническом случае — в связи с ухудшением состояния пациента, в частности со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, развитием гепатомегалии, хотя уровень фермента и содержание гликозаминогликанов в моче пациентки оставались в пределах нормальных значений. **Заключение.** Комбинированная терапия, которая включает ФЗТ не только до проведения ТГСК, но и при ухудшении клинического состояния пациента после ТГСК, играет большую роль в стабилизации состояния пациента, предотвращении быстрого прогрессирования симптоматики, развития жизнеугрожающих осложнений, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: мукополисахаридоз, тип I, синдром Гурлер, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ферментозаместительная терапия

Для цитирования: Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Бабайкина М.А., Доброток А.В., Гордеева О.Б., Намазова-Баранова Л.С. Комбинированная терапия при тяжелых формах мукополисахаридоза, тип I (синдроме Гурлер): описание клинических случаев. *Вопросы современной педиатрии.* 2023;22(6):554–559. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2701>

Nato V. Vashakmadze^{1, 2}, Natalia V. Zhurkova¹, Marina A. Babaykina¹, Albina V. Dobrotok¹, Olga B. Gordeeva^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Combination Treatment for Severe Forms of Mucopolysaccharidosis, Type I (Hurler Syndrome): Case Report

Background. Hurler syndrome (mucopolysaccharidosis, type I) is a rare hereditary disease with chronic course. The main methods for Hurler syndrome management are hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and enzyme replacement therapy (ERT). In recent years, combination treatment (ERT administration both before and after HSCT) has shown its efficacy in case of disease progression.

Clinical case description. The presented clinical cases demonstrate the efficacy of ERT administration in patients with Hurler syndrome after HSCT: in the first clinical case due to the decrease in alpha-L-iduronidase activity 2 years after HSCT, in the second clinical case due to the aggravation of the patient's condition (cardiovascular and respiratory systems, hepatomegaly, although the level of enzyme and glycosaminoglycans in the patient's urine remained within normal values). **Conclusion.** Combination treatment including ERT not only before HSCT, but also in case of clinical state worsening after HSCT, plays significant role in stabilizing the patient's condition, preventing rapid progression of symptoms and development of life-threatening complications (especially cardiovascular ones).

Keywords: mucopolysaccharidosis, type I, Hurler syndrome, hematopoietic stem cell transplantation, enzyme replacement therapy

For citation: Vashakmadze Nato V., Zhurkova Natalia V., Babaykina Marina A., Dobrotok Albina V., Gordeeva Olga B., Namazova-Baranova Leyla S. Combination Treatment for Severe Forms of Mucopolysaccharidosis, Type I (Hurler Syndrome): Case Report. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2023;22(6):554–559. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2701>

ОБОСНОВАНИЕ

Мукополисахаридоз, тип I (МПС I) — редкое наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, обусловленное недостаточностью фермента альфа-L-идуронидазы, возникающей вследствие мутаций в гене *IDUA*, что приводит к накоплению в лизосомах клеток разных органов и тканей гликозаминогликанов (ГАГ) дерматансульфата и гепарансульфата [1–3].

Клиническая картина заболевания варьирует от тяжелой формы, манифестирующей в первые месяцы жизни, до более легких фенотипов с дебютом на первом десятилетии жизни (синдром Гурлер – Шейе, синдром Шейе) [1–3]. Синдром Гурлер — наиболее тяжелая форма заболевания, характеризующаяся изменением черт лица по типу гарголизма, прогрессирующим поражением центральной нервной системы (ЦНС), костно-суставной, сердечно-сосудистой, дыхательной систем, поражением органа зрения (например, помутнением роговицы), гепатоспленомегалией, пупочной и паховыми грыжами, частыми респираторными заболеваниями, отитами [1, 2, 4]. Синдром Гурлер развивается вследствие отсутствия или резкого снижения активности альфа-L-идуронидазы [3, 5]. У пациентов с данным синдромом наиболее часто встречается патогенный нуклеотидный вариант *208C>T (p.Gln70Ter)* в гене *IDUA* в гомозиготном состоянии [3–5].

Основными методами терапии при тяжелой форме МПС I являются трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и ферментозаместительная терапия (ФЗТ). В соответствии с российскими и международными клиническими рекомендациями ФЗТ у пациентов с синдромом Гурлер применяется как в период, предшествующий ТГСК, так и после проведения ТГСК до нормализации уровня эндогенного фермента [4, 5]. В 2021 г. был проведен совет экспертов, на котором лучшие специалисты из различных федеральных центров Российской Федерации дали рекомендации по тактике ведения пациентов с МПС I [4]. ФЗТ рекомендована всем пациентам с установленным диагнозом МПС I, для того чтобы замедлить прогрессирование заболевания [4–6]. ТГСК проводится пациентам с синдромом Гурлер в возрасте до 2,5 лет при нормальных или субнормальных показателях развития ребенка [4]. Детям, которым будет проводиться ТГСК, рекомендована ФЗТ — в течение 12 нед до проведения ТГСК и в течение 15–17 нед после проведения ТГСК. Длительность ФЗТ после ТГСК зависит от уровня ГАГ в моче, активности альфа-L-идуронидазы крови, состояния сердечно-сосудистой, дыхательной систем, а также от состояния здоровья пациента [4, 5]. После проведения ТГСК, если у пациента наблюдается ухудшение состояния со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, костно-суставной систем, появляется гепатоспленомегалия, уменьшается выносливость (по результатам теста с 6-минутной ходьбой), возможно повторное назначение ФЗТ [4].

Приводим клинические примеры эффективного применения комбинированной терапии пациентам с синдромом Гурлер.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример № 1

Мальчик, 12 лет 4 мес. При поступлении жалобы родителей на повышенную утомляемость, тугоподвижность суставов, задержку психоречевого развития.

Анамнез болезни

В возрасте 1 мес у пациента выявлена пахово-мошоночная грыжа, которая прооперирована в 3 мес. В 6 мес, когда ребенок стал самостоятельно сидеть, родители обратили внимание на деформацию позвоночника,

в 11 мес выявлены пупочная грыжа, деформация грудной клетки. Со слов мамы, ребенок пошел в 13 мес, полностью не разгибая ноги. В 1 год говорил отдельные слова, однако с 18 мес отмечается регресс психоречевых навыков (перестал разговаривать). Появилась тугоподвижность крупных суставов. В 2 года мальчик впервые консультирован генетиком, заподозрен диагноз «мукополисахаридоз», в связи с чем пациенту было проведено обследование: количественное определение ГАГ в моче. Концентрация ГАГ составила 132,9 мг/мМ креатинина (норма 4,4–8,0 мг/мМ креатинина), по результатам одномерного электрофореза ГАГ выявлена повышенная экскреция гепарансульфата и дерматансульфата с мочой, активность альфа-L-идуронидазы была резко снижена и составляла 0,01 при норме 61–175,5 нМ/мг/18 ч. На основании данных клинической картины и лабораторных исследований пациенту был установлен диагноз: «Мукополисахаридоз типа I (синдром Гурлер)». Сведений о том, было ли проведено в тот момент молекулярно-генетическое обследование, нет, однако известно, что при планировании последующих деторождений в биоптате ворсин хориона проводилась молекулярно-генетическая диагностика у внутриутробного ребенка — поиск семейной мутации *p.Gln70Ter (Q70X)* в гене *IDUA*.

После установления диагноза пациент находился на стационарном лечении, где прошел комплексное обследование. Диагностированы гипертрофия миндалин 2-й степени, острый гнойный средний отит справа, смешанная тугоухость с двух сторон, ОУ помутнение роговицы, пупочная грыжа, вторичная кардиомиопатия с недостаточностью митрального клапана (по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлены регургитация на митральном клапане 2-й степени, незначительный выпот в полости перикарда у верхушки 4 мм). При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости определены увеличение размеров и повышение эхогенности печени и селезенки. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлены макрокrania, атрофические изменения вещества мозга и атрофическая вентрикуломегалия при компенсированной ликвородинамике, анатомически узкое базальное затылочное отверстие, диспластические изменения тел позвонков Th11–L2, расширение каудальных отделов вертебрального канала, «рыбы позвонки» шейного отдела позвоночника. При проведении стимуляционной электромиографии выявлены диффузные изменения вторичного характера на фоне снижения функционального состояния периферических нервов по смешанному типу.

В 2 года 4 мес пациенту назначена ФЗТ препаратом ларонидаза в дозе 100 Ед/кг еженедельно. Через 1 мес с момента начала ФЗТ, в 2,5 года, была проведена аллогенная трансплантация костного мозга полностью HLA-совместимого родственного донора.

В 3 года 9 мес пациенту проведена трансфузия донорских лимфоцитов от родственного донора в начальной дозе $CD3^+ 1 \times 10^6$ /кг, далее данная процедура осуществлялась 1 раз в месяц с постепенным увеличением дозы. В 4 года 2 мес выявлено снижение альфа-L-идуронидазы в лейкоцитах периферической крови до 57,9 нМ/мг/18 ч (норма 61–175,5 нМ/мг/18 ч). Учитывая постепенное снижение активности фермента альфа-L-идуронидазы и смешанный химеризм, было решено возобновить ФЗТ. В связи с чем в 4 года 3 мес пациенту начата терапия ларонидазой в дозе 100 МЕ/кг еженедельно.

В 4 года 7 мес начата иммуноаблативная терапия средними дозами флударабина — 90 мг/м²/курс в течение 3 дней с последующим введением донорских лимфо-

цитов. В 5 лет 3 мес проведено исследование активности альфа-L-идуронидазы — активность 83 нМ/мг/18 ч (норма 61–175,5 нМ/мг/18 ч; активность фермента в пределах нормальных значений), количественное определение ГАГ мочи — 32,7 мг/ммоль креатинина (норма 0,8–24,9 мг/ммоль креатинина).

Через 8 мес от момента рестарта ФЗТ отмечена положительная динамика в виде улучшения внимания, уменьшения тугоподвижности суставов, улучшения походки, выносливости. Мальчик начал произносить отдельные слова. В клинической картине вторичная кардиомиопатия с поражением митрального и аортального клапанов, вальгусная деформация коленных суставов, ограничение подвижности в коленных суставах, диффузное помутнение роговицы, гиперметропия средняя, сходящееся непостоянное косоглазие, общее недоразвитие речи.

В 6 лет 9 мес проведена аденотомия, в 7 лет 3 мес — тонзиллэктомия. В 11 лет 9 мес проведена оперативная коррекция по поводу паховой и мошоночной грыж.

Уровень ГАГ в моче составил 21 мг/ммоль креатинина при норме до 16 мг/ммоль креатинина. Мальчик регулярно проходит обследование у профильных специалистов. Поступил для контрольного обследования.

При осмотре

Рост — 124,7 см, масса тела — 28 кг (ИМТ — 18,2). Низкий рост, макроцефалия, плоский затылок, грубые черты лица, гипертелоризм глаз, густые брови, широкая, западая переносица, полные губы, короткая шея. Задержка психоречевого развития. Отмечается неловкость, тугоподвижность при ходьбе. Берет в руки мелкие предметы. Экспрессивная речь представлена отдельными словами, невнятная, повторная, словарный запас — до 30 слов. Обращенную речь понимает на уровне простых инструкций, инструкции выполняет. Деформация грудной клетки. Контрактуры суставов верхних и нижних конечностей. Кифоз нижнегрудного отдела позвоночника 2–3-й степени. Комбинированное плоскостопие 2–3-й степени. Вальгусная установка голеней. Перкуторно над легкими легочный звук. При аускультации: дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 20/мин. Границы относительной тупости сердца в пределах возрастной нормы. Тоны сердца звучные, ритмичные, диастолический шум в области 3–4-го межреберья слева от грудины и на верхушке. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 76 уд./мин, артериальное давление (АД) — 130/50 мм рт. ст. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Пупочная грыжа.

Инструментальные обследования

При проведении ЭхоКГ диагностирована аннулоэктазия аортального клапана, створки избыточной поверхности, регургитация 2–3-й степени, створки митрального клапана миксоматозно изменены, утолщены, регургитация 2-й степени. По данным УЗИ органов брюшной полости и почек выявлены признаки небольшого увеличения печени и поджелудочной железы, диффузных изменений паренхимы печени. На фоне проводимой терапии отмечается стабилизация состояния пациента, в течение длительного времени не отмечается выраженного прогрессирования поражения сердечно-сосудистой системы, отмечается небольшое увеличение печени по данным УЗИ. Размеры селезенки остаются в пределах нормальных величин.

Продолжает получать ларонидазу в дозе 100 МЕ/кг ежедневно.

Следует отметить, что диагноз ребенку был установлен поздно, ТГСК, проведенная в трехлетнем возрасте, не име-

ла достаточного положительного эффекта, и только после возобновления ФЗТ состояние мальчика улучшилось.

Клинический пример № 2

Девочка, 8 лет. При поступлении жалобы на задержку психоречевого развития, деформацию и тугоподвижность суставов верхних и нижних конечностей, низкий рост, периодически затрудненное носовое дыхание, храп во сне.

Анамнез болезни

В 3 мес в связи со снижением гемоглобина до 93 г/л ребенок прошел обследование, по результатам которого выявлены анемия 1-й степени, перинатальное поражение ЦНС, гипертензионно-гидроцефальный синдром, реберной горб слева. В 4 мес девочка осмотрена офтальмологом, установлен диагноз: «Расходящееся косоглазие, ангиопатия сосудов сетчатки». С возраста 7–9 мес было отмечено, что ребенок садится с «круглой спиной». В 2,5 года в связи с жалобами на плаксивость, раздражительность ребенок консультирован неврологом и направлен для обследования в стационар. Диагностированы задержка психомоторного развития на фоне резидуального органического поражения ЦНС сложного генеза, сагиттальный краниосиностоз, заместительная компенсированная гидроцефалия, диффузное помутнение роговиц обоих глаз, застой дисков зрительных нервов, острый средний серозный отит, хронический синусит, хронический аденоидит 1–2-й степени, кифосколиоз с вершиной на уровне L1–L3, бабочковидная деформация тел поясничных позвонков, варусная деформация стоп, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, эпизод миграции предсердного водителя ритма. Пациентка консультирована генетиком, заподозрен синдром Гурлер.

В 2 года 6 мес проведено лабораторное обследование, по результатам которого выявлено снижение активности фермента альфа-L-идуронидазы до 0,1 мкмоль/л/ч (норма > 1,96 мкмоль/л/ч) в высушенных пятнах крови. Проведено молекулярно-генетическое обследование: методом прямого автоматического секвенирования в экзоне 2 гена *IDUA* выявлен патогенный нуклеотидный вариант *c.208C>T (p.Q70X)* в гомозиготном состоянии, описанный ранее у пациентов с синдромом Гурлер. Пациентке установлен диагноз: «Мукополисахаридоз, тип I (синдром Гурлер)». Проведена консультация трансплантолога, пациентке показана аллогенная трансплантация стволовых клеток. В связи с прогрессирующим характером заболевания в возрасте 3 лет 2 мес пациентке инициирована ФЗТ препаратом ларонидаза в дозе 100 ЕД/кг в виде внутривенной инфузии ежедневно. В возрасте 3 лет 4 мес проведена аллогенная неродственная ТГСК. Осложнения, развившиеся в первые месяцы после проведения оперативного вмешательства: постцитостатическая панцитопения, фебрильная нейтропения, мукозит ротовой полости 3-й степени, острая реакция «трансплантат против хозяина» 2-й степени, стероид-рефрактерное течение. При проведении КТ органов грудной клетки выявлена единичная плевродиафрагмальная спайка в S8 слева, сердце расширено в поперечнике преимущественно за счет левого желудочка. По результатам ЭхоКГ выявлено неравномерное повышение эхогенности миокарда, незначительное снижение диастолической функции, миксоматозная дегенерация створки митрального клапана, недостаточность на митральном клапане 1–2-й степени. По данным УЗИ брюшной полости и почек выявлены гепатоспленомегалия, диффузные изменения печени, увеличение в размерах поджелудочной железы.

В 4 года 11 мес проведено определение уровня посттрансплантационного химеризма — полный донорский химеризм, содержание ГАГ в моче — 22,6 мг/ммоль креатинина (норма 0,8–24,9 мг/ммоль креатинина), что соответствует возрастной норме, активность фермента альфа-L-идуронидазы не снижена и составляет 9,3 мкмоль/л/ч (норма 1,0–25,0 мкмоль/л/ч). В возрасте 6 лет у ребенка при проведении компьютерной томографии (КТ) грудной клетки выявлены признаки мозаичной пневматизации легочной ткани без отчетливой динамики, участки уплотнения легочной ткани S5, S8 правого легкого, антеспондилолистез Th12. При проведении рентгенограммы лучезапястных суставов определяются укорочение и утолщение костей предплечья, пястных костей и фаланг пальцев, а также деформация дистальных эпифизов костей предплечий и пястных костей. Костный возраст соответствует 3,5–4 годам. По данным ЭхоКГ диагностированы неравномерное повышение эхогенности миокарда, незначительное снижение диастолической функции, миксоматозная дегенерация створок митрального клапана, недостаточность на клапане 1–2-й степени, уплотнение створок аортального клапана, недостаточность на клапане 1-й степени. При контрольном определении уровня посттрансплантационного химеризма выявлен полный донорский химеризм. Содержание ГАГ в моче оставалось в пределах нормы и составило 19,3 мг/ммоль креатинина (норма 0,8–24,9 мг/ммоль креатинина). В 6 лет 7 мес в результате комплексного обследования выявлена отрицательная динамика: на ЭхоКГ отмечаются выраженная деформация створок митрального клапана, диастаз створок в медиальном сегменте (до 3,2 мм), регургитация 3–4-й степени, аннулоэктазия аортального клапана (z-score 4,76), гемодинамика не нарушена, равномерная дилатация восходящего сегмента аорты (z-score 3,06), левая вентрикуломегалия (конечный диастолический размер 38,2 мм, z-score 2,45). По данным электрокардиограммы (ЭКГ) и холтеровского мониторирования ЭКГ — выраженная синусовая тахикардия, признаки ранней реполяризации желудочков, в ночное время преходящая АВ-блокада 1-й степени и 4 паузы ритма, превышающих возрастную норму (менее 1300 мс). Пациентке назначена терапия бета-адреноблокаторами. По данным УЗИ внутренних органов и почек диагностированы УЗ-признаки гепатоспленомегалии с диффузными изменениями в паренхиме, диффузных изменений паренхимы поджелудочной железы. В биохимическом анализе крови отмечается повышение уровня щелочной фосфатазы до 385,4 Ед/л (норма до 369 Ед/л), железа — до 33 мкмоль/л (норма до 22,9 мкмоль/л), лактатдегидрогеназы — до 312,5 Ед/л (норма до 295 Ед/л), активированного частичного тромбoplastинового времени — до 40,6 с (норма до 35 с). При лабораторном обследовании активность альфа-L-идуронидазы не снижена и составляет 5,9 мкМ/л/ч (норма 1–25 мкМ/л/ч). Общая концентрация ГАГ не увеличена — составила 15,9 мг/ммоль креатинина при возрастной норме 0,8–24,9 мг/ммоль креатинина.

Учитывая тяжесть, характер заболевания, отрицательную динамику со стороны сердечно-сосудистой системы, грубую задержку психоречевого развития, гепатомегалию с увеличением уровня печеночных ферментов в биохимическом анализе крови, частые респираторные заболевания, рецидивирующие отиты, прогрессирующую патологию опорно-двигательной системы и зрительного анализатора, ребенку показано пожизненное еженедельное введение ферментозаместительного препарата ларонидаза, зарегистрированного на территории Российской

Федерации, в дозе 100 Ед/кг массы тела 1 раз в неделю в виде в/в инфузии. С 7 лет 2 мес пациентка начала получать ФЗТ. На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика в виде нормализации ЧСС, сокращения размеров печени с +2,5 см до +1,0 см из-под края реберной дуги; девочка стала активной, более позитивной, начала играть со сверстниками.

При осмотре

Рост — 105,4 см (менее 0.1 p, –3.91 z). Масса тела — 19 кг (менее 1.8 p, –2.1 z). ИМТ — 17,1 (74.2 p, 0.65 z). Задержка психоречевого развития. Речь — единичные слова. Обращенную речь понимает, простые инструкции выполняет. Макроцефалия, выступающий лоб, изменение лица по типу гарголизма, гипертелоризм глаз, запавшее, плоское переносье, макростомия, полные губы, готическое небо, крупные зубы, неровный зубной ряд, легкое помутнение роговицы, короткая шея, изменение скелета по типу множественного дизостоза, килевидная деформация грудной клетки, кифоз грудного и поясничного отделов позвоночника, широкие кисти, брахидактилия, тугоподвижность локтевых, коленных, голеностопных суставов. Ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника. Вальгусная деформация голени, эквино-варусная деформация стоп. ЧДД — 22/мин. В легких дыхание равномерно проводится во все отделы, везикулярное, хрипов нет. Границы относительной сердечной тупости: правая — кнаружи от правого края грудины, левая — в 5-м межреберье, верхняя — во 2-м межреберье. При аускультации: верхушечный толчок локальный, ритм правильный, шум систолический, интенсивность 2/6 слева от грудины, на верхушке с иррадиацией в левую аксиллярную область. ЧСС — 100 уд./мин, АД на руках — 115/60 мм рт. ст., на ногах — 130/75 мм рт. ст. Пупочная грыжа. Печень +1,0 см из-под края правой реберной дуги. Селезенка не пальпируется.

Лабораторное обследование

Проведено количественное определение ГАГ в моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием: концентрация дерматансульфата составила 9,80 мМ/М креатинина (норма 0–45 мМ/М креатинина), хондроитинсульфата — 7,46 мМ/М креатинина (норма 0–50 мМ/М креатинина), гепарансульфата — 0,22 мМ/М креатинина (норма 0–3 мМ/М креатинина), кератансульфата — 0,12 МоМ (норма 0–3 МоМ). Концентрация всех исследованных ГАГ в пределах референсных значений.

Инструментальные обследования

По данным ЭхоКГ отмечаются деформация створок митрального клапана, диастаз створок в медиальном сегменте, регургитация 3-й степени, равномерная дилатация восходящего сегмента аорты, аннулоэктазия аортального клапана, краевой фиброз некоронарной створки, регургитация 2-й степени, левая атриомегалия, регургитация 1-й степени на клапане легочной артерии. По сравнению с предыдущим исследованием состояние с положительной динамикой. Холтеровское мониторирование ЭКГ: в течение суток регистрируются синусовая тахикардия, эпизоды миграции водителя ритма из синусового узла в миокард правого предсердия, признаки преходящей АВ-блокады 1-й степени, днем — редкие эпизоды удлинения интервал PQ до 185 мс, в ночные часы доминируют эпизоды удлинения интервала PQ с максимумом до 200 мс. Во время ночного сна зарегистрированы 2 паузы ритма, превышающие возрастную норму

(1300 мс), обусловленные миграцией водителя ритма, максимальная пауза — 1491 мс. Выявлено нарушение адаптации длительности интервалов QT/QTc к увеличению ЧСС. Интервал QT составляет 409 мс (QTc 377 мс) при минимальной ЧСС 51 уд./мин. Среднесуточное значение интервала QTc при автоматическом анализе составляет 427 ± 6 мс (норма QT при ХМ до 480 мс, QTc — менее 440 мс). Основной уровень функционирования синусового узла повышен. Функция разброса ритма снижена. Функция концентрации усилена. Снижен уровень парасимпатических влияний на ритм сердца. При проведении электрокардиографии отмечается выраженная аритмия, на фоне беспокойства, крика отмечается повышение ЧСС до 140 уд./мин. По данным УЗИ органов брюшной полости и почек эхо-признаков структурных изменений исследованных органов не выявлено.

