



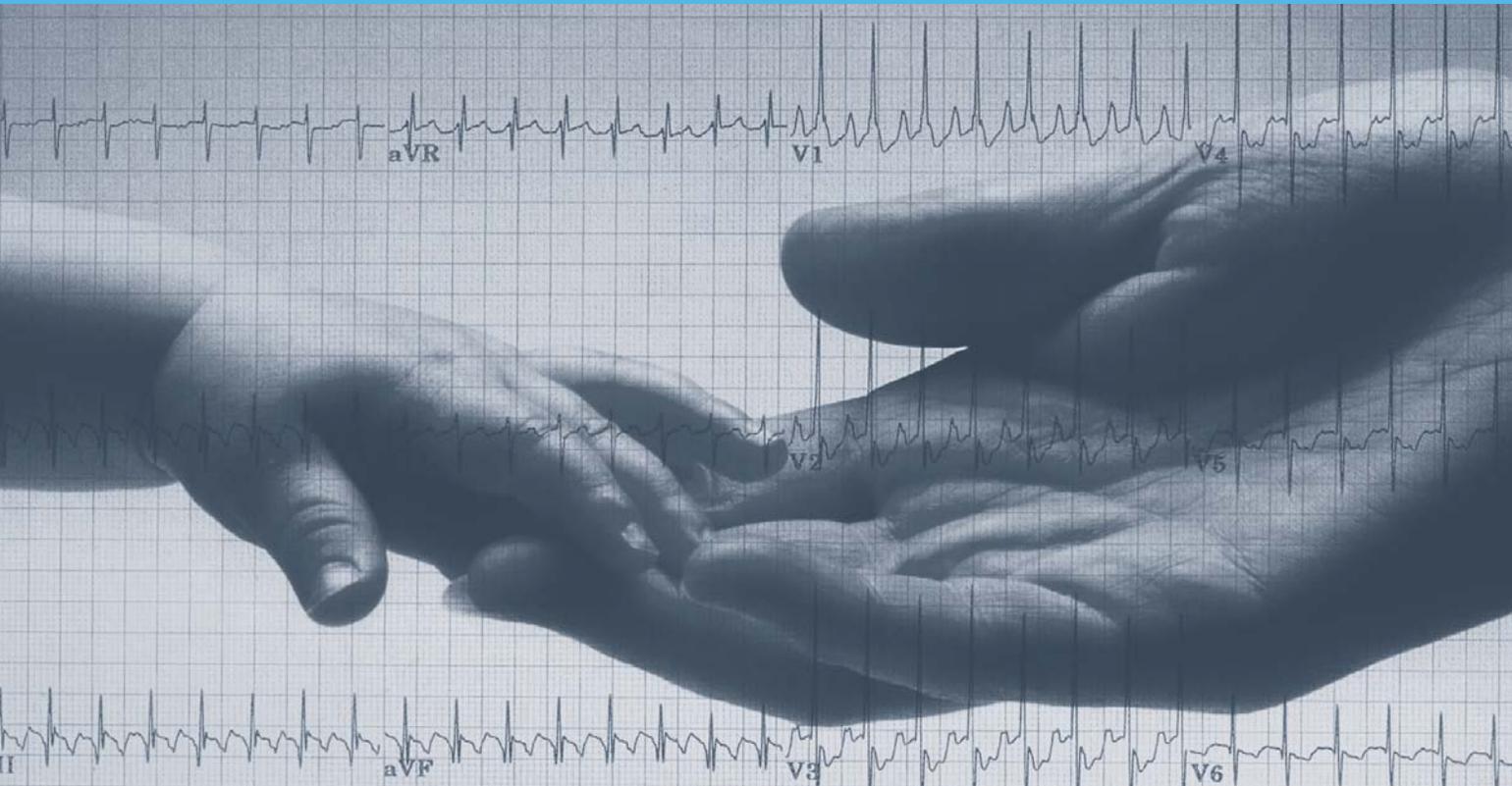
ISSN 1682-5527 (Print)  
ISSN 1682-5535 (Online)

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

# Вопросы современной педиатрии

*CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)*

2024 / том 23 / № 1



Online версия журнала  
[www.vsp.spr-journal.ru](http://www.vsp.spr-journal.ru)

# ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



## 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.spr-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

Трухтанова 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.

Байбарина Е.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Байко С.В. (Минск, Республика Беларусь), 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.

Джамбекова Г.С. (Ташкент, Республика Узбекистан), д.м.н., проф.

Ералиева Л.Т. (Алматы, Республика Казахстан), 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.

Каркашадзе Г.А. (Москва), к.м.н.

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

Левина Ю.Г. (Москва), к.м.н.

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

Петтозлло-Мантовани М. (Фоджиа, 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

Солдатова Г.У. (Москва), д.п.н., проф.

Сурков А.Н. (Москва), д.м.н.

Талалаев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Устинова Н.В. (Москва), д.м.н.

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

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

Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.

Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

### Издатель

Издательство «Педиатр»  
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 СМИ 15 декабря 2005 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-22768). Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является неза-

конным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. Отпечатано в ООО «Объединенный полиграфический комплекс» 115114, Москва, Дербеневская наб., д. 7 с. 2, тел.: +7 (499) 130-60-19, www.opk.bz. Знаком информационной продукции не маркируется. Дата выхода в свет 29.02.2024. Тираж 7000 экземпляров. Подписной индекс в каталоге «Почта России» — П4843. Свободная цена.



# ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2024 / ТОМ 23 / № 1

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 6 О.Я. Смирнова, Н.Д. Вашакмадзе, М.С. Карасева, Н.В. Журкова, А.Ю. Рачкова,  
Л.С. Намазова-Баранова  
**СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНИ ФАБРИ  
В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ**

### СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

- 13 О.Г. Малыгина, А.А. Усынина, А.А. Макарова  
**СВЯЗЬ МЕЖДУ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТОЙ МЛАДЕНЦЕВ И ИХ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИМ  
РАЗВИТИЕМ: СИСТЕМАТИЧЕСКОЕ ОБЗОРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИТЕРАТУРЫ  
ПО МЕТОДОЛОГИИ SCOPING REVIEW**

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- 21 В.П. Гаврилюк, Д.А. Северинов, Ю.А. Зубкова  
**КРАТКОСРОЧНЫЕ ИСХОДЫ СИМУЛЬТАННОЙ ГЕРНИОПЛАСТИКИ ПАХОВЫХ ГРЫЖ  
ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ АППЕНДЭКТОМИИ У ДЕТЕЙ: КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 28 Н.Р. Пименова, Е.И. Каширская, Д.Ф. Сергиенко, Д.А. Молев, О.А. Тюрина, А.В. Алексеева, С.В. Чукарев  
**МЕКОНИЕВЫЙ ПЕРИТОНИТ У НОВОРОЖДЕННОГО С МУКОВИСЦИДОЗОМ И ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ  
РЕЗУЛЬТАТОМ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА НА ИММУНОРЕАКТИВНЫЙ ТРИПСИН:  
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

### МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

- 34 Ю.М. Гомон, А.С. Колбин  
**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПЕРЕДОВОЙ ТЕРАПИИ: ПЕРСПЕКТИВЫ ВНЕДРЕНИЯ  
В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ В ПЕДИАТРИИ**

### ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

- 48 **АЛЕКСАНДР ИЛЬИЧ КЛИОРИН — К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ**

### ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

- 49 **ПАМЯТИ ВЛАДИМИРА ВИКТОРОВИЧА ДЛИНА**

# 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.

Baibarina E.N. (Moscow), PhD, prof.

Baiko S.V. (Minsk, Republic of Belarus), 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.

Dzhambekova G.S. (Tashkent, Republic of Uzbekistan), PhD, prof.

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

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

Karkashadze G.A. (Moscow), PhD

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.

Levina Y.G. (Moscow), PhD

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

Soldatova G.Ur. (Moscow), PhD, prof.

Surkov A.N. (Moscow), PhD

Talalae 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

Yeraliyeva L.T. (Almaty, Republic of Kazakhstan), PhD, prof.

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 29/02/2024.