Тяжесть состояния пациентки обусловлена хронической сердечно-сосудистой недостаточностью на фоне поражения сердца при тяжелом наследственном заболевании обмена веществ. На фоне проводимой ФЗТ препаратом ларонидаза отмечается улучшение самочувствия ребенка, выросла активность, ребенок стал более сообразительным, понимает обращаемую речь, выполняет простые команды. Со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне возобновления ФЗТ и усиления симптоматической терапии нормализовались размеры левого желудочка, ствола легочной артерии, регургитация на пульмональном клапане уменьшилась до 1-й степени. Уменьшились размеры печени, нормализовались печеночные ферменты, перестала болеть респираторными заболеваниями.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведение ТГСК является высокоэффективным методом терапии синдрома Гурлер, особенно при раннем проведении лечения и отсутствии у пациента тяжелых когнитивных нарушений [6, 7]. Однако после проведения ТГСК остается ряд проблем, требующих комплексных подходов к решению [8].

ТГСК останавливает прогрессирование когнитивных нарушений, однако у многих пациентов после трансплантации сохраняются интеллектуальный дефицит и неврологические нарушения [6]. ТГСК не может полностью предотвратить прогрессирование клинической симптоматики со стороны костно-суставной системы, патологии зрительного анализатора, кардиоваскулярные нарушения [6–8]. По данным литературы, у большинства пациентов после ТГСК также наблюдалось уменьшение объема легких и ухудшение клинических проявлений со стороны кардиоваскулярной системы [7]. По результатам долгосрочного исследования, проводимого в течение 30 лет в группе 25 пациентов с синдромом Гурлер, которым была осуществлена ТГСК, у всех больных наблюдалось прогрессирование поражения сердечно-сосудистой системы [9]. В среднем в возрасте 15,5 лет (диапазон — 7,4–21,9 года) у 6 пациентов развился стеноз клапанов, из них одному пациенту была проведена замена, другому — хирургическая коррекция коарктации брюшной аорты [9].

В описанных нами клинических случаях у обоих пациентов тоже выявлялись поражение костно-суставной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также интеллектуальные нарушения.

Патогенез прогрессирования клинической симптоматики у пациентов с синдромом Гурлер после проведения ТГСК до конца не изучен, особенно это касается тех случаев, когда уровень фермента в крови и содержание ГАГ в моче находятся в пределах нормальных значе-

ний — как в приведенных нами клинических случаях, когда, несмотря на нормальные показатели активности фермента и ГАГ, у второй пациентки выявлялось выраженное прогрессирование поражения со стороны клапанов сердца, которое может привести к развитию жизнеугрожающих осложнений.

ТГСК приводит к тому, что в организме непрерывно вырабатывается относительно невысокий уровень фермента, который поступает в кровь и ткани. ФЗТ ежедневно обеспечивает поступление в кровь высокого уровня фермента [4]. Таким образом, можно предположить, что два этих метода терапии могут быть взаимодополняющими и при совместном применении способны привести к улучшению состояния пациента [4], что хорошо продемонстрировано как в первом клиническом примере, когда на протяжении нескольких лет состояние пациента оставалось стабильным, так и во втором клиническом случае, когда за год ФЗТ появились улучшение в самочувствии ребенка и положительная динамика показателей сердечно-сосудистой и дыхательной систем [6].

По данным литературы, показано, что применение ФЗТ в сочетании с ТГСК улучшает когнитивные навыки пациентов. По результатам тестирования, у детей, получавших ФЗТ после ТГСК, улучшились показатели невербального решения и обработки поставленных задач по сравнению с пациентами, не получавшими ФЗТ [6].

Поскольку возможности совместного применения ФЗТ и ТГСК до конца не изучены, было проведено исследование, в котором проанализированы лабораторные показатели у пациентов с синдромом Гурлер, получающих ФЗТ после проведения ТГСК: выработка антилекарственных антител, включая их ингибирующую способность, экскреция ГАГ. В исследование были включены 10 детей, средний возраст начала применения ФЗТ составил 9,5 лет. В результате исследования было показано, что у 8 пациентов были выявлены антитела к ларонидазе, однако уровень антител, соответствующий высокому ингибирующему эффекту, диагностирован лишь у трех из них. Снижение уровня ГАГ в моче на фоне проводимой терапии было выявлено у всех пациентов. Наиболее выраженным это снижение было у детей, у которых уровень антител был низким либо антитела не выявлялись вообще. У трех пациентов с высоким уровнем антител наблюдалось увеличение уровня ГАГ к 24 мес исследования по сравнению с исходными данными. По результатам исследования был сделан вывод, что применение ФЗТ после ТГСК требует тщательного лабораторного контроля и проведения дальнейших исследований [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мукополисахаридоз, тип I (синдром Гурлер) — наследственное заболевание, имеющее хроническое течение [4–6]. «Золотым стандартом» лечения синдрома Гурлер у пациентов до 2–2,5 лет является ТГСК [1, 2, 5]. Перед проведением ТГСК пациентам для стабилизации состояния назначается ФЗТ, которая в том числе может улучшить эффект от трансплантации [4, 7]. В части случаев ФЗТ может быть назначена после ТГСК при снижении активности альфа-L-идуронидазы, повышенной экскреции ГАГ с мочой, а также при выраженном ухудшении состояния [4, 7]. В клинических случаях, приведенных нами, показана эффективность применения ФЗТ после ТГСК, которая привела к стабилизации состояния пациентов.

В заключение хотелось бы сказать, что решение вопроса о проведении ФЗТ после ТГСК у детей с МПС I требует комплексного обследования пациента, включая лабораторные и инструментальные исследования, осо-

бенно когда уровень фермента и ГАГ ребенка находится в пределах нормы, но отмечается выраженное ухудшение состояния [4, 5]. ФЗТ назначается на период 12 мес с последующей оценкой эффективности комбинированной терапии и решением вопроса о необходимости ее продолжения [4].

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Получено подписанное родителями детей информированное согласие на использование их медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях. Дата подписания согласия от отца первого ребенка — 19.10.2023, от матери второго ребенка — 09.08.2023.

INFORMED CONSENT

Informed consent on the use of medical data (examination, treatment and observation results) for scientific purposes was signed by children's parents. The date of signing the consent from by the first child's father is 19.10.2023, the second child's mother — 09.08.2023.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.Д. Вашакмадзе — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Биомарин», «Нанолек», «Къези», «Нутриция», «Астразенека».

Н.В. Журкова — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Астразенека», «Къези», «Нутриция».

О.Б. Гордеева — чтение лекций для компании «Такеда».

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов и гонораров за научное консультирование

и чтение лекций от фармацевтических компаний ООО «МСД Фармасьютикалс», ООО «ФОРТ», ООО «Шайер Биотех Рус», ООО «Пфайзер Инновации», ООО «Санофиавентис групп», ООО «ЭббВи», ООО «Пьер Фабр».

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

DISCLOSURE OF INTEREST

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

Nataliya V. Zhurkova — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi Aventis Group, AstraZeneca, Chiesi pharmaceuticals, Nutricia.

Olga B. Gordeeva — lecturing for pharmaceutical company Takeda.

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants, fees for scientific counseling and lecturing from pharmaceutical companies MSD Pharmaceuticals, FORT, Shire Biothech Rus, Pfizer Innovations, Sanofi Aventis Group, AbbVie, Pierre Fabre.

Other authors 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>

М.А. Бабайкина

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

А.В. Доброток

<https://orcid.org/0000-0001-8116-598X>

О.Б. Гордеева

<https://orcid.org/0000-0001-8311-9506>

Л.С. Намазова-Баранова

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Hampe CS, Wesley J, Lund TC, et al. Mucopolysaccharidosis Type I: Current Treatments, Limitations, and Prospects for Improvement. *Biomolecules*. 2021;11(2):189. doi: <https://doi.org/10.3390/biom11020189>
- Neufeld EF, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. In: *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Valle DL, Antonarakis S, Ballabio A, et al., eds. McGraw Hill; 2019–2023. Available online: <https://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2709§ionid=225544161>. Accessed on December 04, 2023.
- Вашакмадзе Н.Д., Костик М.М., Журкова Н.В. и др. Характеристика суставного синдрома у детей с мукополисахаридозом I типа // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 6S. — С. 567–575. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2364> [Vashakmadze ND, Kostik MM, Zhurkova NV, et al. Articular Syndrome Characteristics in Children with Mucopolysaccharidosis Type I. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(6S):567–575. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2364>]
- Резолюция Совета экспертов. Результаты мониторинга пациентов с МПС I типа. Критерии возобновления ФЗТ при МПС I типа после ТГСК // *Педиатрическая фармакология*. — 2022. — Т. 19. — № 3. — С. 291–293. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i3.2459> [Experts Council Resolution. Results of MPS I Patients Monitoring. Criteria for ERT Treatment Re-Initiation in MPSI After HSCT. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(3):291–293. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i3.2459>]

- Мукополисахаридоз, тип I: клинические рекомендации / Союз педиатров России; Ассоциация медицинских генетиков*. — Минздрав России; 2021. — 75 с. [*Mukopolisakharidoz, tip I: Clinical guidelines*. Union of Pediatricians of Russia; Association of Medical Genetics. Ministry of Health of Russian Federation; 2021. 75 p. (In Russ).] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/380_2. Ссылка активна на 04 декабря 2023.
- Eisengart JB, Rudser KD, Tolar J, et al. Enzyme replacement is associated with better cognitive outcomes after transplant in Hurler syndrome. *J Pediatr*. 2013;162(2):375–380. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.07.052>
- Gardin A, Castelle M, Pichard S, et al. Long-term follow-up after haematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidosis type I-H: a retrospective study of 51 patients. *Bone Marrow Transplant*. 2023;58(3):295–302. doi: <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01886-1>
- Lund TC, Miller WP, Liao AY, et al. Open issues in Mucopolysaccharidosis type I-Hurler. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):112. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0662-9>
- Guffon N, Pettazzoni M, Pangaud N, et al. Long term disease burden post-transplantation: three decades of observations in 25 Hurler patients successfully treated with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):60–64. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01644-w>
- Lund TC, Miller WP, Liao AY, et al. Post-transplant laronidase augmentation for children with Hurler syndrome: biochemical outcomes. *Sci Rep*. 2019;9(1):141–145. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50595-1>

Н.В. Журкова¹, Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, Н.С. Сергиенко¹, А.Н. Дудина¹, М.С. Карасева¹,
Л.Р. Селимзянова^{1, 2}, А.Ю. Рачкова¹, Ю.Ю. Коталевская³, А.Н. Сурков^{1, 2}

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация

Наследственные нарушения обмена аминокислот и нарушения цикла образования мочевины: в помощь практическому врачу

Контактная информация:

Журкова Наталия Вячеславовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник 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 (903) 118-09-43, e-mail: n1972z@yandex.ru

Статья поступила: 16.10.2023, принята к печати: 18.12.2023

Наследственные нарушения обмена аминокислот (аминоацидопатии) — клинически и генетически гетерогенная группа наследственных болезней обмена веществ, обусловленных недостаточностью ферментов, участвующих в метаболизме аминокислот, что приводит к прогрессирующему поражению центральной нервной системы, печени, почек и других органов и систем. Наследственные нарушения цикла образования мочевины возникают в результате недостаточности ферментов, приводящих к нарушению синтеза мочевины, вследствие чего у пациентов развивается гипераммониемия. Возраст начала заболевания и выраженность клинических проявлений варьируют от более легких, интермиттирующих форм до тяжелых, манифестирующих в первые часы жизни. Расширенный неонатальный скрининг, который введен в Российской Федерации с 01.01.2023, позволяет диагностировать заболевания данных групп в первые дни жизни, своевременно назначить патогенетическую терапию, что поможет предотвратить развитие тяжелых осложнений. Повышение информированности педиатров, неонатологов, неврологов, гастроэнтерологов, офтальмологов о наследственных аминоацидопатиях и нарушениях цикла образования мочевины является актуальной задачей современной педиатрии.

Ключевые слова: неонатальный скрининг, аминоацидопатии, наследственные нарушения обмена аминокислот, нарушения цикла образования мочевины

Для цитирования: Журкова Н.В., Вашакмадзе Н.Д., Сергиенко Н.С., Дудина А.Н., Карасева М.С., Селимзянова Л.Р., Рачкова А.Ю., Коталевская Ю.Ю., Сурков А.Н. Наследственные нарушения обмена аминокислот и нарушения цикла образования мочевины: в помощь практическому врачу. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(6):560–571. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2700>

Nataliya V. Zhurkova¹, Nato V. Vashakmadze^{1, 2}, Nataliya V. Sergienko¹, Anastasiya N. Dudina¹, Mariya S. Karaseva¹,
Liliya R. Selimzyanova^{1, 2}, Anna Yu. Rachkova¹, Yuliya Yu. Kotalevskaya³, Andrey V. Surkov^{1, 2}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, Moscow, Russian Federation

Hereditary Amino Acid Metabolism Disorders and Urea Cycle Disorders: to Practicing Physician

Hereditary amino acid metabolism disorders (aminoacidopathies) are clinically and genetically heterogeneous group of hereditary metabolic diseases caused by enzymes deficiency involved in amino acid metabolism, that finally leads to progressive damage of central nervous system, liver, kidneys, and other organs and systems. Hereditary urea cycle disorders occur because of enzyme deficiency leading to impaired urea synthesis and hyperammonemia in patients. The age of disease onset and clinical manifestations severity range from milder, intermittent forms to severe, manifesting in the first hours of life. Expanded neonatal screening (implemented in Russian Federation at 01.01.2023) allows to diagnose diseases from these groups in the first days of life, to prescribe timely pathogenetic therapy. Altogether it helps to prevent the development of disease severe complications. Raising awareness about hereditary aminoacidopathies and urea cycle disorders among pediatricians, neonatologists, neurologists, gastroenterologists, ophthalmologists is a topical issue of modern pediatrics.

Keywords: neonatal screening, aminoacidopathy, hereditary amino acid metabolism disorders, urea cycle disorders

For citation: Zhurkova Nataliya V., Vashakmadze Nato V., Sergienko Nataliya V., Dudina Anastasiya N., Karaseva Mariya S., Selimzyanova Liliya R., Rachkova Anna Yu., Kotalevskaya Yuliya Yu., Surkov Andrey V. Hereditary Amino Acid Metabolism Disorders and Urea Cycle Disorders: to Practicing Physician. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(6):560–571. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2700>

ВВЕДЕНИЕ

Наследственные нарушения обмена аминокислот (наследственные аминокислотопатии) — группа наследственных болезней обмена веществ, обусловленных нарушением работы ферментов, участвующих в метаболизме аминокислот, возникающих в результате мутаций в кодирующих данные ферменты генах [1, 2]. Наследственные аминокислотопатии — одна из наиболее часто встречающихся групп наследственных болезней обмена веществ [3]. Распространенность заболеваний данной группы варьирует от 1 на 4,5 тыс. для фенилкетонурии до 1 на 250 тыс. для цитруллинемии, тип 1 [4–6]. Наследственные нарушения цикла образования мочевины возникают по причине мутаций в генах, кодирующих ферменты, участвующие в цикле образования мочевины. Большинство аминокислотопатий, а также нарушений цикла образования мочевины имеют аутосомно-рецессивный тип наследования, однако недостаточность орнитинтранскарбомилазы наследуется по X-сцепленному типу [4].

Для заболеваний из группы наследственных аминокислотопатий и нарушений цикла образования мочевины характерно прогрессирующее нарушение умственного развития, однако этот процесс можно остановить, а иногда предотвратить, поскольку для заболеваний данных групп разработаны эффективные методы терапии, поэтому ранняя диагностика наследственных нарушений обмена аминокислот в настоящее время является одним из важных направлений современной педиатрии и генетики [7, 8].

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ АМИНОКИСЛОПАТИИ И НАРУШЕНИЯ ЦИКЛА ОБРАЗОВАНИЯ МОЧЕВИНЫ

Классификация наиболее часто встречающихся нарушений обмена аминокислот и нарушений цикла образования мочевины в зависимости от биохимического дефекта представлена в табл. 1.

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЗ ГРУППЫ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА АМИНОКИСЛОТ

Спектр клинических проявлений данной группы заболеваний гетерогенен и зависит от тяжести течения и возраста манифестации заболевания [1, 2, 7]. Сбор семейного анамнеза очень важен при подозрении у пациента на наличие заболеваний данных групп: наличие в семье родственников с задержкой психоречевого развития, судорожным синдромом, двигательными нарушениями, прогрессирующим поражением печени, ранние смерти в семье (детей или взрослых в молодом возрасте), близкородственный брак [8].

При манифестации заболевания в первые месяцы / на первом году жизни важными симптомами являются [2, 7, 9]:

- внезапное ухудшение состояния ребенка;
- отказ от еды, рвота;
- плохая прибавка массы тела или ее потеря;
- угнетение сознания (вплоть до развития комы);
- судорожный синдром;
- гепатомегалия/гепатоспленомегалия;
- прогрессирующее поражение печени;
- поражение почек;
- острые нарушения мозгового кровообращения;
- задержка психомоторного развития, регресс ранее приобретенных навыков, двигательные нарушения, атаксия, снижение мышечного тонуса, мышечная дистония, гипертонус мышц конечностей;

- патология органа зрения (атрофия зрительных нервов, глазоводящие нарушения, катаракта, подвывих хрусталика, прогрессирующая миопия и др.).

При манифестации в детском и подростковом возрасте [7, 9]:

- отказ от белковой пищи, периодически — приступы вялости, рвоты, часто сопровождающиеся неврологической симптоматикой, нарушением поведения;
- прогрессирующее поражение печени вплоть до развития цирроза;
- прогрессирующее поражение органа зрения;
- прогрессирующее поражение костно-суставной системы, рахитоподобные деформации скелета;
- прогрессирующая задержка психоречевого развития, интеллектуальная недостаточность, нарушения поведения;
- прогрессирующая неврологическая симптоматика, двигательные нарушения, атаксия, судорожный синдром;
- прогрессирующее поражение почек;
- тромбозы, тромбоэмболии.

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОКИСЛОТ

Фенилкетонурия (недостаточность фенилаланингидроксилазы)

Заболевание обусловлено недостаточностью фермента фенилаланингидроксилазы, что приводит к накоплению в организме фенилаланина и его токсических метаболитов.

Клиническая картина при отсутствии лечения

Заболевание манифестирует в первые месяцы жизни [5]. У детей отмечаются вялость, повышенная раздражительность, утрата интереса к окружающему. По мере прогрессирования развиваются задержка психомоторного и речевого развития, регресс ранее приобретенных навыков, умственная отсталость тяжелой степени, судорожный синдром, микроцефалия, задержка физического развития [4, 5, 7]. У большинства детей, не получающих терапии, отмечаются светлые волосы и голубые глаза, светлая, сухая кожа и экзематозное поражение кожи. Отличительной особенностью пациентов при отсутствии лечения является выраженный «мышинный» запах от тела [4].

Клиническая картина фенилкетонурии при своевременном назначении терапии

При тяжелых формах заболевания даже при своевременном назначении терапии у пациентов могут отмечаться когнитивные нарушения, нарушения и задержка речевого развития, нарушения поведения, гиперактивность [5]. Уровень фенилаланина при данной форме составляет до лечения более 1200 мкмоль/л (более 20 мг/дл) [5].

При более легких формах на фоне диетотерапии выраженных интеллектуальных и поведенческих нарушений не развивается, однако при отсутствии диеты у данных пациентов риск развития нейрокогнитивных и нейропсихологических изменений выше, чем у здоровых детей [4, 6]. Уровень фенилаланина составляет более 120 мкмоль/л (2 мг/дл), соотношение фенилаланин/тирозин — более 3 мг/дл (норма — менее 1 мг/дл) [5].

У пациентов, получающих диетотерапию, может развиваться недостаточность витаминов и микроэлементов (В₆, В₁₂, фолиевой кислоты, цинка, селена, железа, меди и магния), у части выявляется остеопения [5].

У пациентов, которые в подростковом или взрослом возрасте прекратили диету, отмечаются нейропсихологические нарушения, депрессии, высокий уровень тревожности, панические атаки [5].

Таблица 1. Классификация наиболее часто встречающихся наследственных нарушений обмена аминокислот и нарушений цикла образования мочевины [1, 3, 6]

Table 1. Classification of the most common hereditary amino acid metabolism disorders and urea cycle disorders [1, 3, 6]

Наследственные нарушения обмена аминокислот	Ген	Фермент	Тип наследования	OMIM
Нарушения обмена ароматических аминокислот (фенилкетонурия, тирозинемия, тип I, тип II, тип III и др.)				
Фенилкетонурия классическая	<i>PAH</i>	Фенилаланингидроксилаза	AP	261600
Гиперфенилаланинемия BH4-дефицитная	Тип A — <i>PTS</i> Тип B — <i>GCH1</i> Тип C — <i>QDPR</i> Тип D — <i>PCBD1</i>	Тип A — 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтаза Тип B — гуанозинтрифосфатциклогидролаза 1 Тип C — дигидроптеридинредуктаза Тип D — птерин-4-альфа-карбиноламиндегидратаза	AP	261640 233910 261630 264070
Тирозинемия, тип I	<i>FAH</i>	Фумарилацетоацетаза (фумарилацетогидролаза)	AP	276700
Тирозинемия, тип II	<i>TAT</i>	Тирозинаминотрансфераза	AP	276600
Тирозинемия, тип III	<i>HPD</i>	4-гидроксифенилпируватоксидаза	AP	276710
Алкаптонурия	<i>HGD</i>	Оксидаза гомогентизиновой кислоты	AP	203500
Нарушение обмена аминокислот с разветвленной цепью (болезнь «кленового сиропа», гипervalинемия и др.)				
Болезнь «кленового сиропа»	Тип 1A — <i>BCKDHA</i> Тип 1B — <i>BCKDHB</i> Тип 2 — <i>DBT</i> Тип 3 — <i>DLA</i>	Тип 1A — E1 α -субъединица дегидрогеназного комплекса альфа-кетокислот с разветвленной цепью Тип 1B — E1 β -субъединица Тип 2 — E2-протеин Тип 3 — E3-протеин	AP	248600 246900
Нарушения обмена серосодержащих аминокислот (классическая гомоцистинурия, другие формы гомоцистинурии и др.)				
Гомоцистинурия классическая	<i>CBS</i>	Цистатион-бета-синтаза	AP	236200
Гомоцистинурия, обусловленная тяжелым дефицитом метилентетрагидрофолатредуктазы	<i>MTHFR</i>	Метилентетрагидрофолатредуктаза	AP	236250
Нарушения обмена глицина (некетотическая гиперглицинемия)				
Некетотическая гиперглицинемия (глициновая энцефалопатия, тип 1)	<i>GLDC</i>	P-белок глицин-расщепляющей системы митохондрий	AP	605899
Нарушения цикла мочевинообразования				
Недостаточность N-ацетилглутаматсинтетазы	<i>NAGS</i>	N-ацетилглутаматсинтаза	AP	608300
Недостаточность карбоамилфосфатсинтетазы 1	<i>CPS1</i>	Карбоамилфосфатсинтаза 1	AP	237300
Недостаточность орнитинтранскарбамилазы	<i>OTC</i>	Орнитинкарбоамилтрансфераза	X-сцепленный	300461
Цитруллинемия, тип 1 (недостаточность аргининсукцинатсинтетазы)	<i>ASS1</i>	Аргининсукцинатсинтаза 1	AP	603470
Аргининяктарная ацидурия (недостаточность аргининсукцинатлиазы)	<i>ASL</i>	Аргининсукцинатлиаза	AP	608310
Аргининемия (недостаточность аргиназы)	<i>ARG1</i>	Аргиназа	AP	207800
Синдром гиперорнитинемии, гипераммониемии, гомоцитруллинурии (HHH)	<i>ORNT1</i>	Митохондриальный транспортер орнитина	AP	238970
Цитруллинемия, тип 2 (неонатальная форма)	<i>SLC25A13</i>	Дефицит цитрина	AP	605814

Примечание. BH4 — тетрагидробиоптерин; AP — аутосомно-рецессивный тип наследования; HHH — hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome.

Note. BH4 — tetrahydrobiopterin; AR (AP) — autosomal recessive inheritance; HHH — hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome.

«Материнская фенилкетонурия» возникает вследствие воздействия на внутриутробного ребенка высокого содержания фенилаланина и его метаболитов. При уровне фенилаланина более 360 мкмоль/л у матери во время беременности у ребенка развиваются задержка внутриутробного развития, микроцефалия, врожденные пороки развития, интеллектуальный дефицит [4, 5].