Edition 7000 copies

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



# CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2024 / V. 23 / N° 1

## CONTENT

### REVIEW

- 6 Olga Ya. Smirnova, Nato D. Vashakmadze, Maria S. Karaseva, Natalia V. Zhurkova, Anna Yu. Rachkova, Leyla S. Namazova-Baranova

#### MODERN APPROACH TO FABRY DISEASE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT IN CHILDREN

### SYSTEMATIC REVIEW

- 13 Olga G. Malygina, Anna A. Usynina, Anna A. Makarova

#### ASSOCIATION BETWEEN INTESTINAL MICROBIOTA IN INFANTS AND THEIR NEURODEVELOPMENT: SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW ON SCOPING REVIEW METHODOLOGY

### ORIGINAL ARTICLE

- 21 Vasily P. Gavriluk, Dmitry A. Severinov, Yulia A. Zubkova

#### SHORT-TERM OUTCOMES OF SIMULTANEOUS INGUINAL HERNIA REPAIR AT LAPAROSCOPIC APPENDECTOMY IN CHILDREN: COHORT STUDY

### CLINICAL OBSERVATION

- 28 Naila R. Pimenova, Elena I. Kashirskaya, Diana F. Sergienko, Dmitry A. Molev, Olga A. Tyurina, Anastasia V. Alekseeva, Sergey V. Chukarev

#### MECONIUM PERITONITIS IN THE NEWBORN WITH CYSTIC FIBROSIS AND NEGATIVE NEONATAL SCREENING FOR IMMUNOREACTIVE TRYPSINOGEN: CLINICAL CASE

### EXPERT OPINION

- 34 Yulia M. Gomon, Alexey S. Kolbin

#### ADVANCED-THERAPY MEDICINAL PRODUCTS: CHALLENGES FOR IMPLEMENTATION IN PEDIATRIC CLINICAL PRACTICE

### MEMORABLE DATES

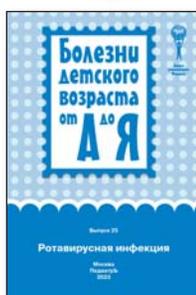
- 48 ALEXANDER ILYICH KLIORIN — ON THE 100TH ANNIVERSARY OF HIS BIRTH

### IN MEMORY OF

- 49 IN MEMORY OF VLADIMIR VIKTOROVICH DLIN



**Уважаемые читатели!**  
**Предлагаем вашему**  
**вниманию новинки издательства «ПедиатрЪ»**



**РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ. БОЛЕЗНИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА ОТ А ДО Я**

**Авторы:** Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А. и др., 2023

В обновленном издании руководства для врачей, посвященном ротавирусной инфекции, представлены актуальные данные по ее распространенности, этиологии, патогенезу, клинической картине, диагностике, лечению. Подробно освещена информация по профилактике, детально изложены характеристика современных ротавирусных вакцин с оценкой их эффективности и безопасности, показания и противопоказания, а также схемы проведения вакцинации.



**ПРОКСИМАЛЬНАЯ СПИНАЛЬНАЯ МЫШЕЧНАЯ АТРОФИЯ 5Q.  
БОЛЕЗНИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА ОТ А ДО Я**

**Авторы:** Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Вашакмадзе Н.Д. и др., 2023

В руководстве представлены особенности клинической картины и основные принципы диагностики, лечения, реабилитации редкого наследственного нервно-мышечного заболевания — проксимальной спинальной мышечной атрофии 5q. Руководство основано на современных зарубежных и российских клинических рекомендациях и полностью отражает современные подходы к тактике ведения пациентов с данным заболеванием. Особенно актуальной информация об этой болезни стала после включения спинальной мышечной атрофии 5q в программу неонатального скрининга. Книга предназначена для педиатров, неврологов, ортопедов, генетиков, пульмонологов, гастроэнтерологов, а также ординаторов, обучающихся по специальностям «педиатрия», «неврология».



**ПЕДИАТР & ОТОСКОП. ОСТРЫЙ СРЕДНИЙ ОТИТ.  
МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПЕДИАТРОВ**

**Авторы:** Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Зеленкова И.В. и др., 2023

Уважаемые педиатры, желающие освоить навыки отоскопии. Ваше дело правое! Осмотр уха дает возможность поставить диагноз «у постели больного» и принять правильное решение, минуя излишние походы и поездки родителей с лихорадящим ребенком к оториноларингологу. Не слушайте тех, кто утверждает, что отоскопия — привилегия ЛОР-врача. Вы — да, именно вы — тоже сможете научиться! Данное издание предлагается педиатрам и врачам общей практики в качестве пособия для проведения отоскопии. Авторы постарались помочь разобраться в современных приборах, отмечая их плюсы и минусы, а также подобрали наиболее часто встречающиеся в амбулаторной практике случаи с соответствующей отоскопической картиной.

По вопросам приобретения обращайтесь в издательство «ПедиатрЪ»

**E-mail:** sales@spr-journal.ru, **Тел.:** +7 (499) 132-02-07

О.Я. Смирнова<sup>1</sup>, Н.Д. Вашакмадзе<sup>1, 2</sup>, М.С. Карасева<sup>1, 3</sup>, Н.В. Журкова<sup>1</sup>, А.Ю. Рачкова<sup>1</sup>,  
Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2</sup>

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

<sup>2</sup> РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ГБУЗ «НПЦ ДП ДЗМ», Москва, Российская Федерация

## Современный подход к диагностике и лечению болезни Фабри в детском возрасте

### Контактная информация:

Смирнова Ольга Яковлевна, старший научный сотрудник отдела стандартизации и изучения основ доказательной медицины 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: soi78@yandex.ru

Статья поступила: 16.12.2023, принята к печати: 16.02.2024

Болезнь Фабри (БФ), или болезнь Андерсена – Фабри, — это редкое наследственное лизосомное заболевание (болезнь накопления сфинголипидов), характеризующееся прогрессирующим мультисистемным поражением. Типичными для детского возраста симптомами являются нейропатическая боль / акропарестезии, ангиокератомы, гипо- либо анhidроз, вихревидная кератопатия. В диагностике заболевания важную роль играют биохимические, молекулярно-генетические методы исследования, а также семейный скрининг. Специфическое патогенетическое лечение БФ заключается в ферментной заместительной терапии (ФЗТ) рекомбинантными препаратами лизосомного фермента  $\alpha$ -галактозидазы А. Инициация ФЗТ до формирования тяжелого поражения органов и систем способствует ее более высокой эффективности. В статье обсуждаются различные аспекты патогенеза, особенности клинической картины в детском возрасте, современные методы диагностики и лечения БФ на основании литературных данных.

**Ключевые слова:** болезнь Фабри, ген GLA,  $\alpha$ -галактозидаза А, lyso-Gb3, детский возраст, нейропатическая боль, акропарестезии, ангиокератомы, гипогидроз, вихревидная кератопатия, агалсидаза-альфа, агалсидаза-бета

**Для цитирования:** Смирнова О.Я., Вашакмадзе Н.Д., Карасева М.С., Журкова Н.В., Рачкова А.Ю., Намазова-Баранова Л.С. Современный подход к диагностике и лечению болезни Фабри в детском возрасте. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(1):6–12. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i1.2652>

### ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Фабри (БФ; МКБ-10 E75.2) — орфанное заболевание с X-сцепленным типом наследования, причиной которого является патогенный вариант гена GLA (локализован в хромосомной области Xq22.1), вследствие чего

снижается активность либо стабильность лизосомного фермента  $\alpha$ -галактозидазы А, что приводит к накоплению токсических метаболитов (гликосфинголипидов) в лизосомах эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов, эпителиальных клеток почек, кардиомиоцитов, клеток

Olga Ya. Smirnova<sup>1</sup>, Nato D. Vashakmadze<sup>1, 2</sup>, Maria S. Karaseva<sup>1, 3</sup>, Natalia V. Zhurkova<sup>1</sup>, Anna Yu. Rachkova<sup>1</sup>,  
Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2</sup>

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

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Research and clinical Centre of Pediatric Psychoneurology Moscow Healthcare Department, Russian Federation

## Modern Approach to Fabry Disease Diagnosis and Management in Children

Fabry disease (FD), or Andersen-Fabry disease, is a rare hereditary lysosomal disease (sphingolipids storage disease) characterized by progressive multisystem involvement. The major symptoms among children are neuropathic pain / acroparesthesia, angiokeratomas, hypo- or anhidrosis, vortex keratopathy. Biochemical tests, molecular genetic testing, and family screening play crucial role in the diagnosis of the disease. Specific pathogenetic treatment of FD includes enzyme replacement therapy (ERT) with recombinant medications of the lysosomal enzyme  $\alpha$ -galactosidase A. ERT initiation before the development of severe organs and systems' damage contributes to its higher efficacy. This article covers various aspects of pathogenesis, clinical picture features in childhood, modern methods of diagnosis and management of FD according to literature data.