Гиперфенилаланинемия ВН4-дефицитная

Данная группа заболеваний обусловлена нарушением синтеза или метаболизма биоптерина, который является кофактором фенилаланингидроксилазы, а также тирозингидроксилазы и триптофангидроксилазы. У пациентов отмечаются не только нарушение обмена фенилаланина и повышение его содержания, но и понижение синтеза нейромедиаторов (дофамина, серотонина), что приводит к неврологическим нарушениям [1, 2]. Различают 4 типа ВН4-дефицитной гиперфенилаланинемии: тип А обусловлен недостаточностью 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтазы, тип В — недостаточностью гуанозинтрифосфатциклогидролазы 1, тип С — недостаточностью дигидроптеридинредуктазы, тип D — недостаточностью птерин-4-альфа-карбиноламиндегидратазы.

Основные клинические проявления заболевания

Заболевания данной группы манифестируют в первые 3 мес, в части случаев — на первом месяце жизни. При тяжелом течении у пациентов отмечаются повышенная возбудимость, прогрессирующая задержка психомоторного развития, судорожный синдром, мышечная дистония (гипотония мышц туловища, гипертонус мышц конечностей), спастический тетрапарез, экстрапирамидная симптоматика, гиперкинезы, атаксия, тремор, псевдобульбарные нарушения, окулогирные кризы, нарушение походки, нарушение терморегуляции [1, 5]. В части случаев ухудшение состояния пациента происходит во второй половине дня, а после сна дети чувствуют себя лучше [5]. При ВН4-дефицитной гиперфенилаланинемии, тип А и тип С у пациентов зачастую наблюдается микроцефалия. При данной группе заболеваний описаны легкие формы, которые протекают с минимальной клинической симптоматикой, наиболее часто это встречается при ВН4-дефицитной гиперфенилаланинемии, тип D [5]. При лабораторном обследовании у пациентов с ВН4-дефицитными формами гиперфенилаланинемии концентрация фенилаланина варьирует от 360–600 до 2500 мкмоль/л [5].

Тирозинемия, тип I

Заболевание обусловлено недостаточностью фумарил-ацетоацетазы, приводящей к нарушению метаболизма тирозина и накоплению в клетках токсических метаболитов — сукцинилацетона и сукцинилацетоацетата.

По тяжести течения заболевания различают острую и хроническую формы [10, 11].

При острой форме заболевание манифестирует в первые дни / на первом месяце жизни [10]. У пациентов выявляются задержка физического развития, рвота, диарея, обезвоживание, фебрильная лихорадка, иктеричность склер, кожных покровов, увеличение размеров живота, гепатоспленомегалия, прогрессирующее поражение печени, асцит, желудочно-кишечные кровотечения, динамическая непроходимость кишечника, безбелковые отеки, анасарка, гипергидроз [11]. Со стороны центральной нервной системы (ЦНС) отмечаются прогрессирующая задержка психомоторного развития, периферическая полинейропатия. Для заболевания характерно развитие кризов, сопровождающихся лихорадкой,

метаболической декомпенсацией [9, 10]. При отсутствии терапии возможен летальный исход вследствие тяжелой печеночной недостаточности, кровотечений, поэтому очень важно диагностировать заболевание в первые дни жизни [11]. Одно из характерных клинических проявлений заболевания — развитие вторичного синдрома Фанкони [5]. При тирозинемии, тип I от тела и мочи пациентов, особенно во время кризов, исходит резкий запах, напоминающий запах тушеной капусты.

При хронической форме заболевание манифестирует на первом году жизни. Основные клинические проявления: задержка физического развития, гепатомегалия, прогрессирующее поражение печени (вплоть до цирроза), гепатоцеллюлярная карцинома [7, 11]. У пациентов часто выявляются тубулопатия, рахитоподобные деформации скелета, периферическая полинейропатия, острые абдоминальные симптомы (сходные с кризами при порфирии), кардиомиопатия [11]. При приеме белковой пищи развиваются эпизоды метаболической декомпенсации, сопровождающиеся рвотой, интоксикацией, лихорадкой [11].

У детей первых лет жизни, которые отказываются от употребления белковой пищи, заболевание может иметь более благоприятное, хроническое течение и проявляться гепатомегалией, нарушением функции печени, клиническими и биохимическими признаками витамин-D-резистентного рахита, полиурией, гипогликемическими состояниями [10].

Тирозинемия, тип II (синдром Рихнера – Ханхарта)

Заболевание обусловлено недостаточностью тирозинаминотрансферазы, что приводит к нарушению метаболизма тирозина.

Тирозинемия, тип II манифестирует на первом году жизни [12]. Основные клинические проявления заболевания: светобоязнь, склерит, изъязвления роговицы, ладонно-подошвенный гиперкератоз, задержка психоречевого развития, которая без назначения терапии прогрессирует и приводит к развитию интеллектуальной недостаточности [12].

Тирозинемия, тип III

Заболевание обусловлено недостаточностью 4-гидроксифенилпируватоксидазы.

Возраст манифестации — на первом-третьем году жизни. Основные клинические проявления: микроцефалия, задержка психоречевого развития, нарушение поведения, судорожный синдром, атаксия, тремор, мышечная гипотония, отсутствие глубоких сухожильных рефлексов [13].

Алкаптонурия

Заболевание обусловлено недостаточностью оксидазы гомогентизиновой кислоты (1,2-диоксигеназы гомогентизиновой кислоты) [14].

Основные клинические проявления: в младенческом возрасте отмечается потемнение (почернение) пеленок; по мере взросления у пациентов выявляются нарушения пигментации ушного хряща и склер, охроноз, боли в суставах, артропатия, кифоз, дегенерация позвоночных дисков, ограничения сгибания в пояснице, мочекаменная болезнь, кальцификация аортального, митрального клапанов, коронарной артерии, дилатация аорты [14].

НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА АМИНОКИСЛОТ С РАЗВЕТВЛЕННОЙ ЦЕПЬЮ

Болезнь «кленового сиропа»

К развитию заболевания приводит недостаточность дегидрогеназ кетокислот с разветвленной цепью, что

вызывает нарушение метаболизма лейцина, изолейцина, валина [1, 3, 5].

В зависимости от тяжести клинических проявлений, возраста начала заболевания и эффективности лечения тиаминотерапией различают [7, 15]:

- классическую (неонатальную) форму (встречается наиболее часто);
- промежуточную форму;
- интермиттирующую форму;
- тиамин-зависимую форму;
- форму, обусловленную дефицитом ЕЗ-протеина и сопровождающуюся лактатацидозом.

Классическая форма

Заболевание манифестирует в первые дни/недели жизни внезапным ухудшением состояния пациента, отказом от еды, срыгиваниями, многократной рвотой, резким криком, повышенной возбудимостью, судорожным синдромом [9, 15]. По мере прогрессирования симптоматики возникают признаки обезвоживания [15], ребенок становится вялым, развивается симптоматика угнетения ЦНС вплоть до комы. У пациентов выявляются как гипертонус мышц конечностей, так и диффузная мышечная гипотония [15]. Отмечается появление сладкого, карамельного запаха от тела, мочи [15]. Заболевание имеет тяжелое течение и при отсутствии терапии часто приводит к летальному исходу [8, 13]. У пациентов старше 1 года выявляются грубая задержка психомоторного и речевого развития, судорожный синдром, двигательные нарушения, атаксия, мышечная слабость, нарушения поведения, эритематозные изменения на коже, частые инфекционные заболевания [15]. Для данной формы болезни «кленового сиропа» характерны эпизоды ухудшения состояния на фоне метаболической декомпенсации, обусловленные лихорадкой, интеркуррентными инфекциями, повышенной физической нагрузкой, оперативными вмешательствами, травмами [15].

Промежуточная форма

Промежуточная форма заболевания манифестирует на первом году жизни [15, 16]. Основные клинические проявления: срыгивания, отказ от приема пищи, рвота, задержка физического и психоречевого развития, периодически — атаксия, тремор, нарушения мышечного тонуса, судорожный синдром, инсультоподобные состояния, специфический сладковатый запах, напоминающий запах кленового сиропа, от тела, мочи, особенно после приема высокобелковой пищи [13, 14].

Интермиттирующая форма

Интермиттирующая форма манифестирует в возрасте 1–2 лет кризами метаболической декомпенсации на фоне интеркуррентных инфекций, приема высокобелковой пищи, физической нагрузки, которые приводят к усилению эндогенного катаболизма белка [15, 16]. У пациентов наблюдаются эпизоды слабости, вялости, нарушения сознания, атаксии, судорожного синдрома, психиатрической симптоматики [15, 16]. Во время кризов отмечается сладковатый запах от мочи, тела [15].

Тиамин-зависимая форма

При тиамин-зависимой форме течение заболевания аналогично промежуточной форме, при этом у пациентов происходит стабилизация состояния на фоне терапии тиаминотерапией в сочетании с диетотерапией [15].

Форма с недостаточностью ЕЗ-протеина

При форме с недостаточностью ЕЗ-протеина клиническая картина сходна с промежуточной формой, у пациентов также выявляются лактатацидоз, гепатомегалия, нарушение функции печени [15].

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ

Классическая гомоцистинурия

(недостаточность цистатион-бета-синтазы)

Заболевание обусловлено недостаточностью цистатион-бета-синтазы, которая участвует в метаболизме метионина в цистеин.

В зависимости от тяжести клинических проявлений, возраста начала заболевания и чувствительности к терапии витамином В₆ различают [17]:

- В₆-резистентную форму (имеет более раннее начало и тяжелое течение);
- В₆-чувствительную форму (имеет более мягкое течение).

Заболевание манифестирует на первом-третьем году жизни, очень часто первыми симптомами являются эктопия хрусталика и задержка психоречевого развития [17, 18].

Особенности фенотипа и поражение костно-суставной системы: большинство пациентов имеет марфаноподобный фенотип — высокий рост, диспропорциональное телосложение, удлинение конечностей (долихостеномия), арахнодактилию, деформацию грудной клетки, кифосколиоз, гипермобильный синдром, высокое небо, неровный зубной ряд [7]. По мере прогрессирования заболевания выявляются остеопения или остеопороз, приводящие к переломам [7].

Кожные проявления включают в себя гипопигментацию кожных покровов, ливедо, тонкие и часто гипопигментированные волосы [17].

Поражение органа зрения — в большинстве случаев первый признак заболевания. Для классической гомоцистинурии характерны эктопия хрусталика (*ectopia lentis*), миопия высокой степени, сферофакция, глаукома, атрофия зрительных нервов [17, 18].

Поражение сердечно-сосудистой системы включает в себя пролапс митрального клапана, инфаркты, инсульты [4, 17]. Поражение сосудов встречается у пациентов достаточно часто, тромбоэмболии могут развиваться в любом возрасте, хотя преимущественно это подростковый и взрослый возраст [4, 17]. Нередко у пациентов в подростковом и взрослом возрасте также возникают венозные и артериальные тромбозы [17].

При гомоцистинурии часто развиваются поражение печени, панкреатиты [17].

Патология ЦНС является характерным и одним из основных клинических проявлений классической гомоцистинурии. Наиболее часто у пациентов выявляются интеллектуальные нарушения различной степени тяжести, которые прогрессируют при отсутствии терапии, изменения поведения, психиатрическая симптоматика, которая особенно характерна для подросткового возраста [17]. У пациентов с гомоцистинурией наблюдается снижение интеллекта, коэффициент интеллектуального развития варьирует от 10 до 138, в среднем — 78 [17]. При В₆-зависимой гомоцистинурии интеллект у пациентов может быть сохранен. На втором десятилетии жизни, особенно при нарушениях диеты, развиваются психиатрическая симптоматика, расстройства личности, агрессия, депрессии и др. [17]. При тяжелом течении заболевания у пациентов выявляется судорожный синдром.

При лабораторном обследовании у новорожденных пациентов отмечается повышение гомоцистеина до 50–100 мкмоль/л, у нелеченых пациентов старше года — выше 100 мкмоль/л.

Гомоцистинурия, обусловленная дефицитом метилентетрагидрофолатредуктазы

Возраст манифестации заболевания — первый год жизни, однако описаны формы с более поздним началом. Основные клинические проявления: дистресс-синдром при рождении, микроцефалия, диффузная мышечная гипотония, задержка психоречевого развития, судорожный синдром, нарушение походки, атаксия, инсульты, нарушения поведения, психиатрическая симптоматика [1, 7, 17].

Некетотическая гиперглицинемия (глициновая энцефалопатия, тип 1)

В зависимости от возраста манифестации различают три клинические формы заболевания:

- тяжелая неонатальная;
- глициновая энцефалопатия с более легким течением и поздним началом;
- транзиторная неонатальная гиперглицинемия [19, 20].

Неонатальная форма

Неонатальная форма манифестирует в первые часы жизни судорожным синдромом, часто резистентным к противосудорожной терапии, икотой (как проявление судорожных приступов), выраженной диффузной мышечной гипотонией, а по мере прогрессирования симптоматики развиваются кома, летаргия [19]. При электроэнцефалографии часто выявляется паттерн «вспышка – подавление» [19, 20]. У пациентов, переживших неонатальный период, развиваются спастический тетрапарез, грубая задержка психомоторного развития, нарушения поведения [19, 20].

Легкая форма

При более легкой форме заболевание манифестирует в первые месяцы, иногда — годы жизни; у пациентов отмечаются судорожный синдром, мышечная гипотония, двигательные нарушения, хореоатетоз, атаксия, которые могут эпизодически ухудшаться, особенно на фоне интеркуррентных инфекций [19, 20].

Транзиторная некетотическая форма

При транзиторной некетотической гиперглицинемии отмечаются повышенные уровни глицина в плазме и спинномозговой жидкости при рождении [19], которые нормализуются к возрасту 2–8 нед. У части пациентов развивается клиническая картина, сходная с неонатальной формой, у части неврологическая симптоматика не развивается [19].

НАРУШЕНИЯ ЦИКЛА ОБРАЗОВАНИЯ МОЧЕВИНЫ

Данная группа заболеваний возникает вследствие недостаточности ферментов или транспортных белков, приводящих к нарушению синтеза мочевины, что влечет за собой развитие гипераммониемии. При нарушениях цикла образования мочевины концентрация аммиака в крови варьирует от 200 до 1000 мкмоль/л. В зависимости от тяжести течения и возраста манифестации заболевания данной группы имеют острые и хронические формы [21].

При **острых формах** большая часть заболеваний манифестирует в первые дни, месяцы жизни [19, 20]. Основные клинические проявления: рвота, отказ от еды,

сонливость, вялость, прогрессирующая вплоть до развития комы, отек головного мозга вследствие гипераммониемии, нарушения мышечного тонуса, терморегуляции, дыхательная недостаточность, судорожный синдром, атаксия, прогрессирующее поражение печени, печеночная недостаточность, инсультоподобные состояния, а в более старшем возрасте — потеря зрения, психиатрическая симптоматика [21]. У новорожденных детей клинические проявления часто бывают очень сходными с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, сепсисом, острым нарушением мозгового кровообращения [21].

При **хронической форме** возраст начала заболевания данной группы — первые годы жизни [21, 22].

Основные клинические проявления: отказ от приема белковой пищи, периодически — эпизоды слабости, вялости, мигреноподобные головные боли, тремор, атаксия, нарушения сознания вплоть до развития комы, особенно на фоне высокобелковой еды, инфекций [21]. У пациентов также отмечаются гепатомегалия, повышение сывороточных концентраций печеночных трансаминаз, когнитивные и поведенческие нарушения, психиатрическая симптоматика [19].

При гипераммониемии выше 500 мкмоль/л у новорожденных и пациентов детского возраста, а также выше 200 мкмоль/л у взрослых в связи с риском развития отека головного мозга, тяжелых неврологических осложнений рекомендуется назначение вено-венозной гемофильтрации либо гемодиализа — в зависимости от возраста и клинического состояния пациента [19, 20, 21].

ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ АМИНОЦИДОПАТИЙ И НАРУШЕНИЙ ЦИКЛА ОБРАЗОВАНИЯ МОЧЕВИНЫ

При подозрении на наличие у пациента заболевания из группы наследственных нарушений обмена аминокислот проводится определение спектра аминокислот и ацилкарнитинов в высушенных пятнах крови методом тандемной масс-спектрометрии и спектра органических кислот мочи методом газовой хроматографии, аминокислот венозной крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [1, 4, 22]. Изменения профиля аминокислот крови и органических кислот мочи, которые характерны для пациентов с наследственными нарушениями обмена аминокислот и наследственными нарушениями цикла мочевины, представлены в табл. 2.

Одним из важных биохимических показателей, патогномоничных для нарушений цикла образования мочевины, является определение аммония (аммиака) крови [18, 19]. Повышение уровня аммония в крови выше 100 мкМ/л у доношенных новорожденных и выше 50 мкМ/л у детей более старшего возраста может привести к развитию тяжелых состояний [21, 22]. При нарушениях цикла образования мочевины, в зависимости от нозологической единицы, концентрация аммония может повышаться до 200–1000 мкмоль/л.

Гипераммониемия подразделяется на первичную, возникающую вследствие нарушений цикла образования мочевины, и вторичную, которая может возникать при других наследственных болезнях обмена веществ, поражении печени различной этиологии, портальной гипертензии, почечной недостаточности, инфекциях, отравлениях [21]. Повышение аммония у новорожденных также может отмечаться при тяжелой гипоксии, асфиксии, судорожном синдроме [21]. У недоношенных новорожденных с массой тела менее 1,5 кг может развиваться транзиторная гипераммониемия вследствие незрелости ферментных систем [21].

Таблица 2. Лабораторные данные при наиболее часто встречающихся наследственных нарушениях обмена аминокислот и нарушениях цикла мочевинообразования [1, 2, 22]

Table 2. Laboratory data of the most common hereditary amino acid metabolism disorders and urea cycle disorders [1, 2, 22]

Заболевание	Лабораторные исследования	
	Кровь	Моча
Фенилкетонурия классическая	↑ фенилаланина (более 120 мкмоль/л (2 мг/дл), соотношение фенилаланин/тирозин более 3 (норма до 1) ↑ тирозина	↑ фенилпировата ↑ фениллактиата ↑ фенилацетоацетата
Гиперфенилаланинемия BH4-дефицитная	Тип А	
	↑ фенилаланина ↑ тирозина ЦСЖ* ↓ гомовалиновой кислоты ↓ 5-гидроксииндолуксусной кислоты	↓ биоптерина ↑ неоптерина
	Тип В	
	↑ фенилаланина ЦСЖ ↓ гомовалиновой кислоты ↓ 5-гидроксииндолуксусной кислоты	↓ биоптерина ↓ неоптерина
	Тип С	
	↑ фенилаланина ЦСЖ ↓ гомовалиновой кислоты ↓ 5-гидроксииндолуксусной кислоты	↑ биоптерина
Тип D		
↑ фенилаланина ЦСЖ ↓ гомовалиновой кислоты ↓ 5-гидроксииндолуксусной кислоты	↑ неоптерина ↑ 7-биоптерина (примаптерина)	
Тирозинемия, тип I	↑ тирозина (более 200 мкмоль/л, у детей с тяжелой белково-энергетической недостаточностью тирозин может быть в норме) ↑ метионина ↑ сукцинилациетона	↑ сукцинилациетона ($\geq 10-100$ раз выше нормы (норма 0–2 мМ/моль креатинина)) ↑ 4-гидроксифенилпировата ↑ 4-гидроксифениллактиата
Тирозинемия, тип II	↑ тирозина	↑ 4-гидроксифенилпировата ↑ 4-гидроксифениллактиата
Тирозинемия, тип III	↑ тирозина	↑ 4-гидроксифенилпировата ↑ 4-гидроксифениллактиата ↑ 4-гидроксифенилацетоацетата
Алкаптонурия	↑ гомогентизиновой кислоты	↑ гомогентизиновой кислоты
Болезнь «кленового сиропа»	↑ лейцина (500–5000 мкмоль/л) ↑ изолейцина (200–12000 мкмоль/л) ↑ валина (500–1800 мкмоль/л) ↑ аллоизолейцина (72–220 мкмоль/л)	↑ 2-оксоизокапроновой кислоты ↑ 2-гидроксиизокапроновой кислоты ↑ 2-оксо-3-метилвалериановой кислоты ↑ 2-оксоизовалериановой кислоты ↑ 2-гидроксиизовалериановой кислоты ↑ 2-гидрокси-3-метилвалериановой кислоты
Гомоцистинурия классическая	↑ гомоцистеина (новорожденные — 50–100 мкмоль/л, пациенты старше 1 года без терапии — выше 100 мкмоль/л) ↑ метионина (у новорожденных — 200–1500 мкмоль/л, пациенты старше 1 года — более 50 мкмоль/л)	↑ гомоцистеина ↑ метионина
Гомоцистинурия, обусловленная тяжелым дефицитом метилентетрагидрофолатредуктазы	↑ гомоцистеина метионин — ↓ или норма	↑ гомоцистеина
Некетотическая гиперглицинемия (глициновая энцефалопатия, тип 1)	↑ глицина ЦСЖ повышение соотношения глицина ЦСЖ/плазма	↑ глицина
Недостаточность N-ацетилглутаматсинтетазы	↓ аргинина (умеренно или норма)	оротовая кислота в пределах нормы

Таблица 2. Продолжение
Table 2. Continuation

Заболевание	Лабораторные исследования	
	Кровь	Моча
Недостаточность карбомиоилфосфатсинтетазы 1	↑ глутамина ↑ аланина ↓ аргинина ↓ цитруллина	↓ оротовой кислоты (умеренно)
Недостаточность орнитинтранскарбамилазы	↓ аргинина ↓ цитруллина	↑ оротовой кислоты (выраженно)
Цитруллинемия, тип 1 (недостаточность аргининсукцинатсинтетазы)	↑ цитруллина (выраженно) ↑ аргинина (умеренно)	оротовая кислота в пределах нормы
Аргининянтарная ацидурия (недостаточность аргининсукцинатлиазы)	↑ цитруллина (умеренно) ↑ глутамина (умеренно) ↑ аланина (умеренно) аргинин в большинстве случаев N	↑ аргининянтарной кислоты (выраженное) ↑ оротовой кислоты (незначительное)
Аргининемия (недостаточность аргиназы)	↑ аргинина (выраженно)	оротовая кислота в пределах нормы
Синдром гиперорнитинемии, гипераммониемии, гомоцитруллинурии (HHN)	↑ орнитина (выраженно)	↑ оротовой кислоты (незначительное)
Цитруллинемия, тип 2	↑ цитруллина ↑ метионина ↑ галактозы	оротовая кислота в пределах нормы

Примечание. ЦСЖ — цереброспинальная жидкость; AP — аутосомно-рецессивный тип наследования; HHN — hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome.

Note. CSF (ЦСЖ) — cerebrospinal fluid; AR (AP) — autosomal recessive inheritance; HHN — hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome.

Пациентам с подозрением на наследственные нарушения обмена аминокислот проводится определение в сыворотке крови концентраций глюкозы, лактата, аммония, калия, натрия, хлора, общего белка, альбумина, билирубина (общего, прямого, непрямого), аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, гамма-глутамилтрансферазы, креатинфосфокиназы, щелочной фосфатазы, кальция общего, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, неорганического фосфора, холестерина, триглицеридов, гомоцистеина, а также показателей кислотно-основного равновесия для оценки функции печени, почек, углеводного, липидного и минерального обмена, системы свертываемости крови и возможности развития метаболического криза [11, 15, 21].