**Keywords:** Fabry disease, GLA gene,  $\alpha$ -galactosidase A, lyso-Gb3, childhood, neuropathic pain, acroparesthesia, angiokeratoma, hypohidrosis, vortex keratopathy, agalsidase alpha, agalsidase beta

**For citation:** Smirnova Olga Ya., Vashakmadze Nato D., Karaseva Maria S., Zhurkova Natalia V., Rachkova Anna Yu., Namazova-Baranova Leyla S. Modern Approach to Fabry Disease Diagnosis and Management in Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(1):6–12. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i1.2652>

нервной ткани и др. [1]. Такое накопление морфологически выявляется как изменение структуры лизосом («тельца зебры») при электронной микроскопии. Метаболит, который рассматривают как биомаркер при БФ, — глобтриаозилсфингозин (lyso-Gb3) — является высокочувствительным и специфичным, его концентрация в сухих пятнах крови коррелирует с эффективностью ферментной заместительной терапии (ФЗТ) и косвенно отражает тяжесть течения заболевания [2].

Принимая во внимание скрининговые исследования, проведенные среди новорожденных в Италии, Австрии, Тайване и США, следует отметить, что частота патогенных вариантов гена *GLA* у мальчиков колеблется от 1 на 1500 до 1 на 3000. Этот факт позволяет предположить, что распространенность БФ гораздо выше, чем полагали ранее, в том числе за счет труднодиагностируемых неклассических вариантов течения [3]. Учитывая низкую выявляемость БФ в детском возрасте на основе клинических проявлений ввиду их неспецифичности, одной из стратегий диагностики данного заболевания является семейный скрининг [4]. При отборе родственников проба для проведения им скринингового исследования важно помнить отличительные признаки X-сцепленного типа наследования заболевания. В частности, при БФ от больного мужчины сыновья патогенный вариант гена *GLA* не унаследуют, дочери же патогенный вариант гена *GLA* унаследуют. От женщины унаследовать патогенный вариант гена *GLA* могут и сыновья, и дочери [3].

Скрининг на БФ предполагает определение активности  $\alpha$ -галактозидазы А, при ее снижении следующим этапом диагностики является молекулярно-генетическое исследование (анализ гена *GLA*). Однако у лиц женского пола активность данного фермента нередко не имеет отклонений от нормы, что диктует необходимость использования более чувствительного биомаркера, каковым считается lyso-Gb3, уровень которого определяют в пятнах высушенной крови [5–7].

Скрининговые исследования, проведенные в группах риска в России, США, Германии, Аргентине, Китае, свидетельствуют о не превышающей 1% частоте встречаемости БФ [8–10], семейный же скрининг, предполагающий обследование членов семьи пробанда с БФ, показал свою большую эффективность [11–13]. По разным данным, в ходе семейного скрининга на каждого пробанда с БФ выявляется от 2 до 5 родственников, имеющих такой же патогенный вариант гена *GLA*, что зависит от величины каждой конкретной семьи и ряда других факторов [4, 14]. Таким образом, семейный скрининг, заключающийся в обследовании родственников пациента, страдающего БФ, особенно актуален среди детского населения, так как позволяет диагностировать заболевание на раннем этапе, когда ФЗТ максимально эффективна.

В последние годы речь идет о более сложных патогенетических механизмах БФ [15], заключающихся в активации апоптотической гибели клетки [16], каскаде аутоиммунных и провоспалительных реакций, повышенной продукции активных форм кислорода, адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов [17–19]. Описанные патогенетические механизмы, будучи вторичными, могут являться точкой приложения для разработки новых лекарственных препаратов.

При БФ поражаются потовые железы, кожа, периферическая и центральная нервная системы, сердечно-сосудистая система, почки, желудочно-кишечный тракт, зрительный и слуховой анализаторы и др. Заболевание носит прогрессирующий мультисистемный характер, сопровождается повреждением стенок эндотелия (эндотелиальной дисфункцией и протромботическим состоянием), снижением качества и продолжительности жизни [15]. Учитывая X-сцепленный тип наследования БФ, у лиц мужского пола патогенный вариант гена *GLA* находится в гемизиготном состоянии, а у лиц женского пола — в гетерозиготном состоянии. В связи с этим в детском или подростковом возрасте у мальчиков чаще манифестируют и более выражены клинические проявления БФ [4], однако у девочек, имеющих нормальную копию гена *GLA* на второй X-хромосоме, клиническая картина заболевания также может развиваться, что, вероятно, связано с феноменом инактивации «здоровой» X-хромосомы [20]. Жалобы на симптомы, свидетельствующие о поражении желудочно-кишечного тракта, предъявляют 18% детей с БФ, при этом медиана возраста мальчиков равна 5 годам, девочек — 9,5 годам. Нейропатическая боль при БФ беспокоит 41% девочек и 59% мальчиков, медиана возраста равна 9 и 7 годам соответственно [2, 21]. В кровнородственных браках не исключена ситуация, когда девочка может иметь патогенный вариант гена *GLA* в гомозиготном состоянии, унаследовав его и от отца, и от матери. Специфическое патогенетическое лечение БФ заключается в ФЗТ. Она проводится рекомбинантными препаратами лизосомного фермента  $\alpha$ -галактозидазы А (агалсидазы-альфа и агалсидазы-бета) и требует пожизненного применения. ФЗТ влияет на продолжительность и качество жизни пациентов, уменьшая нейропатическую боль, замедляя прогрессирование поражения жизненно важных органов и систем. Однако ее эффективность зависит от многих факторов, в связи с чем в настоящее время активно разрабатываются новые методы лечения данного заболевания, в том числе генная и субстратредуцирующая терапия, системная мРНК-терапия и терапия стволовыми клетками с технологией редактирования генома [22]. В странах Европы и США уже используется фармакологический шаперон для приема внутрь — мигаластат. Он показан пациентам с определенными патогенными вариантами гена *GLA* и отличается способностью повышать остаточную активность фермента  $\alpha$ -галактозидазы А [23]. Важное значение в терапии БФ имеют дополнительная симптоматическая медикаментозная и немедикаментозная терапия, психологическая поддержка и образ жизни пациента.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Учитывая различия в клинической картине и течении заболевания, выделяют две формы БФ [1, 15]:

- классическая форма с дебютом в любом возрасте, чаще детском, и мультисистемным поражением;
- неклассическая форма с поздним началом и изолированным поражением той или иной системы внутренних органов.

Разнообразие клинической картины зависит прежде всего от пола, возраста дебюта заболевания и может отличаться даже у членов одной семьи.

Манифестация заболевания в детском или подростковом возрасте характеризуется классическим вариантом БФ и присуща прежде всего лицам мужского пола. К ранним проявлениям заболевания, дебютирующим, как правило, в возрасте до 16 лет, относятся нейропатическая боль, акропарестезии в конечностях, аллодиния, гиперпатия, болевые кризы (до 90% в детском возрасте), ангиокератомы, гипо- и ангидроз, непереносимость жары, желудочно-кишечные нарушения (абдоминальная боль, тошнота, вздутие, диарея), повышенная утомляемость, сонливость, низкий эмоциональный фон, поражение зрительного анализатора (вихревидная кератопатия), шум в ушах, снижение слуха, микроальбуминурия [3, 15].

С течением времени отмечается прогрессирование заболевания, в том числе появляются лихорадка, протеинурия, распространение ангиокератом, начинает страдать функция почек, что постепенно приводит к хронической почечной недостаточности. На электрокардиограмме наблюдаются укорочение интервала PR, нарушения проводимости, аритмии, развиваются гипертрофия левого желудочка, фиброз миокарда, сердечная недостаточность. Также характерны инсульт или транзиторные ишемические атаки, нередко — лимфедема, глухота, депрессия, тревожное расстройство [15].

При внимательной оценке фенотипа пациентов, особенно мужчин, с БФ можно отметить схожие черты лица с пациентами, страдающими акромегалией, а именно выступающие супраорбитальные дуги и лобные бугры, прогению и пухлые губы [2, 15].

Нейропатическая боль — одно из наиболее ранних и частых проявлений БФ. Патогенез ее возникновения не изучен до конца, однако выделяют два варианта: периферическую, возникающую из-за повреждения тонких нервных волокон вследствие накопления токсичных метаболитов, и центральную, возникающую вследствие кальцификации таламуса [2, 24]. В дебюте заболевания чаще предъявляются жалобы на эпизоды мучительной, жгучей боли в кончиках пальцев кистей и стоп, ладонях и подошвах, которые носят симметричный характер. Также боль описывают как пронзающую, стреляющую, по типу удара электрическим током, леденящую. Типичны акропарестезии — неприятные ощущения, подобные ползанию мурашек, покалыванию иголкой, гиперпатии — избыточные субъективные реакции на воздействие различных факторов, среди них выделяют аллодинии — болевые ощущения в ответ на неболевой стимул (прикосновение перышком, кисточкой) за счет снижения болевого порога, гипералгезии — избыточно выраженные болевые ощущения в ответ на болевой стимул [15, 24]. Иногда боль становится еще более мучительной, пульсирующей, приобретает характер «болевого криза», продолжающегося до нескольких недель, который практически не купируется лекарственными препаратами. Не исключается и другая локализация боли: область крупных и мелких суставов, верхние и нижние конечности на всем протяжении, спазмы в области живота, сопровождающиеся различными желудочно-кишечными проявлениями [24]. Изнуряющий болевой синдром у детей до 3-летнего возраста приводит к психомоторному возбуждению, истерикам. Облегчение ребенок чувствует, укладываясь на холодный пол, окунаясь в прохладную воду.

У детей более старшего возраста длительный болевой синдром часто приводит к астенизации, тревожным расстройствам и депрессивным состояниям, что еще больше дезадаптирует пациентов. Провоцирующими факторами являются повышение температуры окружающей среды (предпочитают находиться в тени, вблизи прохладной воды), физические нагрузки и стресс, однако возможно и спонтанное возникновение болевого синдрома [15, 24]. В период полового созревания нейропатическая боль иногда уменьшается или полностью проходит, вместе с тем известны случаи усиления боли и возникновения туннельных синдромов. Нередко формируется лимфедема, с течением времени приводящая к трофическим изменениям нижних конечностей [24]. При сборе жалоб и анамнеза важно выяснить локализацию, интенсивность, характер, симметричность, продолжительность боли, влияние ее на повседневную активность и качество жизни, а также возможные провоцирующие факторы. Зарубежными и отечественными авторами созданы специальные скрининговые опросники, состоящие из 7–15 вопросов, учитывающие вышеперечисленные характеристики боли, сопутствующие симптомы, наличие родственников с аналогичными жалобами, степень эффективности анальгетиков [24]. Часто болевому синдрому сопутствуют эпизоды необъяснимой лихорадки, сопровождающейся воспалительными изменениями в крови (повышение скорости оседания эритроцитов, уровня С-реактивного белка), что подтверждает патогенетическую значимость аутовоспаления при БФ [2].

Ангиокератомы представляют собой доброкачественные образования на коже в виде единичных или скопления множественных мелких темно-красных, иногда коричневых или почти черных узелков. Они безболезненны, состоят из расширенных субэпидермальных капилляров с элементами гиперкератоза. Локализуются ангиокератомы, как правило, на коже передней брюшной стенки, чаще в пупочной или околопупочной области, в паховой области и области промежности, на ягодицах, нижних и верхних конечностях, в частности на бедрах и ладонной поверхности кистей соответственно, реже — на ушах, губах и слизистой оболочке полости рта, конъюнктиве. С течением времени ангиокератомы из плоских трансформируются в возвышающиеся над уровнем кожи [2, 15].

Сухость кожных покровов, сниженное потоотделение (гипогидроз) или отсутствие потоотделения (ангидроз), снижение продукции слезной жидкости и слюны являются характерным клиническим проявлением БФ, в том числе в раннем детском возрасте. Это обуславливает непереносимость жары, вплоть до обморочных состояний, предпочтение находиться в тени, нежели загорать на солнце [2, 15].

Вихревидная кератопатия представляет собой «мутовчатое» помутнение роговицы в виде изогнутых линий коричнево-золотистого цвета, не сопровождается нарушением зрения и является специфическим ранним (выявляется в возрасте 4–5 лет) клиническим проявлением БФ [15, 25, 26]. С возрастом формируется «катаракта Фабри», представляющая собой помутнение хрусталика в виде задней субкапсулярной радиальной катаракты, и двусторонняя передняя субкапсулярная и капсулярная катаракта [27].

Шум (звон) в ушах, головокружение, снижение слуха (нейросенсорная тугоухость) в детском и подростковом возрасте, вплоть до глухоты у взрослых, также могут быть клиническими проявлениями данного заболевания [2, 15].

Неспецифическое поражение желудочно-кишечного тракта, напоминающее клинику болезни Крона, синдром раздраженного кишечника, также является одним из первых признаков БФ, характеризуется абдоминальными спазмами, вздутием, тошнотой, рвотой, неустойчивым стулом, снижением аппетита и дефицитом массы тела [2, 15].

В возрасте 3–5 лет возможен дебют поражения почек в виде эпизодической микроальбуминурии [28]. С возрастом она становится постоянной, появляется и постепенно нарастает протеинурия, снижается скорость клубочковой фильтрации, ухудшается функция почек, развивается терминальная хроническая почечная недостаточность [2, 4, 15].

В подростковом возрасте у мальчиков зачастую появляются первые признаки поражения сердца (укорочение интервала PR, нарушение проводимости, аритмии, гипертрофия миокарда левого желудочка), однако они неспецифичны, и диагностический поиск, как правило, затягивается [2, 15, 29].

К типичным, но редким у детей проявлениям БФ относятся ишемический инсульт и транзиторные ишемические атаки [2, 30, 31].

## ДИАГНОСТИКА

В детском возрасте заподозрить БФ крайне сложно ввиду неспецифичности симптомов.

Важное диагностическое значение имеет наличие ангиокератом, однако следует помнить, что нередко их расценивают как петехиальную сыпь. Это диктует необходимость проводить дифференциальную диагностику с патологией системы гемостаза, менингококковой инфекцией, а также с другими лизосомными заболеваниями (фукозидоз, сиалидоз, ганглиозидоз, болезнь Шиндлера), для которых характерно наличие ангиокератом [2, 15].

Так как болевой синдром, повышение температуры тела и воспалительные изменения крови являются клиническими проявлениями многих заболеваний, диагностический поиск зачастую начинается с ювенильного идиопатического артрита, ревматической лихорадки, системной красной волчанки, синдрома Рейно, диабетической полинейропатии, фибромиалгии и др., что задерживает установку правильного диагноза на 5–10 лет с момента первых клинических проявлений БФ [32]. Существует мнение, что БФ следует включать в алгоритм обследования пациентов с лихорадкой неясного генеза [33].

Наличие изолированной микроальбуминурии может трактоваться как интерстициальный нефрит или хронический гломерулонефрит, развитие которых также возможно при длительном приеме анальгетиков с целью купирования нейропатической боли. Нефропатия Фабри может быть установлена при биопсии почки с проведением световой и электронной микроскопии, что позволяет выявить типичные для БФ включения в подоцитах [4].