Молекулярно-генетическое обследование для точного подтверждения диагноза проводится всем пациентам с подозрением на заболевания из группы наследственных аминокислотопатий и нарушений цикла образования мочевины с выявленными изменениями спектра аминокислот крови и органических кислот мочи [7, 22].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика заболеваний из группы наследственных аминокислотопатий и нарушений обмена мочевины, в зависимости от нозологической единицы и возраста манифестации, проводится как между заболеваниями данных групп, так и с другими наследственными заболеваниями обмена веществ: органическими ацидуриями [7, 11, 15], нарушениями митохондриального бета-окисления жирных кислот [7, 11, 15], болезнями дыхательной цепи митохондрий [7, 11, 15], врожденными нарушениями гликозилирования [7, 15, 21], нарушениями биогенеза пероксисом [11, 15], лизосомными болезнями накопления [7, 21], эпилептическими энцефа-

лопатиями [5, 20] и синдромальными формами задержки психоречевого развития [5, 17], нервно-мышечными заболеваниями [15, 21]. Дифференциальная диагностика хронической формы тирозинемии, тип I (тип IB) проводится с рахитоподобными заболеваниями [11], тип II и тип III — с наследственными нарушениями обмена нейромедиаторов [13], классической гомоцистинурии — с наследственными заболеваниями соединительной ткани, синдромом Марфана [17].

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ АМИНОКИСЛОПАТИЙ И НАРУШЕНИЙ ОБРАЗОВАНИЯ МОЧЕВИНЫ

Основные принципы лечения наследственных нарушений обмена аминокислот заключаются во введении низкобелковой диеты, которая формируется в зависимости от заболевания, возраста, массо-ростовых показателей, физической активности, стабильности состояния или наличия метаболической декомпенсации пациента с учетом энергетической потребности, получения необходимого количества жиров, углеводов, белков, витаминов и минеральных веществ [7, 23]. Перечень специализированных продуктов, которые применяются для диетотерапии наследственных нарушений обмена аминокислот, представлен в табл. 3.

Пациентам с тиамин-зависимой формой болезни «кленового сиропа» необходимо назначение тиамина, при В₆-чувствительной классической гомоцистинурии — витамина В₆ (пиридоксина), при классической гомоцистинурии — препаратов бетаина (биологически активной добавка) [14, 17, 21]. Режим дозирования и определение чувствительности к витамину В₆ при классической гомоцистинурии приведены в клинических рекомендациях «Нарушение обмена серосодержащих аминокислот (гомоцистинурия)» (2022) [17].

Таблица 3. Специализированные продукты, применяемые при диетотерапии наиболее часто встречающихся наследственных нарушений обмена аминокислот [1, 6, 24]

Table 3. Specialized products used in nutrition therapy of the most common hereditary amino acid metabolism disorders [1, 6, 24]

Специализированные продукты	Фирма-производитель	Страна-производитель
Гиперфенилаланинемия (фенилкетонурия)		
Афенилак 13	Инфаприм	Российская Федерация
Афенилак 15	Инфаприм	Российская Федерация
Афенилак 20	Инфаприм	Российская Федерация
Афенилак 40	Инфаприм	Российская Федерация
Нутриген 14-phe PREMIUM	Инфаприм	Российская Федерация
Нутриген PREMIUM 20-phe	Инфаприм	Российская Федерация
Нутриген PREMIUM40-phe	Инфаприм	Российская Федерация
Нутриген PREMIUM 70-phe	Инфаприм	Российская Федерация
Нутриген 30	Инфаприм	Российская Федерация
Нутриген 70	Инфаприм	Российская Федерация
Нутриген 75	Инфаприм	Российская Федерация
PKU Анамикс Инфант+	Нутриция	Германия
XP Максимум	Нутриция	Германия
PKU Лофлекс LQ Juicy Berries жидкий	Нутриция	Великобритания
PKU Nutri 2 Energy	Нутриция	Великобритания
PKU Nutri 3 Energy	Нутриция	Великобритания
PKU Nutri 2 Concentrated	Нутриция	Великобритания
PKU Nutri 3 Concentrated	Нутриция	Великобритания
COMIDA-PKU A формула + LCP	Комида	Германия
COMIDA-PKU B	Комида	Германия
COMIDA-PKU B формула	Комида	Германия
COMIDA-PKU C	Комида	Германия
COMIDA-PKU C формула	Комида	Германия
MD мил ФКУ-0	Медимпорт	Российская Федерация
MD мил ФКУ-1	Медимпорт	Российская Федерация
MD мил ФКУ-2	Медимпорт	Российская Федерация
MD мил ФКУ-3	Медимпорт	Российская Федерация
MD мил ФКУ Премиум	Медимпорт	Российская Федерация
MD мил ФКУ MAXI	Медимпорт	Российская Федерация
Тирозинемия		
Нутриген 14-tyr, -phe	Инфаприм	Российская Федерация
Нутриген 20-tyr, -phe	Инфаприм	Российская Федерация
Нутриген 40-tyr, -phe	Инфаприм	Российская Федерация
Нутриген 70-tyr, -phe	Инфаприм	Российская Федерация
TYR Анамикс Инфант	Нутриция	Великобритания
XPHEN, TYR Тирозидон	Нутриция	Великобритания
Болезнь «кленового сиропа»		
Нутриген 14-val, - ile, -leu	Инфаприм	Российская Федерация
Нутриген 20-val, - ile, -leu	Инфаприм	Российская Федерация
Нутриген 40-val, - ile, -leu	Инфаприм	Российская Федерация
Нутриген 70-val, - ile, -leu	Инфаприм	Российская Федерация
MSUD Anamix infant	Нутриция	Великобритания

Таблица 3. Продолжение
Table 3. Continuation

Специализированные продукты	Фирма-производитель	Страна-производитель
Milupa MSUD 2 Prima	Нутриция	Великобритания
Milupa UCD 2 Secunda	Нутриция	Великобритания
Milupa MSUD 3 Advanta	Нутриция	Великобритания
Гомоцистинурия		
Нутриген 14-met	Инфаприм	Российская Федерация
Нутриген 20-met	Инфаприм	Российская Федерация
Нутриген 40-met	Инфаприм	Российская Федерация
Нутриген 70-met	Инфаприм	Российская Федерация
HCU Анамикс Инфант	Нутриция	Великобритания
ХМЕТ Хомидон	Нутриция	Великобритания
Глициновая энцефалопатия, тип 1		
NKH Анамикс инфант*	Нутриция	Германия
Нарушения цикла образования мочевины		
UCD Анамикс Инфант*	Нутриция	Германия
Milupa UCD 2 Prima*	Нутриция	Великобритания
Milupa UCD 2 Secunda*	Нутриция	Великобритания
Milupa UCD 3 Advanta*	Нутриция	Великобритания
Milupa Basic-P*	Нутриция	Великобритания
Maltodextrin 6 Pulver*	Нутриция	Германия

Примечание. <*> — не зарегистрирован в Российской Федерации.

Note. <*> — not registered in Russian Federation.

Коррекция гипераммониемии при наследственных нарушениях обмена цикла мочевины проводится препаратами, связывающими аммоний. Подробная тактика ведения пациентов с данной группой заболеваний представлена в методических рекомендациях «Нарушения цикла образования мочевины» (2022) [21].

При тяжелом течении и ухудшении состояния при наследственных нарушениях цикла образования мочевины, болезни «кленового сиропа», гомоцистинурии рекомендовано применение гемодиализа и/или перитонеального диализа, очень редко — трансплантация печени [14, 17, 25].

Патогенетическая терапия

В настоящее время для ряда заболеваний из группы наследственных нарушений обмена аминокислот разработаны эффективные методы патогенетической терапии:

- при ВН4-дефицитной гиперфенилаланинемии проводится лечение сапроптерином (активатор фенилаланин-гидроксилазы, синтетический аналог природного тетрагидробиоптерина) [5];
- для лечения фенилкетонурии, обусловленной недостаточностью фенилаланин-гидроксилазы, разработана терапия препаратом пэгвалиаза (рекомбинантный фермент, который метаболизирует фенилаланин) [5, 25];
- для лечения пациентов с тирозинемией, тип I применяется патогенетическая терапия препаратом нитизинон (NTBC, 2-(2-нитро-4-трифлюорометилбензоил)-1,3-циклогексанедион), конкурентным ингибитором 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназы, что способствует предотвращению накопления токсических метаболитов — сукцинилацетона и сукцинилацетоацетата [11].

В настоящее время для классической гомоцистинурии разрабатывается ферментозаместительная терапия пегтибатиназой (OT-58, TBT-058) [18]. Первые результаты показали снижение у пациентов, принимавших участие в исследовании, гомоцистеина на 55% и хорошую переносимость терапии через 12 нед с начала ее инициации [18].

В заключение следует отметить, что выбор оптимальной тактики ведения и терапии пациентов с наследственными нарушениями обмена аминокислот осуществляется индивидуально для каждого пациента мультидисциплинарной командой врачей, исходя из особенностей течения и тяжести клинической картины, возраста, наличия метаболической декомпенсации, судорожного синдрома, данных исследования спектра аминокислот крови, органических кислот мочи в динамике, результатов инструментальных и лабораторных исследований [6, 22, 25]. Алгоритм терапии и наблюдения пациентов представлен в клинических рекомендациях, разработанных для каждого конкретного заболевания: фенилкетонурии [5], гиперфенилаланинемии ВН4-дефицитной [5], тирозинемии, тип I [11], болезни «кленового сиропа» [15], классической гомоцистинурии [17], нарушений цикла образования мочевины [21].

ПРОФИЛАКТИКА

Медико-генетическое консультирование и использование современных репродуктивных технологий позволяет провести планирование деторождений в отягощенных семьях, поскольку риск повторного рождения ребенка у такой семейной пары является высоким. Медико-генетическое консультирование также показано пациентам с наследственными заболеваниями из группы

наследственных аминокислотопатий, нарушениями цикла образования мочевины. Одна из важных задач медико-генетического консультирования — выявление членов семьи, у которых диагноз не установлен, но которые могут иметь заболевания данной группы, — особенно младших братьев и сестер [1, 2, 8].

НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ

Согласно приказу Минздрава России от 21 апреля 2022 г. № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями», с 01 января 2023 г. на всей территории Российской Федерации неонатальный скрининг расширен до 36 групп нозологий и включает в себя наследственные заболевания из группы наследственных нарушений обмена аминокислот [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя диагностика заболеваний из групп наследственных нарушений обмена аминокислот и нарушений цикла образования мочевины, своевременное назначение патогенетической терапии, особенно в первые дни жизни, до появления тяжелой клинической симптоматики, позволит сохранить здоровье и жизнь ребенка, предотвратить развитие тяжелых осложнений [1, 4, 6].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.В. Журкова — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Астразенека», «Къези», «Нутриция».

Н.Д. Вашакмадзе — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Биомарин», «Нанолек», «Къези», «Нутриция».

Л.Р. Селимзянова — чтение лекций для компаний «Астразенека», «Бионорика».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Dalili S, Talea A, Aghajany-Nasab M, et al. Clinical Features and Laboratory Diagnosis of Aminoacidopathies: A Narrative Review. *Arch Neurosci*. 2023;10(3):e136721. doi: <https://doi.org/10.5812/ans-136721>
2. Aliu E, Kanungo S, Arnold GL. Amino acid disorders. *Ann Transl Med*. 2018;6(24):471–476. doi: <https://doi.org/10.21037/atm.2018.12.12>
3. Приказ Минздрава России № 274н от 21 апреля 2022 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и/или наследственными заболеваниями». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No 274n dated April 21, 2022 "Ob utverzhdanii poryadka okazaniya meditsinskoj pomoshchi patsientam s vrozhdennymi i/ili nasledstvennymi zabolevaniyami". (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/404987183>. Ссылка активна на 03.12.2023.
4. Lee N, Kim D. Toxic Metabolites and Inborn Errors of Amino Acid Metabolism: What One Informs about the Other. *Metabolites*. 2022;12(6):527–532. doi: <https://doi.org/10.3390/metabo12060527>
5. Классическая фенилкетонурия и другие виды гиперфенилаланинемии: клинические рекомендации / Ассоциация медицинских генетиков; Инициатива специалистов педиатрии и неонатологии в развитии клинических практик; Союз педиатров России. — 2020. — 112 с. [Klassicheskaya fenilketonuriya i drugie vidy giperfenilalaninemii: Clinical guidelines. Association of Medical Genetics; Initiative of pediatrics and neonatology

А.Н. Сурков — чтение лекций для компаний «ПиТиСи Терапьютикс», ООО «Свикс Биофарма», «Санофи», «Астразенека», АО «Отисифарм».

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Nataliya V. Zhurkova — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi Aventis Group, AstraZeneca, Chiesi pharmaceuticals, Nutricia.

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

Liliya R. Selimzyanova — lecturing for pharmaceutical companies AstraZeneca, Bionorica.

Andrey V. Surkov — lecturing for pharmaceutical companies PTC Therapeutics, Swixx BioPharma, Sanofi Aventis Group, AstraZeneca, OTCPharm.

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

ORCID

Н.В. Журкова

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

Н.Д. Вашакмадзе

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

Н.С. Сергиенко

<https://orcid.org/0000-0002-5036-8407>

А.Н. Дудина

<https://orcid.org/0000-0003-3778-4067>

М.С. Карасева

<https://orcid.org/0000-0002-9883-0445>

Л.Р. Селимзянова

<https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

А.Ю. Рачкова

<https://orcid.org/0000-0003-4832-7451>

Ю.Ю. Коталевская

<https://orcid.org/0000-0001-8405-8223>

А.Н. Сурков

<https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>

- specialists in the development of clinical practices; Union of Pediatricians of Russia. 2020. 112 p. (In Russ.) Доступно по: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/%D0%9A%D0%A0%20%D0%A4%D0%9A%D0%A3_%D0%93%D0%A4%D0%90%20%D0%B2%20%D0%9C%D0%97%20%D0%A0%D0%A4.pdf. Ссылка активна на: 03.12.2023.
6. Zielonka M, Kölker S, Gleich F, et al. Early Prediction of Phenotypic Severity in Citrullinemia Type 1. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(9):1858–1871. doi: <https://doi.org/10.1002/acn3.50886>
 7. Amino acid: Part 8. In: *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Valle DL, Antonarakis S, Ballabio A, et al., eds. McGraw Hill; 2019. Available online: <https://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2709§ionid=225069235>. Accessed on December 03, 2023.
 8. Carter MT, Srour M, Au PB, et al. Genetic and metabolic investigations for neurodevelopmental disorders: position statement of the Canadian College of Medical Geneticists (CCMG). *J Med Genet*. 2023;60(6):523–532. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg-2022-108962>
 9. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. *Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению*. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Литтерра; 2019. — 368 с. [Mikhailova SV, Zakharova EYu, Petrukhin AS. *Neirometabolicheskie zabolevaniya u detei i podrostkov: diagnostika i podkhody k lecheniyu*. 2nd ed. Moscow: Litterra; 2019. 368 p. (In Russ).]

10. Hajji H, Imbard A, Spraul A, et al. Initial presentation, management and follow-up data of 33 treated patients with hereditary tyrosinemia type 1 in the absence of newborn screening. *Mol Genet Metab Rep.* 2022;8(33):1009–1033. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jymgmr.2022.100933>
11. *Наследственная тирозинемия I типа: клинические рекомендации / Союз педиатров России; Ассоциация медицинских генетиков.* — 2021. — 62 с. [*Nasledstvennaya tirozinemiya I tipa: Clinical guidelines.* Union of Pediatricians of Russia; Association of Medical Genetics. 2021. 62 p. (In Russ).] Доступно по: https://pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/KP%20тирозинемия%20_финал.pdf. Ссылка активна на 03.12.2023.
12. Ćulic V, Betz RC, Refke M, et al. Tyrosinemia type II (Richner–Hanhart syndrome): A new mutation in the TAT gene. *Eur J Med Genet.* 2011;54(3):205–208. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2010.11.013>
13. Najafi R, Mostofizadeh N, Hashemipour MA. Case of Tyrosinemia Type III with Status Epilepticus and Mental Retardation. *Adv Biomed Res.* 2018;7:7. doi: <https://doi.org/10.4103/2277-9175.223740>
14. Roonnarinesingh RC, Donlon NE, Reynolds JV. Alkaptonuria: clinical manifestations and an updated approach to treatment of a rare disease. *BMJ Case Rep.* 2021;14(12):e244240. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-244240>
15. *Болезнь «кленового сиропа» у детей: клинические рекомендации / Союз педиатров России.* — Минздрав России; 2018. — 35 с. [*Bolezn' "klenovogo siropa" u detei: Clinical guidelines.* Union of Pediatricians of Russia. Ministry of Health of Russia; 2018. 35 p. (In Russ).] Доступно по: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%91%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%BD%D1%8C%20%D0%BA%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%B3%D0%BE%20%D1%81%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%BF%D0%B0%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0.v2_2018.pdf. Ссылка активна на 03.12.2023.
16. Pode-Shakked N. Clues and challenges in the diagnosis of intermittent maple syrup urine disease. *Eur J Med Genet.* 2020;63(6):103–109. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.103901>
17. *Нарушение обмена серосодержащих аминокислот (гомостинурия): клинические рекомендации / Союз педиатров России; Ассоциация медицинских генетиков.* — 2022. — 44 с. [*Narushenie obmena serosoderzhashchikh aminokislota (gomostistinuriya): Clinical guidelines.* Union of Pediatricians of Russia; Association of Medical Genetics. 2021. — 44 p. (In Russ).] Доступно по: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/%D0%93%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%86%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BD%D1%83%D1%80%D0%B8%D1%8F_1.06.2021.pdf. Ссылка активна на 03.12.2023.
18. Bittmann S, Villalon G, Moschuring-Alieva E, et al. Current and Novel Therapeutical Approaches of Classical Homocystinuria in Childhood With Special Focus on Enzyme Replacement Therapy, Liver-Directed Therapy and Gene Therapy. *J Clin Med Res.* 2023;15(2):76–83. doi: <https://doi.org/10.14740/jocmr4843>
19. Bayrak H, Yildiz Y, Olgaç A, et al. Genotypic and phenotypic features in Turkish patients with classic nonketotic hyperglycinemia. *Metab Brain Dis.* 2021;36(6):1213–1222. doi: <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00718-3>
20. Huynh MT, Landais E, Agathe JS, et al. Novel homozygous GLDC variant causing late-onset glycine encephalopathy: A case report and updated review of the literature. *Mol Genet Metab Rep.* 2023;6(34):1009–1059. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jymgmr>
21. *Нарушения цикла образования мочевины: методические рекомендации / Союз педиатров России; Ассоциация медицинских генетиков; Российское общество неонатологов; Национальная ассоциация детских реабилитологов.* — 2022. — 72 с. [*Narusheniya tsikla obrazovaniya mocheviny: Methodological guidelines.* Union of Pediatricians of Russia; Association of Medical Genetics; Russian Society of Neonatologists; National Association of Children's Rehabilitologists. 2022. 72 p. (In Russ).] Доступно по: https://www.pediatr-russia.ru/news/%D0%9C%D0%A0_%D0%BD%D0%B0%D1%80%D1%83%D1%88%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5%20%D1%86%D0%B8%D0%BA%D0%BB%D0%B0%20%D0%BC%D0%BE%D1%87%D0%B5%D0%B2%D0%B8%D0%BD%D1%8B_%D1%80%D0%B5%D0%B4_04.02.22.pdf. Ссылка активна на 03.12.2023.
22. Matsumoto S, Häberle J, Kido J, et al. Urea cycle disorders-update. *J Hum Genet.* 2019;64(9):833–847. doi: <https://doi.org/10.1038/s10038-019-0614-4>
23. Bernstein L, Rohr F, Van Calcar S. *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases.* 2nd ed. Cham, Switzerland: Springer; 2015. 277 p. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-14621-8>
24. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 11 декабря 2019 г. № 2984-р «Об утверждении перечня специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2020 г.». [Order of the Government of the Russian Federation of December 11, 2019 No. 2984-p "Ob utverzhdenii perechnya spetsializirovannykh produktov lechebnogo pitaniya dlya detei-invalidov na 2020 g.". (In Russ).] Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73120657>. Ссылка активна на 03.12.2023.
25. Cunningham A, Rohr F, Splett P, et al. Nutrition management of PKU with pegvaliase therapy: update of the web-based PKU nutrition management guideline recommendations. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):155–161. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02751-0>

Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, Н.В. Журкова¹¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Семь вопросов о болезни Ниманна – Пика

Контактная информация:

Вашакмадзе Нато Джумберовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО 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: 20.10.2023, принята к печати: 18.12.2023

Дефицит кислой сфингомиелиназы — редкое наследственное заболевание, возникающее в результате недостаточности фермента кислой сфингомиелиназы вследствие мутаций в гене *SMPD1*. Снижение активности фермента приводит к накоплению в лизосомах сфингомиелина. Для заболевания характерна широкая вариабельность клинических проявлений — от инфантильной нейровисцеральной формы (болезнь Ниманна – Пика типа А), сопровождающейся тяжелой быстропрогрессирующей нейродегенерацией, до хронической висцеральной формы (болезнь Ниманна – Пика типа В), протекающей практически без вовлечения центральной нервной системы. Отдельно выделяется также промежуточный фенотип — хроническая нейровисцеральная форма (болезнь Ниманна – Пика типа А/В), сочетающая в себе проявления обеих этих форм — как висцеральные, так и неврологические. Течение заболевания, как правило, носит прогрессирующий мультисистемный характер из-за накопления сфингомиелина в клетках моноцитарно-макрофагальной системы, а также в клетках других типов, например гепатоцитах.

Ключевые слова: болезнь Ниманна – Пика типов А и В, дефицит кислой сфингомиелиназы, лизосомные болезни накопления

Для цитирования: Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В. Семь вопросов о болезни Ниманна – Пика. Вопросы современной педиатрии. 2023;22(6):572–576. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2702>

1. ЧТО ТАКОЕ ДЕФИЦИТ КИСЛОЙ СФИНГОМИЕЛИНАЗЫ (БОЛЕЗНЬ НИМАННА – ПИКА)?

Дефицит кислой сфингомиелиназы, или, как исторически его называют, болезнь Ниманна – Пика (БНП) типов А, А/В и В — редкое прогрессирующее заболевание из группы лизосомных болезней накопления, обусловленное недостаточностью фермента кислой сфингомиелиназы вследствие мутаций в гене сфингомиелин фосфодиэстеразы 1 (*SMPD1*) [1].

Снижение активности этого фермента приводит к накоплению сфингомиелина в лизосомах макрофагов с вторичными изменениями в холестеринном обмене. Накопление липидов в макрофагах (клетках Ниманна – Пика) происходит преимущественно в селезенке, печени, легких и головном мозге [2].

В 1914 г. немецкий педиатр Альберт Ниманн описал ребенка из семьи евреев-ашкенази, имевшего прогрессирующее поражение центральной нервной системы (ЦНС) и гепатоспленомегалию, которые привели к его смерти в возрасте 18 мес. В 1922–1927 гг. Людвиг Пик провел патологоанатомическое исследование детей, умерших до 3-летнего возраста, с гепатоспленомегалией, имевших в анамнезе прогрессирующее поражение ЦНС. Он выделил болезнь в отдельную клиническую единицу и назвал новый синдром «липоидноклеточная спленомегалия» [3–5].

2. КАКИЕ ФЕНОТИПЫ ВКЛЮЧАЕТ ДЕФИЦИТ КИСЛОЙ СФИНГОМИЕЛИНАЗЫ?

Ранее несколько отдельных заболеваний объединяли под общим названием БНП: болезнь типа А — острая инфантильная форма дефицита кислой сфингомиелиназы,

Nato D. Vashakmadze^{1, 2}, Nataliya V. Zhurkova¹¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Niemann-Pick Disease: Seven Questions about it

Acid sphingomyelinase deficiency is a rare hereditary disease caused by enzyme deficiency due to mutations in the *SMPD1* gene. Decreased enzyme activity leads to accumulation of sphingomyelin in lysosomes. This disease is characterized by wide diversity of clinical manifestations: from infantile neurovisceral form (Niemann-Pick disease type A) with severe rapidly progressive neurodegeneration to chronic visceral form (Niemann-Pick disease type B) with almost no central nervous system involvement. There is also intermediate phenotype: chronic neurovisceral form (Niemann-Pick disease type A/B) that includes manifestations two other forms, both visceral and neurological. The disease course is most commonly progressive and multi-system due to sphingomyelin accumulation in cells of the monocyte-macrophage system, as well as in other cells such as hepatocytes.