Подтверждающими методами диагностики БФ являются биохимические и молекулярно-генетические исследования. Биохимические исследования заключаются в определении активности лизосомного фермента  $\alpha$ -галактозидазы А и концентрации lyso-Gb3 в сухих пятнах крови методом tandemной масс-спектрометрии [15, 34, 35]. Следует помнить, что выраженное снижение или нулевая активность  $\alpha$ -галактозидазы А и значительное повышение концентрации lyso-Gb3 характерны для лиц мужского пола с классическим вариантом заболевания [15, 36]. Для лиц женского пола и пациентов с неклассическим вариантом БФ чаще характерны нормальная активность фермента  $\alpha$ -галактозидазы А и умеренное повышение концентрации lyso-Gb3 [15, 34, 35].

Молекулярно-генетическое исследование заключается в анализе гена *GLA* методом секвенирования по Сенгеру [1, 15]. Описано более 1100 различных патогенных вариантов гена *GLA*, большинство из которых являются уникальными для каждой семьи [15]. БФ является панэтническим заболеванием, для некоторых стран описаны частые патогенные варианты. Распространенность псевдодефицитного аллеля вызывает трудности в интерпретации биохимических и клинических данных [22]. Ряд нуклеотидных вариантов гена *GLA*, таких как *p.E66Q*, *p.D313Y*, *p.R118C*, распространены в определенных популяциях (например, в странах Восточной Азии) и, вероятно, являются доброкачественными полиморфизмами, учитывая, что опубликованные данные об их клинической значимости отсутствуют [36]. Большинство патогенных нуклеотидных замен в гене *GLA* могут быть выявлены секвенированием по Сенгеру, в исключительных случаях применяются высокопроизводительное секвенирование (NGS), мультиплексная лигазозависимая амплификация проб (MLPA) [15].

Следует помнить, что наличие патогенного варианта гена *GLA* является обязательным, но не единственным критерием диагноза БФ, так как клиническое значение некоторых из описанных в литературе вариантов остается дискуссионным.

Критерии **определенного диагноза** БФ [4, 37]:

- для лиц мужского пола — патогенный вариант гена *GLA*; снижение активности  $\alpha$ -галактозидазы А ( $\leq 5\%$ ); соблюдение одного из нижеперечисленных дополнительных условий;
- для лиц женского пола — патогенный вариант гена *GLA*; сниженная или нормальная активность  $\alpha$ -галактозидазы А; соблюдение одного из нижеперечисленных дополнительных условий.

Дополнительные условия:

- наличие как минимум одного типичного симптома БФ;
- повышенный уровень lyso-Gb3 (на уровне лиц мужского пола с определенным диагнозом БФ);
- наличие родственника с установленным диагнозом БФ и тем же патогенным вариантом гена *GLA*.

Пациенты мужского и женского пола с **неопределенным диагнозом** БФ — это лица с патогенными вариантами гена *GLA* и неспецифическими проявлениями, не укладывающимися в критерии определенного диагноза.

Подтверждение БФ осуществляется путем выполнения электронной микроскопии биоптата сердца или почки при исключении других факторов, вызывающих аналогичные изменения [4, 37].

## ЛЕЧЕНИЕ

Специфическое патогенетическое лечение БФ заключается в ФЗТ одним из двух препаратов — агалсидазой альфа, которая вводится внутривенно в дозе 0,2 мг/кг кратностью 1 раз в 2 нед, или агалсидазой бета, применяемой в дозе 1,0 мг/кг с той же кратностью и способом введения. Оба препарата применяются пожизненно [38–40]. Опубликованные систематические обзоры обобщили результаты клинических исследований, в том числе двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых, по эффективности обоих препаратов при БФ у лиц мужского и женского пола [41, 42]. Полученные данные свидетельствуют об эффективности ФЗТ в части замедления накопления гликофинголипидов в клетках, уменьшения нейропатической боли и желудочно-кишечных нарушений. Также ФЗТ предотвращает стремительное прогрессирование гипертрофии миокарда, снижение скорости клубочковой фильтрации, улучшает качество жизни и минимизирует риски неблагоприятных клинических исходов [43, 44]. Старт ФЗТ до формирования тяжелого поражения органов и систем способствует ее более высокой эффективности. К факторам, влияющим на эффективность ФЗТ, относят вариант течения БФ (классический/неклассический), пол пациента, возраст начала и длительность лечения [45, 46].

Однако ФЗТ имеет ряд нерешенных проблем, среди которых необходимость пожизненного внутривенного введения лекарственного препарата, его недостаточно эффективное биораспределение, образование специфических антител [45]. В странах Европы и США доступен для применения у пациентов с определенными патогенными вариантами гена *GLA* фармакологический шаперон (мигаластат) для приема внутрь, повышающий активность фермента  $\alpha$ -галактозидазы А [23]. Продолжаются клинические испытания ФЗТ следующего поколения. Разработка новых препаратов направлена на повышение клинической эффективности и удобства терапии. Клинические испытания проходят субстратредуцирующая терапия и генная терапия с использованием технологий *in vivo* и *ex vivo*. На уровне доклинических исследований находятся системная мРНК-терапия и терапия стволовыми клетками с редактированием генома [22].

Симптоматическое лечение заключается прежде всего в терапии хронического болевого синдрома и купировании острой боли [24]. Для лечения хронической нейропатической боли допустимо применение следующих лекарственных препаратов с учетом возможных ограничений и противопоказаний, в том числе возрастных: карбамазепин, габапентин, серотонин, прегабалин, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин, венлафаксин) [21, 22, 47].

Для купирования острой боли при БФ показаны следующие лекарственные препараты с учетом возможных ограничений и противопоказаний к применению, в том числе возрастных: лидокаин, трамадол, пластырь с кап-

саицином для местного применения. Применение наркотических анальгетиков (морфин) оправданно в крайних случаях [22]. Нестероидные противовоспалительные средства (ибупрофен, диклофенак) не оказывают желаемого эффекта [21, 47].

По показаниям и при отсутствии противопоказаний/ограничений назначаются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II, бета-блокаторы, диуретики, антикоагулянты, блокаторы H2-гистаминовых рецепторов или ингибиторы протонной помпы [15, 48, 49].

При нарушении слуха возможно применение кохлеарных имплантатов и слуховых аппаратов. Трудотерапия при БФ рассматривается в качестве средства, способного повысить независимость пациента [22].

Важное значение в терапии БФ имеет образ жизни пациента. Категорически запрещается курить [22]. Рекомендуется избегать воздействия провоцирующих факторов (жара, обезвоживание), соблюдать режим труда и отдыха, своевременно начинать лечение интеркуррентных заболеваний, сопровождающихся лихорадкой и др. Контролировать характер боли, ее интенсивность, продолжительность, частоту возникновения, провоцирующие факторы и эффективность анальгетиков лучше с помощью ведения пациентами дневника боли [24]. Также важна психологическая поддержка пациента и членов его семьи [15]. Не всегда удается добиться полного купирования болевого синдрома, однако уменьшение его интенсивности, продолжительности и частоты болевых кризов значимо влияет на качество жизни.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностически значимыми для БФ в детском и подростковом возрасте являются такие классические симптомы, как нейропатическая боль, ангиокератомы, гипопили ангидроз, вихревидная кератопатия, а также наличие случаев заболевания в семье, принимая во внимание возможные отличия в клинической картине у родственников. Для подтверждения диагноза БФ применяются биохимические и молекулярно-генетические методы исследования, а именно определение активности лизосомного фермента  $\alpha$ -галактозидазы А и концентрации lyso-Gb3 в сухих пятнах крови и молекулярно-генетическое исследование (анализ гена *GLA*). При подтверждении диагноза БФ, особенно лицам мужского пола, показана ранняя ФЗТ. Она способствует повышению качества жизни, снижает скорость прогрессирования поражения органов и систем и минимизирует риск неблагоприятных клинических исходов. В настоящее время разрабатываются новые методы лечения БФ, в том числе субстратредуцирующая и генная терапия, системная мРНК-терапия и терапия стволовыми клетками с редактированием генома. Симптоматическое лечение и динамическое наблюдение за пациентами с БФ должно осуществляться мультидисциплинарной командой специалистов.

## 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».

**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 INTERESTS**

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

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

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

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

**ORCID**

**О.Я. Смирнова**

<https://orcid.org/0000-0002-3720-8046>

**Н.Д. Вашакмадзе**

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

**М.С. Карасева**

<https://orcid.org/0000-0002-9883-0445>

**Н.В. Журкова**

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

**А.Ю. Рачкова**

<https://orcid.org/0000-0003-4832-7451>

**Л.С. Намазова-Баранова**

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

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

1. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5: 30. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-30>
2. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, et al. Characterization of Fabry Disease in 352 Pediatric Patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res.* 2008;64(5):550–555. doi: <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318183f132>
3. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017;91(2): 284–293. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.004>
4. Каровайкина Е.А., Моисеев А.С., Буланов Н.М. и др. Скрининг, диагностика и лечение болезни Фабри // *Клиническая фармакология и терапия.* — 2019. — Т. 28. — № 3. — С. 68–74. — doi: <https://doi.org/10.1010.32756/0869-5490-2019-3-68-74> [Karovaikina E, Moiseev A, Bulanov N, et al. Screening, diagnosis and treatment of Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2019;28(3):68–74. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2019-3-68-74>]
5. Ouyang Y, Chen B, Pan X, et al. Clinical significance of plasma globotriaosylsphingosine levels in Chinese patients with Fabry disease. *Exp Ther Med.* 2018;15(4):3733-42. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2018.5889>.
6. Nowak A, Mechtler TP, Desnick RJ, Kasper DC. Plasma LysoGb3: A useful biomarker for the diagnosis and treatment of Fabry disease heterozygotes. *Mol Genet Metab.* 2017;120(1-2):57–61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.10.006>
7. Maruyama H, Miyata K, Mikame M, et al. Effectiveness of plasma lyso-Gb3 as a biomarker for selecting high-risk patients with Fabry disease from multispecialty clinics for genetic analysis. *Genet Med.* 2019;21(1):44–52. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2018.31>
8. Maron MS, Xin W, Sims KB, et al. Identification of Fabry disease in a tertiary referral cohort of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Med.* 2018;131(2):200.e1–200.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.09.010>
9. Newman DB, Miranda WR, Matern D, et al. Cost efficacy of  $\alpha$ -galactosidase A enzyme screening for Fabry disease. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(1):84–88. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.08.009>
10. Wozniak MA, Kittner SJ, Tuhim S, et al. Frequency of unrecognized Fabry disease among young European-American and African-American men with first ischemic stroke. *Stroke.* 2010;41(1): 78–81. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.558320>

11. Rolfs A, Buttcher T, Zschesche M, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet.* 2005;366(9499):1794–1796. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67635-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67635-0)
12. Reisin RC, Mazziotti J, Cejas LL, et al. Prevalence of Fabry disease in young patients with stroke in Argentina. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27(3):575–582. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.045>
13. Song X, Xue S, Zhao J, Wu J. Screening for Fabry's disease in young patients with ischemic stroke in a Chinese population. *Int J Neurosci.* 2017;127(4):350–355. doi: <https://doi.org/10.3109/00207454.2016.1166107>
14. Laney DA, Fernh PM. Diagnosis of Fabry disease via analysis of family history. *J Genet Counsel.* 2008;17(1):79–83. doi: <https://doi.org/10.1007/s10897-007-9128-x>
15. *Болезнь Фабри: клинические рекомендации / Ассоциация медицинских генетиков; Союз педиатров России.* — 2019. — 53 с. [Bolezny' Fabri: Clinical guidelines. Association of Medical Genetics; Union of Pediatricians of Russia. 2019. 53 p. (In Russ).]
16. Moore DF, Goldin E, Gelderman MP, et al. Apoptotic abnormalities in differential gene expression in peripheral blood mononuclear cells from children with Fabry disease. *Acta Paediatr.* 2008;97(457): 48–52. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00654.x>
17. De Francesco PN, Mucci JM, Ceci R, et al. Fabry disease peripheral blood immune cells release inflammatory cytokines: role of globotriaosylceramide. *Mol Genet Metab.* 2013;109(1):93–99. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.02.003>
18. Fujinaga S, Murakami H, Kubota M, et al. Is there a pathogenic association between Fabry's disease and IgA nephropathy? *Clin Nephrol Case Stud.* 2013;1:14–17. doi: <https://doi.org/10.5414/CNCS107994>
19. Martinez P, Aggio M, Rozenfeld P. High incidence of autoantibodies in Fabry disease patients. *J Inher Metab Dis.* 2007;30(3): 365–369. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-007-0513-2>
20. Lyon MF. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature.* 1961;190:372–373. doi: <https://doi.org/10.1038/190372a0>
21. Фирсов К.В., Котов А.С. Неврологические проявления болезни Фабри у детей и подростков // *Русский журнал детской неврологии.* — 2017. — Т. 12. — № 3. — С. 51–57. — doi: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2017-12-3-51-57> [Kotov AS, Firsov KV. Neurological manifestations of Fabry disease in children and adolescents. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal*

- of *Child Neurology*. 2017;12(3):51–57. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2017-12-3-51-57>
22. Yoo HW. Fabry disease: current treatment and future perspective. *J Genet Med*. 2023;20(1):6–14. doi: <https://doi.org/10.5734/JGM.2023.20.16>
23. McCafferty EH, Scott LJ. Migalastat: a review in Fabry disease. *Drugs*. 2019;79(5):543–554. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01090-4>
24. Войтенков В.Б., Екушева Е.В. Болевой синдром при болезни Фабри: семиотика, диагностика и лечение // *PMЖ*. — 2019. — № 9. — С. 50–54. [Voitenkov VB, Ekusheva EV. Pain syndrome in Fabry disease: semiotics, diagnostics and treatment. *RMJ*. 2019;(9):50–54. (In Russ).]
25. Моисеев С.В., Исмаилова Д.С., Моисеев А.С. и др. Вихревидная кератопатия (cornea verticillata) при болезни Фабри // *Терапевтический архив*. — 2018. — Т. 90. — № 12. — С. 17–22. — doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2018.12.000003> [Moiseev SV, Ismailova DS, Moiseev AS, et al. Cornea verticillata in Fabry disease. *Therapeutic Archive*. 2018;90(12):17–22. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2018.12.000003>]
26. Gambini G, Scartozzi L, Giannuzzi F, et al. Ophthalmic anifestations in Fabry Disease: Updated Review. *J Pers Med*. 2023;13(6):904. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm13060904>
27. Cordeiro CA, Oréfice F, Lasmar EP, et al. Cornea verticillata — a clinical marker of Fabry disease: case report. *Arq Bras Oftalmol*. 2007;70(4):701–705. doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-27492007000400024>
28. Tondel C, Bostad L, Hirth A, Svarstad E. Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(5):767–776. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.12.032>
29. Моисеев С.В., Мершина Е.А., Синицын В.Е. и др. Магнитно-резонансная томография в диагностике поражения сердца при болезни Фабри // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2017. — Т. 26. — № 3. — С. 13–20. [Moiseev SV, Mershina EA, Sinitsyn VE, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in patients with Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2017;26(3):13–20. (In Russ).]
30. Cortes-Saladelafront E, Fernandez-Martin J, Ortolano S. Fabry Disease and Central Nervous System Involvement: From Big to Small, from Brain to Synapse. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5246. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24065246>
31. Моисеев А.С., Тао Е.А., Буланов Н.М. и др. Поражение центральной нервной системы при болезни Фабри // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2022. — Т. 31. — № 1. — С. 32–38. — doi: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-1-32-38> [Moiseev AS, Tao EA, Bulanov NM, et al. Central nervous system involvement in Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2022;31(1):32–38. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-1-32-38>]
32. Моисеев С.В., Новиков П.И., Буланов Н.М. и др. Болезнь Фабри в практике ревматолога // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2018. — Т. 27. — № 1. — С. 39–45. [Moiseev SV, Novikov PI, Bulanov NM, et al. Fabry disease in rheumatology practice. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2018;27(1):39–45 (In Russ).]
33. Manna R, Cauda R, Feriozzi S, et al. Recommendations for the inclusion of Fabry disease as a rare febrile condition in existing algorithms for fever of unknown origin. *Intern Emerg Med*. 2017;12(7):1059–1067. doi: <https://doi.org/10.1007/s11739-017-1704-y>
34. Sakuraba H, Togawa T, Tsukimura T, et al. Plasma lyso-Gb3: a biomarker for monitoring Fabry patients during enzyme replacement therapy. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22(4):843–849. doi: <https://doi.org/10.1007/s10157-017-1525-3>
35. Polo G, Burlina A, Ranieri E, et al. Plasma and dried blood spot lysosphingolipids for the diagnosis of different sphingolipidoses: a comparative study. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(12):1863–1874. doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-1301>
36. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab*. 2018;123(4):416–427. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.02.014>
37. Biegstraaten M, Arngnrmsson R, Barbey F, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:36. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0253-6>
38. Инструкция по медицинскому применению препарата Реплагал. № ЛСП-00551/09. [Instructions for medical use of the drug Replagal. No. ЛСП-00551/09. (In Russ).]
39. Инструкция по медицинскому применению препарата Фабразим. № ЛСП-003334/09. [Instructions for medical use of the drug Fabrazyme. No. ЛСП-003334/09 (In Russ).]
40. Hwang S, Lee BH, Kim WS, et al. A phase II, multicenter, open-label trial to evaluate the safety and efficacy of ISU303 (Agalsidase beta) in patients with Fabry disease. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(37):e30345. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000030345>
41. Germain DP, Elliott PM, Falissard B, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab Rep*. 2019;19:100454. doi: <https://doi.org/10.2174/1381612826666200317142412>
42. Germain DP, Arad M, Burlina A, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease — A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab*. 2019;126(3):224–235. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.09.007>
43. Hopkin RJ, Cabrera G, Charrow J, et al. Risk factors for severe clinical events in male and female patients with Fabry disease treated with agalsidase beta enzyme replacement therapy: data from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab*. 2016;119(1-2):151–159. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.06.007>
44. Riccio E, Pisani A. New insights in efficacy of different enzyme replacement therapy dosages in Fabry disease: switch studies data following agalsidase beta shortage. *Clin Genet*. 2023;103(3):371–376. doi: <https://doi.org/10.1111/cge.14266>
45. Lenders M, Brand E. Fabry disease: the current treatment landscape. *Drugs*. 2021;81(6):635–645. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01486-1>
46. Germain DP, Altarescu G, Barriales-Villa R, et al. An expert consensus on practical clinical recommendations and guidance for patients with classic Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2022;137(1-2):49–61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.07.010>
47. Politei JM, Bouhassira D, Germain DP, et al. Pain in Fabry disease: practical recommendations for diagnosis and treatment. *CNS Neurosci Ther*. 2016;22(7):568–576. doi: <https://doi.org/10.1111/cns.12542>
48. Mehta A, West ML. Therapeutic goals in the treatment of Fabry disease. *Genet Med*. 2010;12(11):713–720. doi: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181f6e676>
49. Laney DA, Bennett RL, Clarke V, et al. Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2013;22(5):555–564. doi: <https://doi.org/10.1007/s10897-013-9613-3>