Keywords: Niemann-Pick disease, types A and B, acid sphingomyelinase deficiency, lysosomal storage diseases

For citation: Vashakmadze Nato D., Zhurkova Nataliya V. Niemann-Pick Disease: Seven Questions about it. *Voprosy sovremennoy pediatrii* — *Current Pediatrics*. 2023;22(6):572–576. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2702>

болезнь типа В — хроническая форма дефицита кислой сфингомиелиназы и болезнь типа С, которая биохимически, генетически и клинически отличается от болезни типов А и В. БНП типа С обусловлена мутациями в генах *NPC1* или *NPC2*, что приводит к нарушению внутриклеточного транспорта холестерина [6, 7]. Мутации в гене *SMPD1* влекут за собой накопление сфингомиелина в гепатоцитах, ретикулоэндотелиальных клетках и в некоторых случаях — в нейронах, что способствует развитию прогрессирующего мультисистемного заболевания с широким клиническим спектром неврологических и висцеральных проявлений [6, 7]. В последние годы была предложена новая терминология для фенотипов дефицита кислой сфингомиелиназы. Инфантильный нейровисцеральный фенотип БНП (тип А) приводит к летальному исходу к 3 годам. БНП типа В — это хроническая висцеральная форма, при которой отсутствуют неврологические симптомы, но имеются гепатоспленомегалия, прогрессирующее поражение печени, дыхательной и скелетной систем.

У части пациентов описана промежуточная нейровисцеральная форма заболевания, которая была названа БНП типа А/В, которая более медленно прогрессирует, чем тип А [7–9].

В соответствии с данными различных клинических исследований, можно сделать вывод о выраженной вариабельности клинической симптоматики у пациентов с дефицитом кислой сфингомиелиназы, которая иногда не позволяет однозначно определить фенотип у пациента, и даже внутри подтипов существуют значительные различия. Например, при хронической висцеральной форме (БНП типа В) описаны больные с тяжелым поражением печени, легких и/или селезенки, которым диагноз установлен в детском возрасте, а также пациенты с более легким течением болезни, у которых БНП выявлена во взрослом возрасте, без клинического прогрессирования в течение многих лет [9–11]. В рамках хронического нейровисцерального фенотипа (БНП типа А/В) у одних пациентов наблюдаются задержка развития, атаксия и/или прогрессирующая неврологическая симптоматика, а у других — нарушение обучения или поведения без каких-либо признаков прогрессирования [6].

БНП типа А наиболее часто встречается среди евреев-ашкенази. Данное заболевание сопровождается быстро прогрессирующей неврологической симптоматикой, регрессом психомоторного развития на первом году жизни, гепатоспленомегалией, поражением легких, печени, симптомом «вишневой косточки» на глазном дне. БНП типа В встречается в различных этнических группах и характеризуется поражением гепатобилиарной, дыхательной, костной систем, тромбоцитопенией, нарушением липидного обмена различной степени выраженности, отсутствием поражения ЦНС у большинства пациентов [12]. Для заболевания также характерны поражение сердечно-сосудистой системы, задержка роста, скелетные проявления, включая остеопороз и остеопению, патология зрительного анализатора [13, 14, 15].

Хронический нейровисцеральный тип БНП (промежуточный вариант БНП — А/В) характеризуется более поздней манифестацией клинической симптоматики и более медленным прогрессированием неврологических нарушений [6, 7].

3. КАКОВА РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ?

В настоящее время нет точных данных о распространенности БНП из-за недостаточной информированности медицинского сообщества и сложности диагностики мягких форм заболевания [16].

По некоторым оценкам, распространенность составляет примерно 0,5 на 100 тыс. новорожденных. В отдельных популяциях истинная частота заболевания может быть выше. Например, БНП типа А распространена среди

евреев-ашкенази, и для данной популяции характерны три частые мутации (*c.996delC (fsP330)*, *p.L302P* и *p.R496L*), которые выявляются более чем в 90% в гене *SMPD1*.

Молекулярно-генетический скрининг на носительство этих трех мутаций у взрослых евреев-ашкенази позволяет предположить, что частота носительства — 1 из 80–100, что примерно составляет 2–3 случая на 100 тыс. живых новорожденных в этой популяции [17–19].

Распространенность данного заболевания в Нидерландах составляет 0,53 на 100 тыс. населения [20], что сопоставляется с данными других исследований, по результатам которых частота заболевания — от 0,5 до 1 на 100 тыс. населения [21, 22].

БНП типа В носит панэтнический характер и несколько чаще наблюдается у лиц турецкого, арабского и североафриканского происхождения.

4. КАКОВЫ ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕФИЦИТА КИСЛОЙ СФИНГОМИЕЛИНАЗЫ?

Гепатомегалия и спленомегалия

Гепатомегалия и спленомегалия являются наиболее частыми проявлениями БНП типов А, В и А/В.

Спленомегалия диагностируется в 78% случаев, гепатомегалия чуть реже — в 73% [23]. Отложение сфингомиелина в печени повышает риск развития фиброза, цирроза и приводит к печеночной недостаточности и связанным с ней осложнениям.

У некоторых пациентов с БНП типа В наблюдается цирроз печени при отсутствии каких-либо клинических симптомов печеночной недостаточности [24].

Частота клинически значимого поражения печени, приводящего к развитию цирроза, у пациентов с данным заболеванием достаточно высока. Наиболее часто тяжелое поражение печени наблюдается у больных с мутацией *p.A359D* в гене *SMPD1* в гомозиготном состоянии, которая описана при среднетяжелой и тяжелой формах БНП типа В [25].

Печеночная недостаточность — одна из наиболее распространенных причин смерти пациентов с БНП типа В [25].

В биохимическом анализе крови у больных отмечают повышение уровня аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы и общего билирубина, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия [23].

Первоначальной причиной спленомегалии является инфильтрация селезенки липидсодержащими макрофагами, однако при наличии у пациента портальной гипертензии, развивающейся вследствие фиброза печени, поражение селезенки становится более выраженным. Данные изменения повышают риск кровотечения, разрыва селезенки и приводят к летальному исходу [7, 26]. Объем селезенки считается маркером тяжести заболевания, поскольку коррелирует с другими параметрами болезни (гепатомегалией, низким ростом, изменением липидного профиля и гематологическими показателями), а также оказывает значительное влияние на качество жизни пациента, ухудшая дыхательную функцию и ограничивая повседневную деятельность из-за массивной абдоминальной дистензии [6].

Патология дыхательной системы

У пациентов с БНП типа А в анамнезе описаны частые респираторные заболевания, в том числе рецидивирующие пневмонии [27]. Пациенты с БНП типов В и А/В жалуются на одышку, диспноэ и снижение толерантности к физической нагрузке [28].

Патология дыхательной системы при БНП обычно проявляется в виде интерстициальной болезни легких, вызванной накоплением сфингомиелина в альвеолярных и интраальвеолярных макрофагах в альвеолярной пере-

городке. Накопление субстрата приводит к деформации и утолщению альвеолярной перегородки и, соответственно, к нарушению обмена кислорода и углекислого газа [29].

Интерстициальная болезнь легких возникает в любом возрасте у большинства пациентов с БНП, но особенно часто встречается у молодых [9, 10].

Нарушение дыхательных функций характерно для всех фенотипов БНП. У части пациентов наблюдается прогрессирующее ухудшение состояния легких и развивается дыхательная недостаточность [29, 30].

В целом заболевания органов дыхания — одно из наиболее частых проявлений, которое является причиной летального исхода у пациентов с БНП типа В [26]. Сочетание гепатоспленомегалии с интерстициальным поражением легких представляется важным клиническим признаком, позволяющим заподозрить наличие у пациента БНП [26, 29, 30].

Задержка роста

Многие пациенты с диагнозом БНП в детстве часто отстают в физическом развитии. Задержка роста наиболее характерна для подростков, у которых наблюдается задержка костного возраста, что соответствует позднему началу полового созревания. У большинства взрослых (≥ 18 лет) рост соответствует нижней границе нормы, что свидетельствует о том, что период догоняющего роста приходится на поздний подростковый и/или ранний взрослый возраст. К зрелому возрасту у большинства пациентов рост и масса тела нормализуются [23].

Результаты исследования M. Wasserstein и соавт. показали, что у взрослых пациентов с БНП типа В в большинстве случаев выявляются остеопения или остеопороз [15]. При тяжелом течении болезни возможны патологические переломы [31]. Поражение скелетной системы является характерным клиническим признаком данного заболевания.

Патология сердечно-сосудистой системы

Патология сердечно-сосудистой системы чаще возникает у взрослых пациентов, но встречается и в раннем возрасте. По данным исследования M.M. McGovern и соавт., у 59 пациентов с БНП типа В в 28% случаев выявлялись изменения на электрокардиограмме. При проведении эхокардиографии у каждого второго пациента диагностированы структурные изменения со стороны сердца [23]. У пациентов с БНП достаточно часто встречаются аномалии клапанов сердца, часть из них являются клинически незначимыми. По данным литературы, патология клапанного аппарата выявлена у 9% больных с БНП типа В [28]; имеются описания тяжелой митральной недостаточности и стеноза аорты как у детей, так и у подростков и взрослых пациентов [10, 15].

У пациентов взрослого возраста с БНП описаны выраженные нарушения липидного профиля, в связи с чем у них отмечается повышенный риск развития ранних сердечно-сосудистых нарушений: ишемической болезни сердца, инфарктов, инсультов.

Дислипидемия с низким уровнем липопротеинов высокой плотности, повышенным уровнем липопротеинов низкой плотности, гипертриглицеридемией характерна для БНП и ассоциирована с ранним развитием атеросклеротической болезни сердца [32].

Патология сердечно-сосудистой системы может возникать при БНП в том числе вследствие поражения легких [10].

Патология нервной системы

Неврологическая симптоматика и прогрессирующее поражение ЦНС являются ведущими симптомами у пациентов с инфантильной формой заболевания (БНП типа А) и хронической нейровисцеральной формой (БНП типа А/В). Клинические проявления варьируют от

легкой гипотонии и гипорефлексии при БНП типа В до тяжелой, прогрессирующей неврологической симптоматики, включая регресс и утрату моторных и интеллектуальных навыков, двигательные нарушения, развитие судорожного синдрома [30].

Гематологическая патология

У пациентов с БНП выявляются тромбоцитопения (чаще всего — умеренная), лейкопения и анемия различной степени тяжести.

Характерное проявление заболевания — рецидивирующий эпистаксис, также у пациентов наблюдаются субдуральные гематомы, кровохарканье, гемоторакс, меноррагии, маточные кровотечения, обильные кровотечения после хирургических вмешательств (в том числе тонзиллэктомии, аденэктомии), травм, для купирования последствий которых в ряде случаев требуется заменное переливание компонентов крови [23].

Патология зрения

Наиболее часто при БНП типа А встречается симптом «вишневой косточки» — вишнево-красное пятно в области центральной ямки, выявляемое на глазном дне при офтальмоскопии. При этом у пациентов отмечается сужение полей зрения [14, 33, 34]. Достаточно часто при данном заболевании наблюдается помутнение роговицы [33].

При БНП типа В диагностируются ретинальные изменения, а также макулярные ореолы — билатерально расположенные кольцевидные образования белого цвета вокруг области центральной ямки. В части случаев также обнаруживается симптом «вишневой косточки» на глазном дне [14, 35]. При микроскопическом и гистологическом исследовании у пациентов с БНП типа В выявляется накопление липидов в ганглиозных клетках сетчатки [34].

5. КАКИЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ХАРАКТЕРНЫ ПРИ РАЗНЫХ ФЕНОТИПАХ ЗАБОЛЕВАНИЯ?

Какова клиническая картина при инфантильном нейровисцеральном фенотипе БНП (тип А)?

БНП типа А является наиболее тяжелой формой заболевания, для которой характерны прогрессирующее поражение ЦНС с регрессом психомоторных навыков, гепатоспленомегалия, задержка физического и моторного развития, мышечная гипотония и летальный исход как следствие полиорганной недостаточности, как правило, к 3 годам [27, 36].

У большинства детей первого года жизни гепатоспленомегалия выявляется в возрасте 2–4 мес, часто отмечаются повторная рвота, иногда диарея, задержка в физическом развитии. Средний возраст появления неврологических симптомов составляет 6–9 мес: наблюдаются прогрессирующая гипотония и потеря глубоких сухожильных рефлексов, повышенная возбудимость, нарушение сна, регресс ранее приобретенных навыков. Дети часто болеют респираторными заболеваниями [17, 27].

Поражение легких обусловлено накоплением клеток Ниманна – Пика в альвеолярных перегородках, стенках бронхов и плевре. Большинство пациентов с тяжелой патологией легких умирают от дыхательной недостаточности [8, 17, 30].

Выраженная гепатоспленомегалия характеризуется значительной печеночной дисфункцией или печеночной недостаточностью. В биохимическом анализе крови уровень трансаминаз повышен, снижаются холестерин, липопротеины высокой плотности, в клиническом анализе крови наблюдаются анемия и тромбоцитопения. Симптом «вишневой косточки» выявляется на первом году жизни. Летальный исход наступает до 3 лет [17, 30]. Показаниями для исключения БНП типа А являются наличие у пациента на первом году жизни гепатоспленомегалии в сочетании

с прогрессирующими неврологическими нарушениями и симптомом «вишневой косточки» на глазном дне [27, 36].

Какова клиническая картина при хроническом висцеральном фенотипе БНП (тип В)?

Манифестация клинических симптомов БНП типа В вариабельна, болезнь может дебютировать как в детском, так и во взрослом возрасте. Для заболевания характерна выраженная вариабельность клинических проявлений: описаны как мягкие, практически бессимптомные формы, так и тяжелые, с выраженной клинической симптоматикой. Наиболее частыми и характерными симптомами являются спленомегалия и гепатомегалия. Помимо этого, наблюдаются кровотечения, экхимозы, одышка, поражение легких, боли в суставах и/или конечностях, головные боли, диарея и переломы костей. При обследовании выявляются интерстициальная болезнь легких, тромбоцитопения и атерогенный липидный профиль [37].

Какова клиническая картина при хроническом нейровисцеральном фенотипе БНП (тип А/В)?

У пациентов с промежуточным фенотипом заболевания, помимо характерных соматических признаков, имеются прогрессирующие неврологические нарушения. Для заболевания характерны мышечная гипотония, гипорефлексия, которые наблюдаются преимущественно на ранних стадиях, а также прогрессирующая неврологическая симптоматика, атаксия, двигательные нарушения, снижение когнитивных функций [36, 38, 39].

Пациенты с промежуточным фенотипом заболевания были описаны в проспективном исследовании. В группе пациентов (64 больных с БНП типа В), имевших гепатомегалию, спленомегалию, поражение дыхательной системы, проведено расширенное неврологическое и офтальмологическое обследование. По результатам которого у 19 (30%) были выявлены нарушения со стороны ЦНС, что позволило отнести их к группе пациентов с нейровисцеральным фенотипом БНП (тип А/В) [40]. В другом исследовании начало неврологической симптоматики тоже было малозаметным. Н. Pavlu-Pereira и соавт. в отчете о 25 чешских и словацких пациентах с БНП типа В отметили, что у 16 (64%) больных неврологические симптомы были выявлены лишь при углубленном неврологическом обследовании [41].

6. КАКОВЫ ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ СМЕРТИ БОЛЬНЫХ С ДЕФИЦИТОМ КИСЛОЙ СФИНГОМИЕЛИНАЗЫ?

БНП типа А является прогрессирующим заболеванием, приводящим к смерти до 3-летнего возраста. При мягких фенотипах причин летальных исходов описано очень мало [42]. По данным литературы, выделены две основные причины смерти у пациентов с БНП типа В и БНП типа А/В: прогрессирующее поражение печени и прогрессирующее поражение легких. Они чаще встречались у пациентов с манифестацией заболевания в возрасте до 18 лет. Среди других причин смерти были кровотечения, онкологические заболевания, полиорганная недостаточность, патология сердечно-сосудистой системы и тяжелое поражение ЦНС. В структуре клинических проявлений у умерших пациентов преобладали гепатоспленомегалия, патология дыхательной системы, нарушение функции печени, тромбоцитопения, анемия, а также патология зрительного анализатора; у пациентов с промежуточным фенотипом часто выявлялись кардиоваскулярные нарушения и патология ЦНС [42].

Анализ истории 87 умерших пациентов с БНП показал, что ведущими причинами смерти, независимо от возраста, были дыхательная и печеночная недостаточ-

ность. Среди пациентов с нейровисцеральными проявлениями (БНП типа А/В) в 31,8% летальный исход наступил вследствие прогрессирующего поражения ЦНС, в 23,1% случаев — в связи с патологией дыхательной системы и в 19,2% — из-за печеночной недостаточности. Возраст наступления летального исхода у пациентов с БНП типа А/В был более молодым, чем у пациентов с БНП типа В (медиана возраста смерти составила 8 лет против 23,5 лет) [26].

7. С КАКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НАДО ПРОВОДИТЬ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНУЮ ДИАГНОСТИКУ ДЕФИЦИТА КИСЛОЙ СФИНГОМИЕЛИНАЗЫ?

В первую очередь необходимо собрать семейный анамнез (наличие родственников с наследственными заболеваниями, случаи мертворождений в семье, ранней детской смерти, близкородственный брак). Важен возраст дебюта заболевания.

У пациентов после исключения основных причин гепатоспленомегалии, включая злокачественные новообразования, незлокачественные гематологические состояния, первичное заболевание печени (например, неалкогольная жировая болезнь печени, аутоиммунное заболевание, хронический гепатит В, криптогенный цирроз, инфекционные гепатиты), следует исключать наследственные болезни обмена (болезнь Гоше, дефицит лизосомной кислой липазы, ганглиозидозы, тирозинемия типа I, мукополисахаридозы, муколипидозы, болезнь Фарбера, болезнь Вильсона – Коновалова, недостаточность альфа-1-анти-трипсина, муковисцидоз) [6, 43].

У пациентов, для которых подозревается наличие БНП, следует провести анализ активности фермента кислой сфингомиелиназы. Диагноз устанавливается в случае недостаточной или значительно сниженной активности фермента. Биомаркеры могут быть полезны в сочетании с измерением активности фермента для установления диагноза, особенно если измерение активности фермента проводится в образцах сухих пятен крови. Генетическое тестирование гена SMPD1 проводится для подтверждения диагноза у пациентов с активностью фермента ниже нормальных интервалов [37].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.Д. Вашакмадзе — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Биомарин», «Нанолек», «Къези», «Нутриция», «АстраЗенека».

Н.В. Журкова — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «АстраЗенека», «Къези», «Нутриция».

DISCLOSURE OF INTEREST

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

Nataliya V. Zhurkova — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi Aventis Group, AstraZeneca, Chiesi pharmaceuticals, Nutricia.

ORCID

Н.Д. Вашакмадзе

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

Н.В. Журкова

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Schuchman EH, Desnick RJ. Types A and B Niemann-Pick disease. *Mol Genet Metab*. 2017;120(1-2):27–33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.12.008>
2. Beutler E, Grabowski GA. Gaucher disease. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Vol. 3. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. New York: McGraw-Hill; 2001. pp. 3635–3668.
3. Niemann A. Ein unbekanntes Krankheitsbild. *Jahrb Kinderheilkkd*. 1914;79:1.
4. Pick L. Über die lipoidzellige splenohepatomegalie typus Niemann-Pick als stoffwechselerkrankung. *Med Klin (Munich)*. 1927; 23:1483–1486.
5. Niemann-Pick disease In: *Genes and Disease [Internet]*. National Center for Biotechnology Information (US). Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 1998. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22176>. Accessed on December 20, 2023.
6. Arslan N, Coker M, Gokcay GF, et al. Expert opinion on patient journey, diagnosis and clinical monitoring in acid sphingomyelinase deficiency in Turkey: a pediatric metabolic disease specialist's perspective. *Front Pediatr*. 2023;11:1113422. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1113422>
7. Jones SA, McGovern M, Lidove O, et al. Clinical relevance of endpoints in clinical trials for acid sphingomyelinase deficiency enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab*. 2020;131(1-2):116–123. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.06.008>
8. Nicholson AG, Florio R, Hansell DM, et al. Pulmonary involvement by Niemann-Pick disease. A report of six cases. *Histopathology*. 2006;48(5):596–603. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2006.02355.x>
9. Freitas HMP, Mançano AD, Rodrigues RS, et al. Niemann-Pick disease type B: HRCT assessment of pulmonary involvement. *J Bras Pneumol*. 2017;43(6):451–455. doi: <https://doi.org/10.1590/S1806-37562017000000062>
10. Iaselli F, Rea G, Cappabianca S, et al. Adult-onset pulmonary involvement in Niemann-Pick disease type B. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2011;75(4):235–240. doi: <https://doi.org/10.4081/monaldi.2011.211>
11. Ishii H, Takahashi T, Toyono M, et al. Acid sphingomyelinase deficiency: cardiac dysfunction and characteristic findings of the coronary arteries. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(1):232–234. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-006-0226-y>
12. Tassoni JP Jr, Fawaz KA, Johnston DE. Cirrhosis and portal hypertension in a patient with adult Niemann-Pick disease. *Gastroenterology*. 1991;100(2):567–569. doi: [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(91\)90233-b](https://doi.org/10.1016/0016-5085(91)90233-b)
13. Lever AM, Ryder JB. Cor pulmonale in an adult secondary to Niemann-Pick disease. *Thorax*. 1983;38(11):873–874. doi: <https://doi.org/10.1136/thx.38.11.873>
14. McGovern MM, Wasserstein MP, Aron A, et al. Ocular manifestations of Niemann-Pick disease type B. *Ophthalmology*. 2004;111(7):1424–1427. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.10.034>
15. Wasserstein M, Godbold J, McGovern M.M. Skeletal manifestations in pediatric and adult patients with Niemann Pick disease type B. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(1):123–127. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-012-9503-0>
16. Schuchman E.H. The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann–Pick disease. *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30(5):654–663. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-007-0632-9>
17. Schuchman EH, Wasserstein MP. Types A and B Niemann-Pick disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(2):237–247. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.10.002>
18. Kingma SD, Bodamer OA, Wijburg FA. Epidemiology and diagnosis of lysosomal storage disorders; challenges of screening. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(2):145–157. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.08.004>
19. *Prevalence of rare diseases: Bibliographic data*. Orphanet Report Series, Rare Diseases collection. 2023 Number 1: Diseases in alphabetical order. Available online: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf. Accessed on December 10, 2023.
20. Poorthuis HM, Wevers RA, Kleijer WJ, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet*. 1999;105(1-2): 151–156. doi: <https://doi.org/10.1007/s004399900075>
21. McGovern MM, Schuchman EH. Acid sphingomyelinase deficiency. In: *Gene Reviews [Internet]*. Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2006.
22. Meikle P, Hopwood JJ, Clague AR, et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281(3):249–254. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.281.3.249>
23. McGovern MM, Wasserstein MP, Giugliani R, et al. A prospective, cross-sectional survey study of the natural history of Niemann–Pick disease type B. *Pediatrics*. 2008;122(2):e341–e349. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3016>
24. Thurberg BL, Wasserstein MP, Schiano T, et al. Liver and skin histopathology in adults with acid sphingomyelinase deficiency (Niemann–Pick disease type B). *Am J Surg Pathol*. 2012;36(8): 1234–1246. doi: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31825793ff>
25. Acuna M, Martínez P, Moraga C, et al. Epidemiological, clinical and biochemical characterization of the p.(Ala359Asp) SMPD1 variant causing Niemann–Pick disease type B. *Eur J Hum Genet*. 2016; 24(2):208–213. doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.89>
26. Cassiman D, Packman S, Bembé B, et al. Cause of death in patients with chronic visceral and chronic neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B and B variant): literature review and report of new cases. *Mol Genet Metab*. 2016;118(3):206–213. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.05.001>
27. McGovern MM, Aron A, Brodie SE, et al. Natural history of type A Niemann–Pick disease: possible endpoints for therapeutic trials. *Neurology*. 2006;66(2):228–232. doi: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000194208.08904.0c>
28. McGovern MM, Lippa N, Bagiella E, et al. Morbidity and mortality in type B Niemann–Pick disease. *Genet Med*. 2013;15(8):618–623. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2013.4>
29. Faverio P, Stainer A, De Giacomi F, et al. Molecular pathways and respiratory involvement in lysosomal storage diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(2):327. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20020327>
30. Wasserstein M, Dionisi-Vici C, Giugliani R, et al. Recommendations for clinical monitoring of patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Mol Genet Metab*. 2019;126(2):98–105. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.11.014>
31. Volders P, Van Hove J, Lories RJ, et al. Niemann–Pick disease type B: an unusual clinical presentation with multiple vertebral fractures. *Am J Med Genet*. 2002;109(1):42–51. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.10278>
32. McGovern MM, Pohl-Worgall T, Deckelbaum RJ, et al. Lipid abnormalities in children with types A and B Niemann Pick disease. *J Pediatr*. 2004;145(1):77–81. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.02.048>
33. Walton DS, Robb RM, Crocker AC. Ocular manifestations of group A Niemann-Pick disease. *Am J Ophthalmol*. 1978;85(2):174–180. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)75945-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)75945-8)
34. Libert J, Toussaint D, Guiselings R. Ocular findings in Niemann-Pick disease. *Am J Ophthalmol*. 1975;80(6):991–1002. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(75\)90327-x](https://doi.org/10.1016/0002-9394(75)90327-x)
35. Lowe D, Martin F, Sarks J. Ocular manifestations of adult Niemann-Pick disease: a case report. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1986;14(1):41–47. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.1986.tb00006.x>
36. Hollak CE, de Sonnaville ES, Cassiman D, et al. Acid sphingomyelinase (Asm) deficiency patients in the Netherlands and Belgium: disease spectrum and natural course in attenuated patients. *Mol Genet Metab*. 2012; 107(3):526–533. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.06.015>
37. Geberhiwot T, Wasserstein M, Wanninayake S, et al. Consensus clinical management guidelines for acid sphingomyelinase deficiency (Niemann–Pick disease types A, B and A/B). *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):85. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02686-6>
38. Harzer K, Rolfs A, Bauer P, et al. Niemann–Pick disease type A and B are clinically but also enzymatically heterogeneous: pitfall in the laboratory diagnosis of sphingomyelinase deficiency associated with the mutation Q292 K. *Neuropediatrics*. 2003;34(6):301–306. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2003-44668>
39. Mihaylova V, Hantke J, Sinigerska I, et al. Highly variable neural involvement in sphingomyelinase-deficient Niemann–Pick disease caused by an ancestral Gypsy mutation. *Brain*. 2007;130(Pt 4): 1050–1061. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awm026>
40. Wasserstein MP, Aron A, Brodie SE, et al. Acid sphingomyelinase deficiency: prevalence and characterization of an intermediate phenotype of Niemann–Pick disease. *J Pediatr*. 2006;149(4):554–559. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.06.034>
41. Pavlu-Pereira H, Asfaw B, Poupcová H, et al. Acid sphingo-myelinase deficiency. Phenotype variability with prevalence of intermediate phenotype in a series of twenty-five Czech and Slovak patients. A multi-approach study. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(2):203–227. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-005-5671-5>
42. Imrie J, Mengel KE, Cassiman D, et al. Cause of death in patients with attenuated acid sphingomyelinase deficiency: Comprehensive literature review and report of new cases. *Mol Genet Metab*. 2016; 117:560. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.12.298>
43. Sen Sarma M, Tripathi PR. Natural history and management of liver dysfunction in lysosomal storage disorders. *World J Hepatol*. 2022; 14(10):1844–1861. doi: <https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i10.1844>

Г.Е. Ройтберг^{1, 2}, Н.В. Кондратова^{1, 2}, О.В. Струнин^{1, 3}, И.В. Смирнов¹¹ Акционерное общество «Медицина», Москва, Российская Федерация² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация³ РУДН им. Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация

Организация и проведение пациентоориентированной анестезии у детей на примере хирургического отделения многопрофильного стационара

Контактная информация:

Смирнов Игорь Валерьевич, заведующий отделением анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии клиники акционерного общества «Медицина»

Адрес: 125047, Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., д. 10, тел.: +7 (495) 995-00-33, e-mail: smirnov@medicina.ru

Статья поступила: 19.07.2023, принята к печати: 18.12.2023

Оказание медицинской помощи на основе пациентоориентированной модели медицины подразумевает тесное взаимодействие с пациентами и членами их семей на принципах партнерства. Разработка комплекса мероприятий, направленных на создание для ребенка комфортных условий при проведении операции и анестезии с учетом его потребностей и возрастных особенностей, является актуальной задачей в педиатрической практике. В статье предложена организационная модель проведения анестезии в обстановке, дружественной к ребенку, охватывающая основные этапы пребывания пациента в больнице.

Ключевые слова: медицинская помощь, пациентоориентированная, анестезия, дети**Для цитирования:** Ройтберг Г.Е., Кондратова Н.В., Струнин О.В., Смирнов И.В. Организация и проведение пациентоориентированной анестезии у детей на примере хирургического отделения многопрофильного стационара. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(6):577–581. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2659>**АКТУАЛЬНОСТЬ**

Современная система здравоохранения нацелена на обеспечение качества медицинской помощи и ее организацию с учетом потребностей, ценностей и культурных традиций пациента и членов его семьи [1]. Эксперты Всемирной организации здравоохранения в 2008 г. ввели понятие пациентоориентированной

модели медицины (people-centered health care), в рамках которой взаимодействие с пациентами и членами их семей должно осуществляться на принципах партнерства [2]. Внедрение этой модели предполагает создание психологически комфортного окружения при оказании медицинской помощи, что не менее важно, чем правильно выбранные методы диагностики и лечения [3].

Grigoriy E. Roytberg^{1, 2}, Natal'ya V. Kondratova^{1, 2}, Oleg V. Strunin^{1, 3}, Igor' V. Smirnov¹¹ JSC Medicine, Moscow, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation³ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Organization and Implementation of Patient-Centered Anesthesia in Children in Terms of the Surgical Department in the Multidisciplinary Hospital

Providing medical care based on a patient-centered medicine model supposes close collaboration with patients and their families based on partnership. The development of action plan aimed on implementation of comfortable conditions for the child during surgery and anesthesia, considering his needs and age characteristics, is a topical issue in pediatrics. This article provides an organizational model for anesthesia in child-friendly environment and covers all the main stages of the patient's stay in the hospital.

Keywords: health care, patient-centered, anesthesia, children**For citation:** Roytberg Grigoriy E., Kondratova Natal'ya V., Strunin Oleg V., Smirnov Igor' V. Organization and Implementation of Patient-Centered Anesthesia in Children in Terms of the Surgical Department in the Multidisciplinary Hospital. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(6):577–581. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2659>

Такой подход особенно актуален в период пребывания ребенка в больнице, до и после оперативного лечения, когда неизвестность, страх, ожидание боли и болезненные манипуляции очевидным образом затрудняют контакт с ребенком и выполнение необходимых лечебных процедур. В этой связи в последние годы большое внимание уделяется изучению так называемого хирургического стресса. Одним из его компонентов является стресс психологический — комплекс изменений нейроэндокринного, метаболического и воспалительного характера, развивающийся у хирургических пациентов [4]. Минимизация психологического дискомфорта является одной из ключевых задач пациентоориентированной модели анестезиологического обеспечения при планировании хирургической операции у ребенка.

В англоязычной медицинской литературе с 2017 г. резко возросло количество публикаций, посвященных данной теме [5–7]. В то же время российских работ, посвященных минимизации психологического дискомфорта до и после оперативного вмешательства, опубликовано не было. Ниже нами представлено описание опыта реализации организационной модели проведения анестезии на различных этапах хирургической помощи в обстановке, дружественной к ребенку и его родителям, реализованной на базе клиники акционерного общества (АО) «Медицина» (г. Москва).

ЭТАПЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ РЕБЕНКУ

Поступление в клинику

Исходя из нашего опыта, пребывание ребенка в лечебном учреждении само по себе является стрессовой ситуацией, особенно при необходимости нахождения в стационаре круглосуточно. Снижения фиксации ребенка на факторах стресса, по нашему мнению, можно добиться отвлечением его внимания, что может быть особенно эффективным у детей раннего возраста. Поэтому при поступлении пациента в стационар можно предложить ему что-то новое и интересное: мягкую игрушку с медицинскими атрибутами (например, куклу, одетую в халат) или тематическую книжку («Доктор Айболит» или подобные). Это поможет наладить доверительный контакт с ребенком с первых минут его пребывания в клинике. Кроме того, современные технологии позволяют загрузить в телевизор в палате подборку мультфильмов и детских передач. Отвлечению внимания детей служат и комфортные игровые зоны. В условиях стресса многие дети испытывают необходимость спрятаться, поэтому размещение в игровой зоне детского домика с мягкими игрушками будет востребовано пациентами. Кроме того, дети привыкли к тому, что врачи носят белый халат, и у многих из них формируется устойчивая ассоциативная связь «белый халат — врач — боль». Использование медицинскими работниками формы других цветов и шапочек с веселым рисунком помогает сформировать ассоциации, не связанные с болью.

Предоперационный осмотр анестезиологом

Одна из основных задач детского анестезиолога — завоевать доверие ребенка и встревоженных родителей, успокоить их. В начале знакомства целесообразно уделить внимание родителям ребенка, представиться, рассказать о предстоящей процедуре, особенностях ане-

стезии, выделить отдельное время для подробного ответа на вопросы, чтобы дать ребенку возможность привыкнуть к присутствию незнакомого человека, рассмотреть его, убедиться, что он не представляет опасности. Когда родители успокаиваются и начинают улыбаться анестезиологу, это помогает ребенку чувствовать себя более уверенно и открыто с ним общаться. Если ребенок или родители заявляют, что ребенок боится предстоящих процедур, анестезиолог может попросить рассказать подробно, чего именно они боятся, и спокойно объяснить, как все будет проходить. Сейчас в сети Интернет доступны мультфильмы, в которых в понятной ребенку форме рассказывается о хирургической операции (например, <https://www.youtube.com/watch?v=c440rXB5gt4>).

Еще один прием, которым могут воспользоваться анестезиолог и сестра-анестезистка, — использование позитивной лексики [8]. Во время общения с ребенком следует стараться избегать отрицательного императива «не», так как он может использоваться для выражения сомнения или подтверждения случившегося факта. И в этом контексте фразы «не бойся!» или «не переживай!» приводят к обратному результату. Ребенок будет волноваться и станет бояться. Вместо конструкций с отрицательной частицей «не» возможно использование утвердительных, например «будь смелым» или «успокойся». При наличии у ребенка агитации и тревожности за несколько часов до операции в качестве премедикации может быть назначен мидазолам, пероральная (ретробукальная) форма.

При формировании плана операций первоочередное значение придается возрасту ребенка: самым младшим пациентам уделяется первоочередное внимание. Если операция назначена на послеобеденное время, то ребенку утром разрешается легкий прием пищи (при условии, что к началу анестезии пройдет не менее 6 ч). Такой подход позволяет уменьшить дискомфорт от вынужденного голодания.

Транспортировка в операционный блок

Нам представляется, что контроль предоперационной тревожности у детей и их родителей является «ночным кошмаром» для анестезиолога: тревожность родителей нам приходится преодолевать одновременно с осмотром ребенка, так как в противном случае возможна взаимная индукция, и страх ребенка, подкрепленный страхом родителей, становится практически неуправляемым. Страх анестезии перед операцией является одним из ключевых факторов, резко снижающих оценку пациентом своей удовлетворенности анестезией [9]. Наш опыт показывает, что у детей имеет место страх разлучения с родителями, вынужденного воздержания от приема пищи, сопровождающегося непривычным чувством голода, страх боли (особенно если ребенок уже имел подобный опыт). Страх ребенка вызывают также оборудование операционной, подключение монитора, внутривенная канюляция и, наконец, необходимость дышать маской с неприятным удушливым запахом анестетика, о чем наши пациенты рассказывают после операции. Для уменьшения беспокойства ребенка при поступлении в незнакомую атмосферу операционной нами разрешается присутствие родителей до момента засыпания. Также приветствуется, когда ребенок берет с собой любимую игрушку (см. рисунок).

Вводный наркоз

Вводный наркоз чаще всего осуществляется ингаляцией севофлурана с помощью лицевой маски. В настоящее время доступны анестезиологические маски с запахом клубники, ванили, лимона, шоколада и банана, которые ребенок в игровой форме во время предоперационного осмотра может выбрать самостоятельно. Также важно заблаговременно согреть операционный стол водяным матрасом для достижения оптимальной температуры (не менее 36,5 °C), что обеспечивает комфорт ребенку при укладывании на операционный стол во время индукции и является эффективным средством профилактики интраоперационной гипотермии [10].

Окончание анестезии и этап пробуждения

Окончание анестезии и этап пробуждения, если они происходят в операционной, могут усугублять периоперационный стресс. Присутствие вместо родителей посторонних людей, послеоперационная дрожь, боль, тошнота являются дополнительными стрессогенными факторами. Результатом периоперационного стресса для ребенка становятся не только поведенческие изменения, но также метаболические нарушения, способные привести к раннему делирию, отложенному послеоперационному восстановлению, удлинению периода заживления раны, инфекции, иммуносупрессии и ночным кошмарам [11].

Мы полагаем, что можно уменьшить стресс у ребенка, позволив родителям сопровождать его до операционного стола, однако целесообразность этого до сих пор обсуждается в медицинском сообществе. По мнению авторов одного из исследований [12], это может нарушить санитарно-эпидемиологический режим операционной и, кроме того, увеличивает общее время индукции, хотя и вызывает большую удовлетворенность родителей [13].

В исследовании, проведенном в детском госпитале Дортмунда (Германия) в 2013–2017 гг., было показано, что присутствие родителей во время вводной анестезии до начала хирургических процедур представляется эффективным средством управления тревожностью как родителей, так и ребенка. При этом удалось добиться более высокой удовлетворенности родителей, сохранив на прежнем уровне продолжительность процедуры и риск развития осложнений [14].

Персонал отделения реанимации и интенсивной терапии клиники АО «Медицина» также является сторонником присутствия одного из родителей в операционной непосредственно в момент индукции, для чего родитель (как правило, это мама) обеспечивается одноразовой стерильной формой (халат, бахилы, шапочка для волос и маска).

Для создания дополнительного психологического комфорта ребенок имеет возможность взять с собой в операционную любимую игрушку, а пациентам дошкольного возраста разрешается использовать в операционной интерактивные экраны и планшеты до момента засыпания с приоритетом на любимые ребенком мультфильмы.

Выполнение инвазивных процедур

Пункция вены является для ребенка одной из самых пугающих ситуаций. При подготовке к операции у ребенка неоднократно осуществляется взятие образцов крови

Рисунок. Игрушка, принесенная в операционную ребенком
Figure. The toy brought to the operating room by a child



Источник: Смирнов И.В. и соавт., 2019.
Source: Smirnov I.V. et al., 2019.

из вены для проведения лабораторных исследований, что еще больше увеличивает его страх. Предоперационное обезболивание кожи кремом с местным анестетиком в области планируемой пункции вены, по нашему опыту, себя не оправдало. У детей младшего возраста при подготовке к операции канюляция периферической вены может потребовать нескольких попыток из разных доступов. Поэтому оптимальным представляется пунктировать вену в условиях наркозного сна. Об этом заранее необходимо предупредить ребенка и родителей. Одно только заверение, что никаких уколов не будет, может полностью успокоить ребенка.

Пробуждение и ранний послеоперационный период

В случае коротких, не более 1–2 ч (офтальмохирургия), оперативных вмешательств экстубация ребенка может проводиться на операционном столе в момент восстановления собственного дыхания. Затем ребенок переводится в палату и остается под наблюдением персонала следующие два часа. Таким образом, пробуждение ребенка происходит не в операционной, наполненной посторонними для него людьми, а в палате, в присутствии родителей, вследствие чего, по нашему мнению, достигается снижение уровня постнаркозного возбуждения и стресса. В случаях, когда требуется продленная искусственная вентиляция легких (реконструктивные операции на позвоночнике), ребенок переводится в блок интенсивной терапии, куда есть доступ родителей, поэтому первым человеком, которого пациент видит после пробуждения, является мама или другие близкие члены семьи.

Раннее начало энтерального питания и восстановления питьевого режима помогает ребенку вернуться в привычный ритм жизни. Вместе с этим важно обеспечить адекватное обезболивание с учетом потребностей пациента, которые можно оценить с помощью шкалы FLACC (Face, Legs, Activity, Cry, Consolability) для детей младшего возраста [15] или мимической шкалы — для более старших детей [16].

Таблица. Организационная модель проведения анестезии в обстановке, дружественной к ребенку**Table.** Organizational model of anesthesia in child-friendly environment

Этап	Необходимые мероприятия
Поступление ребенка в клинику	<ul style="list-style-type: none"> • преимущественное размещение в одноместных палатах • планирование времени операции с учетом возраста и потребностей ребенка • использование медицинской формы альтернативных цветов • создание игровых зон • предоставление ребенку сувениров и игрушек при поступлении
Предоперационный осмотр анестезиолога	<ul style="list-style-type: none"> • обучение медицинского персонала принципам доверительного отношения с учетом возраста ребенка • обучение медицинского персонала принципам позитивной лексики • применение пероральной (ретробукальной) формы мидазолама с целью премедикации и снятия ажитации ребенка
Транспортировка в операционный блок	<ul style="list-style-type: none"> • сопровождение родителями до операционного стола • возможность взять с собой игрушку • демонстрация мультфильмов в операционной
Инвазивные процедуры	<ul style="list-style-type: none"> • проведение в условиях медикаментозного сна
Вводный наркоз	<ul style="list-style-type: none"> • использование ароматизированных ларингеальных масок • использование согревающего оборудования
Пробуждение и ранний послеоперационный период	<ul style="list-style-type: none"> • пробуждение в присутствии родителей • раннее начало энтерального питания и восстановления питьевого режима • выдача «медалей за храбрость»
Пребывание ребенка в больнице	<ul style="list-style-type: none"> • широкое использование технологии быстрого послеоперационного восстановления (быстрого пути) анестезии

Одним из дополнительных методов положительной мотивации может быть выдача «медали за храбрость» или игрушки после того, как ребенок окончательно проснулся.

Сроки пребывания ребенка в больнице

В случае непродолжительных вмешательств, например, в офтальмохирургии, у детей можно использовать методику быстрого послеоперационного восстановления (fast-track) [17]. Этот подход позволяет минимизировать время пребывания ребенка в стационаре и уменьшить связанные с этим общеизвестные риски [18].

Организационная модель проведения анестезии

С учетом представленного выше описания можно предложить следующую организационную модель проведения анестезии в обстановке, дружественной к ребенку (см. таблицу).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оказание медицинской помощи на основе пациентоориентированной модели медицины подразумевает тесное взаимодействие с пациентами и членами их семей на принципах партнерства. Предложенная организационная модель представляет собой комплекс мероприятий, направленных, по мнению авторов, на создание психологически комфортного окружения для педиатрических пациентов хирургического стационара на этапах поступления ребенка в клинику, предоперационного осмотра анестезиологом, транспортировки в операционный блок, вводного наркоза, выполнения инвазивных процедур, пробуждения и раннего послеоперационного периода. Комплекс мероприятий включает в себя организационные решения, обучение медицинского персонала принципам доверительного отношения

с учетом возраста ребенка, раннее начало энтерального питания и восстановления питьевого режима и широкое использование технологии быстрого послеоперационного восстановления (быстрого пути) анестезии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи являются сотрудниками частной клиники АО «Медицина»: Г.Е. Ройтберг — президент, Н.В. Кондратова — главный врач, О.В. Струнин — врач анестезиолог-реаниматолог, И.В. Смирнов — заведующий отделением анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors of the article are employees of the private clinic JSC Medicine: Grigoriy E. Roytberg — president, Natal'ya V. Kondratova — chief physician, Oleg V. Strunin — intensivist, Igor' V. Smirnov — head of the intensive care unit.

ORCID

Г.Е. Ройтберг

<https://orcid.org/0000-0003-0514-9114>

Н.В. Кондратова

<https://orcid.org/0000-0003-2421-0558>

О.В. Струнин

<https://orcid.org/0000-0003-2537-954X>

И.В. Смирнов

<https://orcid.org/0000-0002-5348-3400>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Кожекенова Л.Г., Мусаханова А.К. Концептуальное видение реализации стратегии медицинской помощи, ориентированной на пациентов в отечественном и мировом здравоохранении // *Наука и здравоохранение*. — 2014. — № 5. — С. 3–7. [Kozhekenova LG, Mussakhanova AK. Conceptual vision of realization of the patient-centered care strategy in national and world health practice. *Nauka i Zdravookhranenie*. 2014;(5):3–7. (In Russ).]
2. World Health Organization. *People-centred health care: technical papers: International Symposium on People-Centred Health Care: Reorienting Health Systems in the 21st Century, The Tokyo International Forum, 25 November 2007*. WHO Regional Office for the Western Pacific; 2008. Available online: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/207004/9789290613930_eng.pdf. Accessed on October 26, 2023.
3. Мишина О.С. Модели ведения хронических болезней, реализуемые в мире (литературный обзор) // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. — 2013. — № 1. [Mishina OS. Worldwide models of chronic diseases management (review). *Journal of New Medical Technologies, eEdition*. 2013;(1). (In Russ).] Доступно по: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4228.pdf>. Ссылка активна на 26.10.2023.
4. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*. 2000;85(1):109–117. doi: <https://doi.org/10.1093/bja/85.1.109>
5. Hammack Johnson A, Conley B, Koruthu S, Smith A. Pediatric Preanesthesia Anxiety and Factors of Family Satisfaction. *J Perianesth Nurs*. 2023;38(2):312–317. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2022.06.006>
6. Hriberšek M, Eibensteiner F, Kapral L, et al. “Loved ones are not ‘visitors’ in a patient’s life” — The importance of including loved ones in the patient’s hospital stay: An international Twitter study of #HospitalsTalkToLovedOnes in times of COVID-19. *Front Public Health*. 2023;11:1100280. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1100280>
7. Castro MC, Ramos I, Carvalho IP. The Influence of Patient-Centered Communication on Children’s Anxiety and Use of Anesthesia for MR. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;20(1):414. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph20010414>
8. Сергиевская Л.А., Мелехова Л.А. Отрицательный императив как психолого-педагогическая проблема // *Психолого-педагогический поиск*. — 2022. — № 1. — С. 98–109. — doi: <https://doi.org/10.37724/RSU.2022.61.1.009> [Sergiyevskaya LA, Melekhova LA. The Negative Imperative as a Psychological and Pedagogical Issue. *Psikhologo-pedagogicheskiy poisk = Psychological and Pedagogical Search. Academic Journal*. 2022;(1):98–109. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.37724/RSU.2022.61.1.009>]
9. Wołowicka L, Trojanowska I, Bartkowska-Sniatkowska A, Buchwald E. Patient satisfaction with anesthesia as a measure of quality of anesthesia care. *Folia Medica Cracoviensia*. 2001;42(4):219–226.
10. Царев А.В., Мынка В.Ю., Кобеляцкий Ю.Ю. Периоперационная гипотермия: современные принципы профилактики и лечения // *Медицина неотложных состояний*. — 2015. — № 2. — С. 158–163. [Tsariov AV, Mynka VYu, Kobeliatskiy YuYu. Perioperative hypothermia: modern principles of prevention and treatment. *Meditsina neotlozhnykh sostoyanii*. 2015;(2):158–163. (In Russ).]
11. Kar SK, Ganguly T, Dasgupta CS, Goswami A. Preoperative Anxiety in Pediatric Population: Anesthesiologist’s Nightmare. *Transl Biomed*. 2015;6:4. doi: <https://doi.org/10.21767/2172-0479.100030>
12. Himes MK, Munyer K, Henly SJ. Parental presence during pediatric anesthetic inductions. *AANA J*. 2003;71(4):293–298.
13. Palomares González L, Hernández Caravaca I, Gómez García CI, Sánchez-Solis de Querol M. Parental presence during invasive pediatric procedures: what does it depend on? *Rev Lat Am Enfermagem*. 2023;31:e3828. doi: <https://doi.org/10.1590/1518-8345.6101.3828>
14. Wasseem H, Mazzamurro RS, Fisher AH, et al. Parental satisfaction with being present in the operating room during the induction of anesthesia prior to pediatric neurosurgical intervention: a qualitative analysis. *J Neurosurg Pediatr*. 2018;21(5):528–534. doi: <https://doi.org/10.3171/2017.10.PEDS17261>
15. Willis MH, Merkel SI, Voepel-Lewis T, Malviya S. FLACC Behavioral Pain Assessment Scale: a comparison with the child’s self-report. *Pediatr Nurs*. 2003;29(3):195–198.
16. Тепаев Р.Ф., Обедин А.Н. Синдром боли у детей: диагностика и лечение // *Педиатрическая фармакология*. — 2014. — Т. 11. — № 6. — С. 86–91. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v11i6.1222> [Tepaev RF, Obedin AN. Pain syndrome in children: diagnostics and treatment (with commentary by R.F. Tepaev). *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2014;11(6):86–91. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v11i6.1222>]
17. Kain ZN, Mayes LC, Caramico LA, et al. Parental presence during induction of anesthesia. A randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 1996;84(5):1060–1067. doi: <https://doi.org/10.1097/0000542-199605000-00007>
18. Reismann M, von Kampen M, Laupichler B, et al. Fast-track surgery in infants and children. *J Pediatr Surg*. 2007;42(1):234–238. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2006.09.022>

С.А. Шер

Международный день педиатра*

20 ноября ежегодно в России и других странах отмечается Международный день педиатра. Этот день неслучайно совпадает со Всемирным днем ребенка. Действительно, эти два праздника неразрывно связаны друг с другом, поскольку именно педиатры стоят на страже детского здоровья, все помыслы и деяния именно педиатров положены на алтарь служения детям.