О.Г. Малыгина, А.А. Усынина, А.А. Макарова

Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация

# Связь между кишечной микробиотой младенцев и их нервно-психическим развитием: систематическое обзорное исследование литературы по методологии scoping review<sup>1</sup>

## Контактная информация:

Усынина Анна Александровна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой неонатологии и перинатологии Северного государственного медицинского университета

Адрес: 163000, Архангельск, пр. Троицкий, 51, тел.: +7 (8182) 20-75-80, e-mail: perinat@mail.ru

Статья поступила: 02.09.2022, принята к печати: 16.02.2024

**Обоснование.** Долгосрочные эффекты микрофлоры толстой кишки или ее нарушений на здоровье человека остаются во многом неизученными. В частности, по-прежнему актуален вопрос связи кишечной микробиоты новорожденных и детей первых месяцев жизни с их нервно-психическим развитием в будущем. **Цель исследования** — провести систематическое обобщение результатов исследований связи микробиоты толстой кишки (ее видового состава в норме и при нарушениях) у новорожденных и детей первых месяцев жизни и их нервно-психического развития до достижения возраста 1 года. **Методы.** Поиск публикаций выполнен в базах данных Medline, Web of Science (WoS), Научная электронная библиотека (eLIBRARY.RU) и КиберЛенинка. Период публикации работ — с января 2001 по май 2022 г. (по декабрь 2021 г. в WoS). В обзор включали исследования, в которых изучали связь микробиоты толстой кишки новорожденных и детей первых месяцев жизни с их нервно-психическим развитием в возрасте до 1 года, наличием патологии нервной системы, нарушениями поведения и/или эмоциональной сферы. Язык публикации: русский, английский. **Результаты.** В обзор включены сведения из 9 исследований. Обобщены данные о связи микробиоты кишечника (ее состава и/или количества микроорганизмов) с нервно-психическим развитием в раннем возрасте. **Закключение.** Микробиота толстой кишки младенцев расценивается как новый неинвазивный биомаркер их нервно-психического развития. Различия в дизайне опубликованных оригинальных исследований, включенных в систематическое обзорное исследование литературы, не позволяют оценить значение отдельных компонентов микробиоты для нервно-психического развития ребенка.

**Ключевые слова:** кишечная микробиота, микробиота толстой кишки, младенец, неврологическое развитие, новорожденный, scoping review

**Для цитирования:** Малыгина О.Г., Усынина А.А., Макарова А.А. Связь между кишечной микробиотой младенцев и их нервно-психическим развитием: систематическое обзорное исследование литературы по методологии scoping review. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(1):13–20. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i1.2706>

## ОБОСНОВАНИЕ

Формирование кишечной микробиоты ребенка начинается до его рождения; меконий даже здорового новорожденного не является стерильным [1]. Видовое разнообразие микробиоты кишечника новорожденного ребенка определяется вагинальной и кишечной микрофлорой беременной женщины, причем микробиота мекония у детей, рожденных после 28 нед беременности, в большей степени коррелирует с микробиотой кишечника матери, у младенцев со сроком гестации менее 28 нед — с вагинальной микрофлорой матери [2]. Представители микробиоты кожи и вагинальной флоры здоровой женщины колонизируют ротовую полость и кишечник здорового ребенка только на короткий срок (несколько дней) после рождения, в то время как кишечная микробиота матери определяет дальнейшее, на протяжении не менее 4 мес, формирование кишечной микрофлоры ребенка [3]. Значительное уменьшение

количества числа актиномицетов, особенно бифидобактерий, в кишечнике младенцев, рожденных от матерей, получавших во время беременности антибиотики, также указывает на связь микрофлоры матери с формированием кишечной микробиоты ребенка [4]. Формирование нормальной микрофлоры толстой кишки у младенца нарушается и при разобщении с матерью после родов в случае проведения новорожденному интенсивной терапии [5]. Кроме того, с количественным и видовым составом кишечной микробиоты новорожденного связаны (снижают видовое разнообразие микрофлоры и/или увеличивают частоту обнаружения и количество условно-патогенной флоры) избыточная масса тела матери и большая прибавка массы во время беременности [4, 6], особенности питания беременной [7–9], срок гестации [10–12], способ родоразрешения [7, 10, 12, 13], вид вскармливания ребенка [12–14], проведение ему антибактериальной терапии [12, 15, 16].

<sup>1</sup> Методология настоящего исследования описана нами ранее (см. doi: <https://doi.org/10.17513/spno.31575>).

Микробиота кишечника не только определяет функционирование желудочно-кишечного тракта, но и воздействует на другие системы организма, в частности на нервную систему (ось «гипоталамус – гипофиз – надпочечники», вегетативную нервную систему), формируя таким образом связь по оси «кишечник – мозг» (подробнее см. в обзорах по теме [17–20]). Вместе с тем интерес представляет влияние микробиоты кишечника на развитие центральной нервной системы. Такое влияние, как показывают результаты в основном лабораторных исследований, обусловлено нейрональными (с участием блуждающего нерва [21] и нейротрансмиттеров [22, 23]), эндокринными (с вовлечением системы «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» [24]) и иммунными механизмами (участие Т-клеток [25, 26]), а также действием микробных метаболитов [27]. При этом обсуждается роль микробиоты кишечника в развитии и активации микроглии [28], формировании гематоэнцефалического барьера [29], нейрогенезе [30], миелинизации [31], а также моделировании поведенческих паттернов [24, 32].