Каковы же корни этих праздников, прежде всего Всемирного дня ребенка? Вопросы социальной защиты детей беспокоили цивилизованное общество с давних времен, однако дорога к официально задекларированным правам детей получилась долгой и нелегкой. В среде передовой европейской общественности XX столетие получило название «век ребенка». Автором данного термина выступила шведская писательница, педагог и общественный деятель Эллен Кей (1849–1926). В своей книге «Век ребенка» она утверждала, что «позитивные изменения в мире произойдут только тогда, когда ребенок получит свои права» и «нравственность станет более совершенной». Ее позиция заключалась в гуманном отношении к детству, защите прав детей, необходимости создания условий для полноценного развития индивидуальности каждого ребенка.

В первое десятилетие XX столетия идеи Эллен Кей получили широкое распространение и способствовали началу становления детского права, социальной-правовой охраны детства. В 1913 г. в Брюсселе состоялся I Международный конгресс по охране детства, в котором участвовали делегации из 28 стран. Конгресс принял проект создания международного бюро по охране детства, однако он не был реализован в связи с началом Первой мировой войны.

В 1921 г. в Брюсселе прошел II Международный конгресс, на котором более 1200 делегатов из 31 страны приняли решение о создании Международной ассоциации по охране детства. В принятом Уставе Ассоциация указала на необходимость поддерживать контакт с Комиссией по охране детства, образованной при Лиге Наций. В 1922 г. в Брюсселе состоялась первая сессия Ассоциации, на которой обсуждались вопросы «организации однородной статистики детской смертности», на второй сессии Ассоциации в 1923 г. в Женеве шла дискуссия по проблеме «репатриации беспризорных детей из одних стран в другие, о выработке международного соглашения для более длительного взъясания алиментов с отцов, покинувших без поддержки свои семьи и выехавших в другие страны».

Имя еще одной детской правозащитницы начала XX в. — Эглантин Джебб (Eglantyne Jebb). В 1919 г. в Лондоне она основала «Фонд спасения детей» (The Save the Children Fund), а через год в Женеве — «Международный союз спасения детей» в поддержку детей-сирот, пострадавших от голода и нищеты. В 1921 г. Эглантин Джебб направила продукты питания, вещи и медикаменты голодающим детям Поволжья Советской России. Она разработала Женевскую декларацию прав ребенка, которую в 1924 г. утвердила Пятая Ассамблея Лиги Наций.

Основные принципы Женевской декларации заключались в обеспечении «приютом сироты и бездомного ребенка», пищей — голодного ребенка, в оказании помощи больному ребенку, в первую очередь в тяжелое время испытаний, в предоставлении ребенку «средств для его нормального физического и духовного развития», «защиты от всех форм эксплуатации», в создании условий «для роста в атмосфере любви», «воспитания ребенка в осознании того, что его лучшие качества должны служить на пользу другим людям». Несмотря на свои недочеты (провозглашенный акт не являлся обязательным для подписавших его государств, представлял в большей степени обязанности взрослых по отношению

к детям, чем их права), Женевская декларация имела огромное значение, поскольку являлась первым документом по охране прав детей в международно-правовых актах.

И только 20 ноября 1959 г. резолюцией 1386 (XIV) Генеральной Ассамблеи ООН была принята Декларация прав ребенка, ставшая логичным продолжением Всеобщей декларации прав человека, принятой резолюцией 217А (III) Генеральной Ассамблеи ООН 10 декабря 1948 г. В Декларации прав ребенка впервые официально были записаны социальные и правовые нормы благополучия детей и обязанности взрослых. «Принимая во внимание факт, что ребенок, ввиду его физической и умственной незрелости, нуждается в специальной охране и заботе, включая надлежащую правовую защиту, как до, так и после рождения», Генеральная Ассамблея провозгласила Декларацию прав ребенка с целью предоставления детям «счастливого детства на их собственное благо и на благо общества, обеспечения их правами и свободами, которые здесь предусмотрены». Декларация призвала «родителей и отдельных лиц, а также добровольные организации, местные власти и национальные правительства к тому, чтобы они признали и старались соблюдать эти права путем законодательных и других мер». Так, **Генеральная ассамблея ООН провозгласила 20 ноября Всемирным днем ребенка. Кроме того, было рекомендовано ввести в практику празднование в тот же день Международного дня педиатра**, чтобы привлечь внимание общественности к профессии, к людям, которые посвятили свою жизнь здоровью детей. Для большинства педиатров их специальность стала не только профессиональной судьбой, но и смыслом жизни.

Значение педиатра в жизни семей с детьми трудно переоценить. Не кто иной, как педиатр, заботится о здоровье ребенка с самого рождения и до 18 лет. Хороший детский врач для родителей становится надежной опорой на долгие годы. В глобальном масштабе специфику труда педиатров можно охарактеризовать как заботу о будущем поколении семьи, общества и государства.

Термин «педиатрия» пришел из греческого языка: *paidos* — ребенок, *iatreia* — врачевание, лечение. Педиатрия, или учение о детских болезнях, — относительно молодая медицинская наука, которая до XIX столетия как самостоятельная дисциплина не существовала, хотя на особенности лечения детей указывали еще древние врачи. Великий античный врач Гиппократ (460–372 гг. до н.э.) в своей книге «О природе ребенка» высказывал мысль, что детей не следует лечить так же, как взрослых. Средневековый персидский ученый и врач Авиценна (980–1037) в своем «Каноне врачебной науки» указывал на то, что невыполнение гигиенических требований способствует росту заболеваний среди детей и детской смертности. Гениальный русский ученый М.В. Ломоносов (1711–1765) в труде «О размножении и сохранении русского народа» заострил внимание на очень высокой детской смертности в России и предложил ряд мер для устранения этого зла. Основоположник русской педиатрии С.Ф. Хотовицкий (1796–1885) в 1847 г. в первом отечественном руководстве «Педиятрика» сформулировал определение педиатрии как «науки об отличительных особенностях, отправлениях и болезнях детского организма и основанном на тех особенностях сохранении здоровья и лечения болезней у детей».

Важным медико-социальным событием в истории России стал подписанный 1 сентября 1763 г. императрицей Екатериной II Манифест об учреждении в Москве Императорского воспитательного дома с госпиталем, инициатором создания которого выступил крупный государственный деятель И.И. Бецкой. Манифест стал важнейшим документом, объявлявшим Императорский Московский воспитательный дом государственным учреждением, предна-

* Оригинал опубликован в журнале «Педиатрическая фармакология», 2023;20(6):610–611. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i6.2661>

значенным «для сохранения жизни и воспитания в пользу общества в бедности рожденных младенцев», большинство из которых были тяжелобольными или недоношенными и требовали срочной медицинской помощи, что послужило причиной создания госпиталя в виде стационаров-лазаретов для больных младенцев грудных отделений и открытия в 1799 г. Окружной больницы для изоляции и лечения питомцев с инфекционными заболеваниями, фактически ставших первыми в стране детскими стационарами, хотя и ведомственного масштаба.

В XIX в. появились первые детские городские больницы. В Париже в 1802 г. была открыта первая больница для детей, ставшая в первой половине столетия ведущим европейским центром подготовки специалистов в области детских болезней. Второй в Европе и первой в России стала детская больница, основанная в Санкт-Петербурге в 1834 г. (ныне — Детская инфекционная больница № 18 им. Н.Ф. Филатова). В 1842 г. открылась первая Московская городская детская больница и первая в мире больница для детей грудного возраста (ныне — Детская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова).

Первую в России самостоятельную кафедру детских болезней основал в Петербургской медико-хирургической академии в 1870–1876 гг. профессор Н.И. Быстров (1841–1906). Организатором и руководителем первой самостоятельной кафедры детских болезней Московского университета (1891) являлся великий российский педиатр профессор Н.Ф. Филатов (1847–1902).

Российские детские врачи и ученые внесли огромный вклад в развитие педиатрии. На рубеже XIX–XX вв. особое внимание и беспокойство вызывал высокий уровень детской смертности. Руководители первых российских педиатрических клиник являлись не только высококлассными врачами, известными учеными, но и выдающимися общественными деятелями, уделявшими много внимания проблеме сохранения здоровья детского населения как важнейшей составляющей общественной медицины. Так, в 1901 г. в разных городах России по инициативе педиатров И.В. Троицкого, В.О. Губерта, А.О. Гершензона организуются консультации «Капли молока». В 1910–1912 гг. великий российский педиатр Г.Н. Сперанский (1873–1969) создал в Москве комплекс «Дом грудного ребенка», включавший детскую консультацию, молочную кухню, стационар для грудных детей, выставку по охране материнства и младенчества. Выдающийся педиатр К.А. Раухфус (1835–1915) основал в Петербурге детскую больницу, проект которой разработал он сам с учетом патологии детского возраста. В 1913 г. ученый организовал «Всероссийское попечительство об охране материнства и младенчества». Все начинания педиатров были направлены на сохранение жизни и здоровья детей.

Следует отметить, что в Российской империи детские больницы содержались в основном на благотворительные средства и частные пожертвования, государственные субсидии были незначительными. После Октябрьской социалистической революции 1917 г. в Советской России создается государственная система охраны материнства и младенчества, основателями которой являются В.П. Лебедева и Г.Н. Сперанский. В 1920-е гг. организуется широкая сеть лечебно-профилактических учреждений: яслей, женских и детских консультаций с молочными кухнями, детских поликлиник и больниц. Создание советской системы охраны материнства и младенчества «внесло существенную лепту в решение одной из самых острых социальных проблем России», способствовало снижению высокого уровня младенческой смертности.

Быстрые темпы роста числа лечебно-профилактических учреждений по охране здоровья детей требовали решения проблемы дефицита педиатрических кадров. В 1930 г. во II Московском медицинском институте (ныне — Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова) открылся факультет охраны материнства, младенчества и детства, реорганизованный в 1934 г.

в педиатрический факультет, ставший образцом для создания аналогичных факультетов медицинских вузов по всей стране. Самым известным, единственным в России и мире вузом, где ведется подготовка детских врачей, считается Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. Создание факультетов с профильным образованием детских врачей способствовало дальнейшему развитию педиатрии и решению проблемы дефицита педиатрических кадров. Организация во многих городах страны научно-исследовательских институтов педиатрического профиля позволила повысить уровень научных исследований в области педиатрии, уровень квалификации детских врачей. Советская система охраны здоровья детского населения, будучи по содержанию государственной, обеспечила эффективность и успех в сфере сохранения и укрепления здоровья детей в Советском Союзе.

Современная педиатрия изучает закономерности роста и развития ребенка, вопросы охраны здоровья детей, причины и механизмы заболеваний, способы распознавания, лечения и реабилитации. Основной задачей педиатрии являются сохранение или восстановление состояния здоровья ребенка, позволяющие ему максимально полно реализовать потенциал своей жизни. В настоящее время выделяют несколько направлений педиатрии: профилактическую, клиническую, научную, социальную и экологическую.

К сожалению, в современном мире, как и когда-то, происходит нарушение прав детей и подростков. Дети остаются самыми уязвимыми членами любого общества, наименее защищенной категорией граждан, причем не только в бедных и развивающихся странах, но и в странах с развитыми экономиками. И это требует особого внимания к ним со стороны государственных и общественных структур.

В настоящее время наиболее распространенными нарушениями прав детей считаются неудовлетворительные условия жизни с нарушением социально-правовых норм, отсутствие безопасного жилья и места для игр, несоблюдение санитарно-гигиенической и жилищно-бытовой обстановки, без чего невозможно нормальное развитие ребенка и поддержание его крепкого здоровья. Несмотря на постоянное развитие различных разделов педиатрии, на нашей планете остается еще достаточно много регионов с высоким уровнем детской смертности, вызванной инфекционными заболеваниями, низким уровнем культуры родителей, недоеданием или неполноценным питанием, антисанитарными условиями, недостаточным развитием профилактического и социального направлений педиатрии.

Всемирная организация здравоохранения, фонды защиты детей, а также учреждения здравоохранения призывают власти обратить внимание на достойное оказание медицинской помощи детям и подросткам с применением высокотехнологичного лабораторно-диагностического оборудования, современных терапевтических методов с полным спектром необходимых медикаментов, а также на высококачественное образование детских врачей, повышение их квалификации с получением должного уровня не только профессиональных медицинских знаний, но и особых психологических навыков, которые наряду с личностными качествами позволяют успешно работать с детьми. Педиатром может работать только тот врач, который обладает особым талантом, любовью к детям и может найти индивидуальный подход к каждому ребенку.

Нашу публикацию хотелось бы закончить строчками из гимна Союза педиатров России, написанного врачом-педиатром и ученым М.Ю. Галактионовой:

*Мы с вами призваны стоять
На страже детского здоровья.
И наше кредо — исцелять
Своим теплом, своей любовью.
Пусть белый голубь пронесет
Благу весть по всей России —
Земля спасенье обретет
В лице твоём — педиатрия!*

Зернов Николай Гаврилович (16.11.1923–17.09.1991)



Николай Гаврилович Зернов — известный советский ученый-педиатр, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки.

Родился Николай Гаврилович 16 ноября 1923 г. в Можайском районе Московской области. Окончив школу, поступил учиться в Военно-медицинскую академию. Во время Великой Отечественной войны, будучи курсантом академии, находился в рядах защитников блокадного Ленинграда. Награжден медалями «За боевые заслуги» и «За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.».

По окончании в 1946 г. Военно-медицинской академии Н.Г. Зернов служил войсковым врачом 65-й воздушной армии. В 1950–1952 гг. проходил подготовку в адъюнктуре (военный аналог аспирантуры), результатом которой стала защита кандидатской диссертации. С 1952 по 1956 г. работал научным сотрудником кафедры детских болезней Военно-медицинской академии.

В 1956 г. Николай Гаврилович демобилизовался и переехал в Москву, где в течение четырех лет занимал должность старшего научного сотрудника Института педиатрии АМН СССР. В 1960 г. поступил на работу в 4-е Главное Управление при Минздраве СССР, где трудился до 1972 г.

В 1966 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Характеристика обменных процессов при врожденных пороках сердца у детей и подростков до и после операции».

В 1970 г. Н.Г. Зернов связал свою профессиональную деятельность с кафедрой детских болезней Московского медико-стоматологического института (ныне — МГМСУ им. А.И. Евдокимова), которую возглавлял до 1990 г.

Благодаря широкому научному кругозору профессора Зернова сотрудники кафедры занимались разнообразными и всегда актуальными научными проблемами, включая детские гастроэнтерологию, кардиологию, гематологию, аллергические заболевания, неотложные состояния в детском возрасте, ферментодиагностику нефропатий. Ученый стал одним из основоположников отечественной детской гастроэнтерологии.

Н.Г. Зернов — автор более 280 научных трудов, 9 монографий и 7 учебных пособий. Был членом президиума Всероссийского общества детских врачей, председателем ревизионной комиссии Правления Всесоюзного общества детских врачей, заместителем председателя комиссии по преподаванию педиатрии в высших учебных заведениях при ГУУЗе Минздрава СССР, членом президиума Международного педиатрического колледжа и членом редколлегии международного журнала «Педиатрия», главным внештатным детским гастроэнтерологом МЗ РСФСР.

За большие заслуги в развитии медицинской науки Н.Г. Зернов был награжден такими правительственными наградами, как два ордена «Знак почета», удостоен звания «Заслуженный деятель науки».

Союз педиатров России

Лукьянова Елена Михайловна (13.01.1923–15.08.2014)



Елена Михайловна Лукьянова — советский и украинский ученый-педиатр, доктор медицинских наук (1966), профессор, заслуженный деятель науки и техники УССР (1982), академик Академии медицинских наук СССР (1984), Национальной академии наук Украины (1992), Национальной академии медицинских наук Украины (1993), Российской академии медицинских наук, Американской академии педиатров, почетный член Союза педиатров России.

Е.М. Лукьянова родилась в Черниговской области Украинской ССР в семье учителей. Во время Великой Отечественной войны служила разведчицей и медсестрой в партизанском отряде. В 1949 г. окончила Киевский медицинский институт и поступила на работу в Киев в НИИ охраны материнства и детства (с 1965 г. — НИИ педиатрии, акушерства и гинекологии). В институте прошла профессиональный путь от младшего, затем старшего научного сотрудника до заведующей отделом профилактики и терапии детских болезней (1963), заместителя директора по научной работе (1968), а с 1979 г. — директора этого института.

В 1966 г. Е.М. Лукьянова защитила докторскую диссертацию на тему «Вопросы специфической антенатальной и постнатальной профилактики рахита». В 1968 г. получила ученое звание профессора. Пост директора НИИ она занимала до 2004 г., а потом стала его почетным директором.

Е.М. Лукьянова создала научную школу по изучению кальций-фосфорного гомеостаза и системы его регуляции в различные возрастные периоды жизни ребенка в норме и при патологии. Ее разработки диагностических критериев рахита способствовали созданию классификации, внедрению методов ante- и постнатальной профилактики и комплексного лечения патологии кальций-фосфорного обмена. Елена Михайловна разработала эффективные методы профилактики и лечения гипокальциемических состояний у детей. Со своими коллегами — научными сотрудниками создала новый препарат Видеин-3, широко применяемый для профилактики и лечения гипо- и авитаминоза витамина D, рахита, остеомаляции, остеопороза, нефрогенной остеопатии, синдрома мальабсорбции.

Е.М. Лукьянова также является создателем научной школы детской гастроэнтерологии на Украине. Ее исследования продемонстрировали роль иммуногенеза, нейроэндокринной регуляции, обмена жирорастворимых витаминов в патогенезе хронических заболеваний органов пищева-

рения у детей. Елена Михайловна внедрила в практику здравоохранения методы эндоскопического и ультразвукового исследования органов пищеварения у детей, эффективные схемы противорецидивного лечения детей с данной патологией, создала новые продукты лечебного питания.

Еще одним научным достижением Е.М. Лукьяновой являются ее уникальные исследования влияния последствий радиационного облучения на систему «мать – плод – ребенок». Она разработала диагностические критерии и лечебно-профилактические комплексы для детей и женщин из районов Украины, подвергшихся воздействию острого или пролонгированного облучения малыми дозами.

Е.М. Лукьянова — автор более 600 научных трудов, из них 27 монографий, 10 учебных пособий и учебников. Она получила 18 авторских свидетельств и патентов. Под ее руководством защитились 58 кандидатов и 25 докторов медицинских наук.

В СССР Е.М. Лукьянова избиралась председателем проблемной комиссии «Возрастные особенности детского организма в норме и патологии» МЗ УССР, заместителем председателя Научного совета по педиатрии при президиуме АМН СССР, заместителем председателя Всесоюзного и Украинского научных обществ педиатров, членом президиума Советского детского фонда им. В.И. Ленина.

Елена Михайловна стала первой женщиной на Украине, избранной действительным членом АМН СССР в области педиатрии, академиком АМН Украины, АМН России, а также Американской академии педиатров. Она вела большую общественную деятельность. Являлась президентом Ассоциации педиатров УССР (с 1982), членом Всемирной (с 1992) и Европейской (с 1993) ассоциаций перинатологов, членом президиума Национальной академии медицинских наук Украины (с 1993), академиком Американской академии педиатров (с 1998), председателем Комитета по биоэтике при президиуме АМН Украины (с 2001).

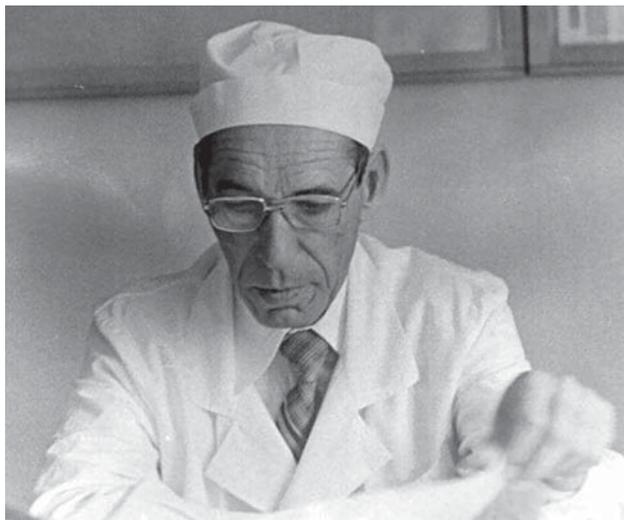
Е.М. Лукьянова являлась главным редактором журналов «Перинатология и педиатрия» и «Здоровье женщины», заместителем главного редактора журнала «Педиатрия, акушерство и гинекология», членом редколлегии журнала «Педиатрия», «Журнала Академии медицинских наук Украины», а также председателем координационных советов АМН Украины национальной программы «Дети Украины» и национальной программы «Репродуктивное здоровье 2001–2005».

За свою активную деятельность и вклад в развитие советской и украинской педиатрии награждена Государственной премией СССР в области науки и техники за разработку и внедрение современных методов эндоскопического исследования органов пищеварения у детей (1987), Государственной премией УССР в области науки и техники за изучение обмена витамина D в организме и разработку методов профилактики и лечения D-гиповитаминоза у детей (1980).

Удостоена ордена Трудового Красного Знамени (1971), ордена Отечественной войны I степени (1985), ордена княгини Ольги III степени (1997) и других государственных наград.

В 1995 г. Е.М. Лукьянова была признана одним из 500 наиболее влиятельных и выдающихся ученых мира Международным биографическим центром (Кембридж, Великобритания) и Американским биографическим институтом.

Мазурин Андрей Владимирович (06.10.1923–15.03.2001)



6 октября 2023 г. исполнилось 100 лет со дня рождения выдающегося российского ученого-педиатра, лауреата Государственной премии СССР, заслуженного деятеля науки РФ, члена-корреспондента РАМН, профессора Андрея Владимировича Мазурина.

Родился А.В. Мазурин в г. Орехово-Зуево Московской области в семье служащих. В 1941 г. с отличием окончил среднюю школу, был призван в Красную армию и направлен на учебу в Военно-медицинскую академию в Ленинграде, участвовал в защите блокадного города. В декабре 1941 г. Андрей Владимирович вместе с академией был эвакуирован в Самарканд. В июне 1942 г. переведен в Харьковское военно-медицинское училище (Ашхабад), которое окончил с отличием в июне 1943 г., после чего был направлен на Северо-Западный фронт, участвовал в боях в качестве старшего военного фельдшера, затем — командира медико-санитарного взвода пехотного батальона. После демобилизации в 1946 г. А.В. Мазурин поступил на 2-й курс педиатрического факультета Второго Московского медицинского института, который с отличием окончил в 1949 г. Затем стал аспирантом кафедры пропедевтики детских болезней института и работал на этой кафедре всю жизнь (ассистент, с 1950 г. — доцент), в 1967–1989 гг. был заведующим, а с 1989 г. — профессором кафедры. В 1987 г. избран членом-корреспондентом АМН СССР. Скончался 15 марта 2001 г.

А.В. Мазурин — автор 335 научных работ, подготовил 20 докторов и 73 кандидата медицинских наук. Он является одним из основоположников формирования нового направления в педиатрии — детской гастроэнтерологии. В 1972 г. создал первое в СССР специализированное гастроэнтерологическое отделение на 66 коек на базе 3-й (Измайловской) больницы г. Москвы. Кроме того, с участием Андрея Владимировича созданы Московские гастроэнтерологический и эндоскопический центры, а также гематологический центр для детей с патологией гемостаза.

В 70-х гг. прошлого века исключительное диагностическое значение имели новые методы исследования, приоритет отдавался медицинской интраскопии, эзофагогастроэнтероскопии, использование которых на базе

3-й (Измайловской) больницы было начато в 1973 г. Под руководством А.В. Мазурина удалось установить вначале в стационарных, а затем и в амбулаторных условиях высокую частоту распространенности морфофункциональных изменений гастродуоденальной зоны пищеварительного тракта в детском возрасте. Использование ЭГДС вначале у детей школьного, затем дошкольного возраста дало возможность диагностировать катаральные, эрозивные, субатрофические изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. В номенклатуре заболеваний ЖКТ появились гастрит, гастродуоденит, язвенная болезнь. Итогом этой работы стало издание руководства для врачей по болезням органов пищеварения у детей, которое фактически в течение 15 лет оставалось единственным пособием подобного рода. Важно подчеркнуть, что А.В. Мазурин рассматривал детскую гастроэнтерологию в тесной связи с другими интенсивно развивающимися направлениями медицины — аллергологией, иммунологией, клинической генетикой и др. Таким образом, он еще 50 лет назад предвосхитил своими работами современный мультидисциплинарный подход, который активно применяется сегодня в повседневной педиатрической практике.

Наряду с научной деятельностью А.В. Мазурин уделял большое внимание педагогической работе. Под его руководством разработаны программы по пропедевтике детских болезней и общему уходу за ребенком, по производственной практике для педиатрических факультетов страны, 12 учебных пособий по методике исследования и питанию детей (1980), «Учебное пособие по производственной практике» (1981) и др. Совместно с профессором И.М. Воронцовым написан учебник «Пропедевтика детских болезней» (1985, 1999), в соавторстве с А.М. Запрудновым и К.И. Григорьевым — учебник «Общий уход за детьми» (1989, 1994, 1998). Многие преподаватели медицинских институтов (более 40 заведующих кафедрами) прошли повышение квалификации на кафедре пропедевтики детских болезней РГМУ (ныне — РНИМУ) им. Н.И. Пирогова.

Активно занимаясь общественной деятельностью, А.В. Мазурин в разные годы был председателем Правления Всероссийского общества детских врачей, председателем Всероссийской проблемной комиссии по детской гастроэнтерологии, являлся членом редколлегий журналов «Вопросы охраны материнства и детства» (заместитель главного редактора), «Педиатрия имени Г.Н. Сперанского».

Как участник-фронтовик Великой Отечественной войны, А.В. Мазурин награжден орденами Красной Звезды и Отечественной войны II степени, медалями «За отвагу», «За взятие Кенигсберга» и «За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.». Его деятельность в мирное время отмечена орденом «Знак Почета». Памяти выдающегося детского врача посвящена ежегодная Всероссийская научно-практическая студенческая конференция «Мазуринские чтения». Указом мэра Москвы 1 июня 2021 г. площадь на пересечении 15-й и 16-й Парковых улиц в районе Восточное Измайлово была названа «Площадь Мазурина».

Новикова Елена Чеславовна (30.11.1923–11.01.2021)



Елена Чеславовна Новикова — советский и российский ученый-педиатр, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РСФСР, одна из создателей советской и российской школы неонатологов.

Е.Ч. Новикова родилась в семье служащих. В годы Великой Отечественной войны не только успешно обучалась в Первом Московском медицинском институте им. И.М. Сеченова, но и активно работала в госпиталях. По окончании института в 1947 г. ее направили в Ярославскую область работать педиатром в областном доме младенца, где Елена Чеславовна в трудные послевоенные годы обеспечивала лечение и выхаживание детей-сирот с различными нарушениями психофизического развития и выраженной социальной дезадаптацией.

В 1949 г. Е.Ч. Новикова поступила в аспирантуру Института педиатрии АМН СССР, по окончания которой в 1954 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Особенности сердечно-сосудистой системы у недоношенных детей по данным клинических наблюдений, кровяного давления и электрокардиограмм» (научный руководитель — академик Г.Н. Сперанский). В Институте педиатрии Елена Чеславовна прошла путь от младшего научного сотрудника до заведующей отделением для новорожденных и недоношенных детей (1961–1981). В 1967 г. она защитила докторскую диссертацию на тему «Особенности развития недоношенных детей» (научный консультант — профессор М.Я. Студеникин). В диссертационной работе Е.Ч. Новиковой были сформулированы основные закономерности постнатальной адаптации преждевременно родившихся детей, а также определены главные тенденции последующих клинических исследований новорожденных и недоношенных детей.

В 1968 г. Елена Чеславовна сформулировала «проблему внутри проблемы», касавшуюся глубоко недоношенных детей с очень низкой массой, смертность среди которых, по данным отделения, была в 6,5 раз выше, чем у детей с меньшей степенью недоношенности. Своими исследованиями Е.Ч. Новикова продемонстрировала, что среди непосредственных причин перинатальной гибели

ли недоношенных важное место занимают травматические и гипоксические внутриродовые повреждения мозга, врожденные пороки развития и синдром дыхательных расстройств. Она со своими сотрудниками проанализировала данные многолетних клинических наблюдений, которые позволили доказать, что при внутричерепной родовой травме у недоношенных в патологический процесс чаще вовлекался не только мозг, но и весь организм в целом. В отделении были разработаны новые диагностические критерии и методы терапии при таких тяжелых состояниях, как внутричерепная родовая травма, сепсис, язвенно-некротический энтероколит.

В дальнейшем Е.Ч. Новикова посвятила свои исследования актуальным проблемам неонатальной кардиологии, инфекционной патологии у новорожденных, в том числе сепсису и энтероколитам у крайне незрелых недоношенных, а также разработке организационно-методических подходов в неонатологии. Елена Чеславовна поддерживала научную связь с одним из основоположников учения о недоношенных детях — финским профессором-педиатром А. Ильппе, с учеными многих европейских стран и США. Под ее руководством было защищено более 20 докторских и кандидатских диссертаций.

Е.Ч. Новикова опубликовала свыше 200 научных трудов, среди них монографии, руководства для врачей, методические рекомендации. Ее лекции и клинические обходы были школой клинического мышления для нескольких поколений неонатологов. Она являлась автором многочисленных научно-популярных статей и брошюр по уходу за грудными детьми, особенно недоношенными.

В сентябре 1972 г. Е.Ч. Новикову назначили на должность заместителя министра здравоохранения СССР по вопросам охраны здоровья детей и женщин. Работая в Минздраве, она большое значение придавала вопросам снижения детской смертности, поиска оптимальных смесей для питания детей раннего возраста, совершенствования поликлинической помощи детям и подросткам и другим актуальным проблемам. На высоком посту Елена Чеславовна трудилась в течение 12 лет, и ей удалось добиться решения многих организационных и финансовых вопросов учреждений охраны материнства и детства страны.

С 1984 по 2001 г. Е.Ч. Новикова возглавляла организационно-методический отдел в Центральном институте усовершенствования врачей.

Благодаря своим выдающимся организаторским способностям профессор Новикова в течение многих лет оставалась членом Правления Всесоюзного научного общества детских врачей; являлась почетным членом Союза педиатров России; членом Комитета советских женщин. В 1978 г. ей присвоили почетное звание заслуженного деятеля науки РСФСР.

Трудовые заслуги Елены Чеславовны Новиковой отмечены многочисленными государственными наградами, в том числе орденом Трудового Красного Знамени, орденом «Знак почта».

Рачинский Сергей Владимирович

(31.01.1923–26.04.2010)



Сергей Владимирович Рачинский — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, известный ученый в области детской фтизиатрии и пульмонологии, почетный член Союза педиатров России.

С.В. Рачинский родился в Москве. В 1940 г. поступил на лечебный факультет Первого Московского медицинского института, по окончании которого в 1946 г. был направлен врачом-терапевтом в г. Ашхабад. С 1948 г. его профессиональная деятельность связана с Институтом педиатрии АМН СССР, в котором Сергей Владимирович до 1951 г. проходил подготовку в аспирантуре.

Предметом первых научных исследований С.В. Рачинского стало изучение туберкулеза у детей раннего возраста, в том числе туберкулезного менингита и новых методов его лечения. Этой тематике была посвящена кандидатская диссертация «Сравнительная оценка разных методов лечения стрептомицином туберкулеза у детей» (научный руководитель — профессор И.В. Цимблер), которую он защитил в 1953 г.

С 1951 по 1961 г. С.В. Рачинский занимал должность младшего научного сотрудника туберкулезного отделения. Его дальнейшие исследования касались изучения поствакцинальной туберкулиновой аллергии у детей, оценки функционального состояния коры надпочечников при данной патологии и клинико-рентгено-бронхологических посттуберкулезных изменений легких в детском возрасте. В 1961 г. он был утвержден старшим научным сотрудником туберкулезного отделения, а в 1963 г. стал его заведующим. В 1966 г. С.В. Рачинский защитил докторскую диссертацию на тему «Бронхолегочные формы туберкулеза у детей раннего возраста (клиника, лечение, прогноз)» (научный консультант — профессор И.В. Цимблер).

За вклад в отечественную педиатрию в 1967 г. Сергея Владимировича наградили значком «Отличнику здравоохранения». В 1969 г. ему было присвоено звание профессора.

Когда в стране удалось существенно снизить заболеваемость туберкулезом, встал вопрос о выборе другого научного направления отделения. Большой опыт работы с легочными формами туберкулеза, уникальный рентгенологический и клинический материал дали возможность обосновать необходимость продолжения научной деятельности в формате детской пульмонологии. С.В. Рачинский возглавил реорганизованное из туберкулезного пульмонологического отделения, которым заведовал с 1963 по 1999 г.

Под его руководством в клинике были выполнены исследования, посвященные изучению рецидивирующего бронхита, врожденных пороков развития бронхов и легких, облитерирующего бронхиолита, альвеолитов, иммунодефицитных состояний; была разработана концепция хронической пневмонии у детей, предложена классификация болезней легких у детей. С.В. Рачинский впервые в нашей стране начал всестороннее изучение муковисцидоза, поскольку именно он в 1963 г. первым в СССР диагностировал это заболевание. Благодаря инициативе профессора Рачинского в институте появилась возможность сочетания хирургической коррекции легочной патологии с консервативными методами лечения. Все это позволило обосновать необходимость создания профильных центров муковисцидоза, которые, по задумке Сергея Владимировича, стали преобразовываться в детские пульмонологические центры.

Ученым было опубликовано около 200 научных работ, 10 монографий и 10 глав в руководствах. В 1974 г. С.В. Рачинский с соавторами опубликовал первую в стране монографию, посвященную муковисцидозу. В 1987 г. под его редакцией совместно с профессором В.К. Таточенко вышла монография «Болезни органов дыхания у детей», ставшая настольной книгой для детских пульмонологов и педиатров. Под руководством С.В. Рачинского было подготовлено 39 кандидатских и 10 докторских диссертаций.

Сергей Владимирович успешно совмещал плодотворную научную работу с общественной деятельностью. На протяжении многих лет он возглавлял проблемную комиссию по детской пульмонологии, являлся членом проблемной комиссии «Пульмонология» при Академии медицинских наук, активно работал в Обществе детских фтизиатров и пульмонологов, а также в Правлении Общества детских врачей.

Союз педиатров России

Студеникин Митрофан Яковлевич (02.12.1923–07.07.2013)



2 декабря 2023 г. исполнилось 100 лет со дня рождения известного детского врача, лидера отечественной педиатрии конца советской эпохи, заслуженного деятеля науки РФ, почетного члена Союза педиатров России, академика РАН, профессора Митрофана Яковлевича Студеникина. Особо подчеркнем, что с 1974 по 1991 г. он являлся председателем Правления Научного общества детских врачей Советского Союза.

М.Я. Студеникин родился в селе Листопадовка Воронежской области в большой крестьянской семье. По окончании средней школы в июне 1941 г. был призван в армию, прошел фронтовыми дорогами всю Великую Отечественную войну, был дважды ранен. После демобилизации Митрофан Яковлевич поступил на лечебный факультет Второго Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова. Окончив его с отличием в 1952 г., стал в родном вузе аспирантом кафедры детских болезней. В 1955 г. защитил кандидатскую диссертацию «О компрессионных звуковых явлениях на плечевой артерии у детей», а в 1966 г. — докторскую диссертацию «Особенности болезней желчных путей у детей и тактика их лечения». С 1968 г. 40 лет возглавлял кафедру детских болезней в alma mater. В 1960 г. М.Я. Студеникина утверждают на должность директора Научно-исследовательского института педиатрии АМН СССР, которую он занимал в течение 45 лет. В 1971 г. Митрофан Яковлевич становится членом-корреспондентом, а в 1975 г. — действительным членом Академии медицинских наук СССР. Скончался М.Я. Студеникин 7 июля 2013 г.

К особым заслугам академика Студеникина следует отнести проведенную им в НИИ педиатрии РАМН специализацию по профилям различных заболеваний. По его инициативе на базе учреждения были созданы первые в стране аллергологическое, нефрологическое, гемато-

логическое, артрологическое, хирургическое отделения, гастроэнтерологическая группа, отделение функциональной диагностики, лаборатории патофизиологии и клинической вирусологии, цитохимическая лаборатория, отделение лечебной физкультуры и спортивной медицины, отдел планирования и прогнозирования научных исследований.

Значительная часть научных изысканий Митрофана Яковлевича была посвящена болезням печени и желчных путей. Им изучались этиологические факторы, предложена классификация, усовершенствованы методы диагностики, выявлены особенности течения болезней желчных путей в детском возрасте и обоснованы принципы их лечения. Он автор более 250 научных работ, среди которых 10 монографий и 40 глав в коллективных монографиях, руководствах, справочниках и сборниках, редактор 20 руководств для врачей и четырех изданий «Справочника педиатра». М.Я. Студеникин подготовил 54 доктора и 72 кандидата медицинских наук.

Митрофан Яковлевич активно участвовал в общественной деятельности в качестве действительного члена Международной академии творчества, председателя Научного совета по педиатрии РАМН, эксперта Комитета служб охраны материнства и детства Всемирной организации здравоохранения, президента Московского детского фонда, председателя Общества дружбы с народами Кипра.

Деятельность Митрофана Яковлевича Студеникина получила широкое государственное и общественное признание. Его ратный труд отмечен орденами Красной Звезды, Отечественной войны I степени и орденом Жукова, медалями «За отвагу», «За боевые заслуги», «За победу над Германией», а выдающийся вклад в развитие отечественной педиатрической науки и практики — орденами Трудового Красного Знамени, «За заслуги перед Отечеством» IV степени, Октябрьской Революции, Дружбы народов. Он отмечен также наградами Русской православной церкви — орденами Петра Великого I степени, Святого благоверного князя Даниила Московского II степени, Святого Владимира. О широком международном признании деятельности М.Я. Студеникина свидетельствует присвоение ему звания почетного члена научных обществ педиатров 11 европейских стран и Американской академии педиатрии, почетного доктора университетов Хельсинки, Будапешта и Ростова.

Митрофан Яковлевич Студеникин занял достойное выдающееся место в истории российской педиатрии второй половины XX столетия. В Российском национальном исследовательском медицинском университете им. Н.И. Пирогова кафедре детских болезней лечебного факультета присвоено его имя.

Союз педиатров России

Тюрин Николай Алексеевич (15.03.1923–29.06.2005)



Николай Алексеевич Тюрин — известный советский и российский ученый-педиатр, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации.

Н.А. Тюрин родился в селе Грачевка Оренбургской области в простой крестьянской семье. В 1934 г. семья переехала в г. Уральск, где он с отличием окончил 7-летнюю школу. Лечить и спасать людей Николай Алексеевич мечтал с 12 лет, ко-

гда умерла его мама. Вот почему в 1939 г. он поступил в Уральскую фельдшерско-зубоврачебную школу, которую окончил в августе 1941 г., после чего сразу был мобилизован в ряды Красной Армии. После дополнительной подготовки на краткосрочных курсах военных фельдшеров был направлен на фронт. В составе 64-й армии в должности военного фельдшера участвовал в исторической обороне Сталинграда. В 1943 г. стал участником легендарной битвы на Курской дуге. Затем его боевой путь был связан с освобождением Харькова, форсированием Днепра и другими важнейшими военными операциями Великой Отечественной войны. Пройдя от Сталинграда до Румынии и Венгрии, гвардии старший лейтенант медицинской службы Н.А. Тюрин в составе сводного полка 2-го Украинского фронта принимал участие в Параде Победы на Красной площади в Москве 24 июня 1945 г. За мужество и героизм, проявленные в боях, был награжден орденами Отечественной войны, Красной Звезды, медалями «За отвагу», «За боевые заслуги», «За оборону Сталинграда» и другими боевыми наградами.

За годы войны Николай Алексеевич оказал медицинскую помощь тысячам военнослужащих, спас сотни жизней, поэтому им было принято решение поступать в медицинский институт. В 1946 г. старший лейтенант медицинской службы Н.А. Тюрин становится студентом Первого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова, окончив который в 1952 г. с отличием, поступает в клиническую ординатуру, а затем — в аспирантуру на кафедру детских болезней своей альма-матер, где прошел профессиональный путь от ассистента до профессора. В 1959 г. под руководством академика АМН СССР, профессора Ю.Ф. Домбровской Н.А. Тюрин защитил

кандидатскую диссертацию на тему «Сердечно-сосудистая система при бронхиальной астме у детей». Он впервые изучил нарушения функции сердца у детей с легочной патологией, описал этапы развития хронического легочного сердца. Изучение патогенеза, клинической картины, патоморфологических особенностей и терапии стало сферой научной деятельности ученого. Он создал рабочую классификацию бронхиальной астмы у детей, показал отличительные признаки бронхиальной астмы детского возраста в связи с наличием определенных анатомо-физиологических особенностей. Проведенные исследования дали возможность обосновать и внедрить целый комплекс лечебных мероприятий с учетом тяжести и периода патологического процесса: антибактериальные, гормональные, муколитические препараты, бронхолитики в виде электроаэрозолей. Результатом проведенных многолетних исследований стала защита диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Бронхиальная астма у детей».

В 1975 г. Н.А. Тюрин избрали на должность заведующего кафедрой детских болезней Университета дружбы народов им. П. Лумумбы. Вся дальнейшая научная деятельность ученого была связана с этим университетом. Под его руководством сотрудники кафедры изучали бронхолегочную, сердечно-сосудистую патологию, нарушения функции иммунной системы. В период с 1981 по 1985 г. Николай Алексеевич являлся деканом медицинского факультета. Под его руководством было защищено 39 кандидатских и докторских диссертаций. Он автор более 300 научных работ, включая три монографии и учебник «Детские болезни». Его научные труды неоднократно представлялись на ВДНХ СССР и удостоивались почетных дипломов и медалей.

Профессор Н.А. Тюрин активно занимался общественной деятельностью. Он являлся членом Правления Всероссийского общества педиатров и председателем Правления Московского общества детских врачей, ответственным секретарем и заместителем главного редактора журнала «Педиатрия». На протяжении длительного времени был ведущим таких популярных телепередач, как «Здоровье детей» и «Мамина школа». Николай Алексеевич был избран академиком Международной академии наук высшей школы, почетным членом Богемско-Словацкой ассоциации им. Пуркинье, членом-корреспондентом Кубинского общества аллергологов, почетным профессором Российского университета дружбы народов, где он возглавлял Совет ветеранов войны и труда и где трудился до конца своих дней.

Союз педиатров России

Памяти профессора В.В. Мещерякова (10.11.1959–05.12.2023)



5 декабря 2023 г. на 65-м году жизни скончался Виталий Витальевич Мещеряков — известный российский ученый-педиатр, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней и заместитель директора медицинского института Сургутского государственного университета, заслуженный работник здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа — Югры.

В.В. Мещеряков родился в селе Пресновка Джамбулского района Алма-Атинской области Казахской ССР. Окончив в 1977 г. с золотой медалью среднюю школу, поступил на педиатрический факультет Омского медицинского института. В 1983 г. получил красный диплом детского врача и был принят на работу на кафедру госпитальной педиатрии в альма-матер, где прошел трудовой путь от клинического ординатора, аспиранта, ассистента до доцента.

В 1988 г. Виталий Витальевич защитил кандидатскую диссертацию «Функционально-резервные возможности сердца и их динамика под влиянием тренировок на велоэргометрах при миокардиодистрофии у детей школьного возраста», выполненную под руководством академика РАМН, профессора В.П. Бисяриной. В 1990-е гг. посвятил свою профессиональную деятельность изучению детской пульмонологии, пройдя стажировку по данной проблематике в Германии (1993) и Англии (1998). В 2003 г. в Томске защитил докторскую диссертацию на тему «Острые бронхолегочные заболевания у детей сельской местности: клинико-эпидемиологические особенности и эффективность этапного лечения». В те же годы был главным детским пульмонологом Минздрава Омской области.

В 2004 г. В.В. Мещеряков переехал в г. Сургут (Ханты-Мансийский автономный округ — Югра), где в течение трех лет работал заместителем главного врача по педиатрии Клинической городской больницы № 1, совмещая основную работу с должностью профессора кафедры педиатрии Сургутского государственного университета. В 2007–2009 гг. руководил Национальным научным центром материнства и детства Минздрава Республики

Казахстан в г. Астане. С 2009 г. перешел на постоянную работу в Сургутский университет — сначала в качестве профессора кафедры педиатрии, а в 2010 г. возглавил вновь образованную в вузе кафедру детских болезней, где трудился до конца своих дней. На протяжении многих лет являлся заместителем директора медицинского института СурГУ по научной работе.

Профессор Мещеряков — автор более 200 научных трудов, в том числе клинических рекомендаций «Круп у детей. Острый обструктивный ларингит» и «Внебольничная пневмония у детей». Подготовил 8 кандидатов медицинских наук. В Сургутском университете активно занимался научно-педагогической деятельностью, в первую очередь направленной на решение региональных практических задач в области здравоохранения округа, подготовку высококвалифицированных кадров для медицинских организаций педиатрического профиля. По его инициативе были реализованы такие практически значимые научные программы, как «Оптимизация медицинской помощи детям и подросткам на территории Ханты-Мансийского автономного округа — Югры на основе разработки и внедрения регионально ориентированных инновационных медико-организационных технологий», «Оптимизация диагностики и лечения заболеваний органов дыхания у детей на основе разработки инновационных лечебно-диагностических технологий», «Генетические аспекты предрасположенности и персонализированной медицины наследственных и возраст-ассоциированных заболеваний у человека на Севере».

Виталий Витальевич Мещеряков успешно совмещал плодотворную научно-педагогическую работу с общественной деятельностью. Он являлся заместителем председателя диссертационного совета при СурГУ, членом экспертной группы Педиатрического респираторного общества по формированию национальной программы «Бронхиальная астма у детей», членом редколлегии журналов «Вестник СурГУ. Медицина» и «Вестник Сургутского государственного университета», председателем регионального отделения общественной организации «Академия педиатрии», членом Союза педиатров России, Российского респираторного общества и Педиатрического респираторного общества.

Память о Виталии Витальевиче Мещерякове российские педиатры сохраняют на долгие годы.

Союз педиатров России