На момент планирования настоящей работы систематическое обобщение результатов исследований связи микробиоты кишечника с развитием центральной нервной системы младенцев не проводили. Однако после завершения настоящего исследования в марте 2023 г. была опубликована работа V.O. Mancini и соавт. [33] о результатах изучения связи между микробиотой кишечника, биомаркерами иммунной системы и неврологическим развитием детей в первые 5 лет жизни. Основные результаты этого обзора, а также различия между работой V.O. Mancini и соавт. и представленным исследованием будут проанализированы ниже. Выбор возраста ребенка (1 год) для определения исходов в данном исследовании был обусловлен ожидаемо меньшим по сравнению с более старшим детским возрастом влиянием других, помимо микробиоты кишечника, факторов на нервно-психическое развитие. Кроме того, выявление ассоциации позволило бы при раннем вмешательстве в микробиоту кишечника младенца первых дней и недель жизни (например, посредством питания) получить более ранний эффект на развитие центральной нервной системы.

### Цель исследования

Провести систематическое обобщение результатов исследований связи микробиоты толстой кишки (ее видового состава в норме и при нарушениях) у новорожденных и детей первых месяцев жизни с их нервно-психическим развитием до достижения возраста 1 года.

### МЕТОДЫ

#### Протокол и регистрация

Методология исследования опубликована ранее [34]. В последующем обоснование и методы исследования были скорректированы. Результаты работы представлены в соответствии с рекомендациями руководства PRISMA-ScR [35].

#### Критерии соответствия

##### Критерии включения:

- участники (объекты) исследования: новорожденные, дети первого года жизни;
- язык публикации: русский, английский;
- даты публикации: 2001–2022 гг.;
- предмет исследования: связь микробиоты толстой кишки с нервно-психическим развитием ребенка до достижения им возраста 1 года, наличием патологии нервной системы, нарушениями поведения и/или эмоциональной сферы;
- статус публикаций: полнотекстовые статьи.

##### Критерии невключения

Дублирование статей в электронных базах.

##### Критерии исключения

- отсутствие доступа к полным текстам публикаций;
- отсутствие консенсуса между исследователями о соответствии публикации теме (цели) обзора после ознакомления с полнотекстовой версией;
- другой целевой исход исследования (не нервно-психическое развитие ребенка);
- исследования на животных, клинические рекомендации, протоколы исследований, несистематические обзоры, а также исследования детей в возрасте старше 1 года.

Olga G. Malygina, Anna A. Usynina, Anna A. Makarova

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

## Association between Intestinal Microbiota in Infants and their Neurodevelopment: Systematic Literature Review on Scoping Review Methodology<sup>1</sup>

**Background.** The long-term effects of large intestine microbiota or its disorders on human health remain largely unexplored. Particularly the issue of an association between the intestinal microbiota in newborns and infants with their further neurodevelopment remains unclear.

**Objective.** The aim of the study is to systematically summarize studies' results on the association of large intestine microbiota (its normal composition and in case of any disorders) in newborns and infants and their neurodevelopment until the age of 1 year. **Methods.** The search of publications was performed in the following databases: Medline, Web of Science (WoS), Scientific electronic library (eLIBRARY.RU), and CyberLeninka. The publication period was dated from January 2001 to May 2022 (until December 2021 for WoS). The review included studies that examined the an association of large intestine microbiota in newborns and infants with their neurodevelopment until the age of 1 year, the presence of nervous system pathology, behavioral and/or emotional disorders. Languages of analyzed publications were Russian and English. **Results.** The review includes data from 9 studies. Data on the association of the intestine microbiota (its composition and/or the number of microorganisms) with neurodevelopment at the early age is summarized. **Conclusion.** Large intestine microbiota of infants is regarded as new non-invasive biomarker of their neurodevelopment. Differences in the design of published original studies included in the systematic literature review do not allow us to assess the role of individual microbiota components in infant's neurodevelopment.

**Keywords:** gut microbiota, large intestine microbiota, infant, neurodevelopment, newborn, scoping review

**For citation:** Malygina Olga G., Usynina Anna A., Makarova Anna A. Association between Intestinal Microbiota in Infants and their Neurodevelopment: Systematic Literature Review on Scoping Review Methodology. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(1):13–20. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i1.2706>

<sup>1</sup> The methodology of this study has been described by us previously (see doi: <https://doi.org/10.17513/spno.31575>).

## Источники информации

Для поиска научной информации использовали электронные библиографические базы данных Medline ([www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)), Web of Science (WoS) (<https://clarivate.com>), Научная электронная библиотека (НЭБ) ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)) и КиберЛенинка ([www.cyberleninka.ru](http://www.cyberleninka.ru)). Период поиска — с января 2001 по май 2022 (в базе WoS — с 01.01.2001 по 31.12.2021).

## Поиск

### Поиск в зарубежных базах данных

В базах данных Medline и WoS поиск проводили с использованием следующего поискового запроса: ((Newborn OR neonatal OR Neonate OR infant OR baby) AND (microbiome OR microbiota OR gut microbiota OR intestinal microbiota OR gut microbiome OR intestinal microbiome OR dysbiosis OR microorganism) AND (neurodevelopment OR brain OR development OR developmental disorders OR cognitive development OR cognitive disorders OR Neuropsychological Development)) OR (brain-gut axis). Поиск в базе данных Medline ограничивали по типу публикаций (фильтр Article Type: Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Corrected and Republished Article, Evaluation Study, Meta-Analysis, Multicenter Study, Observational Study, Randomized Controlled Trial) и исследованиям с участием детей (фильтр Age: Child: birth-18 years, Infant: birth-23 months, Infant: 1–23 months). Поиск в WoS ограничили публикациями, тип которых определен как «статья» (article).

### Поиск в российских базах данных

Для поиска информации в базах данных НЭБ и КиберЛенинка использованы ключевые слова «микробиота кишечника», «новорожденные», «неврологическое развитие» с оператором AND. Поиск точных словосочетаний выполнен с использованием (в НЭБ) или без использования кавычек (в КиберЛенинке). В НЭБ использовали раздел «расширенный поиск». В диалоговом окне «Где искать?» поиск определяли следующими критериями: «в названии», «в аннотации», «в ключевых словах». «Тип публикации» определяли как «статьи в журналах». Дополнительные условия поиска — включение опций «искать с учетом морфологии» и «искать в публикациях, имеющих полный текст на eLibrary.Ru».

## Отбор источников информации

Первый этап исследования (идентификация источников) включал автоматический поиск статей по ключевым словам и включенным фильтрам. После формирования первичного списка источников отбор произвели, работая в соответствующем интерфейсе (без выгрузки сведений), путем изучения названий и резюме публикаций, включая в обзор потенциально релевантные (соответствующие критериям включения) источники. Поиск и отбор в Medline и WoS выполнен двумя исследователями (О.Г. Малыгиной и А.А. Усыниной) независимо друг от друга. В случае расхождения мнений о включении публикации в исследование решение принимали после обсуждения на основании консенсуса. Поиск в базах данных НЭБ и КиберЛенинка осуществлен одним исследователем (А.А. Макаровой), отбор релевантных источников выполнен по названию публикаций. Поиск по спискам литературы в релевантных источниках для обнаружения пропущенных работ по изучаемой теме не проводили.

## Данные

Из каждой публикации в таблицу Microsoft Excel были извлечены данные об авторах, годе публикации; стране, где было проведено исследование; объеме выборки; возрасте детей при исследовании микробиоты толстой кишки и оценке нервно-психического развития и неврологических исходов; биоразнообразии микробиоты (ее видовом составе и количественных характеристиках) и методах ее исследования, а также о полученных результатах.

## Критическая оценка источников

Не проводилась.

## Синтез результатов

Не проводился.

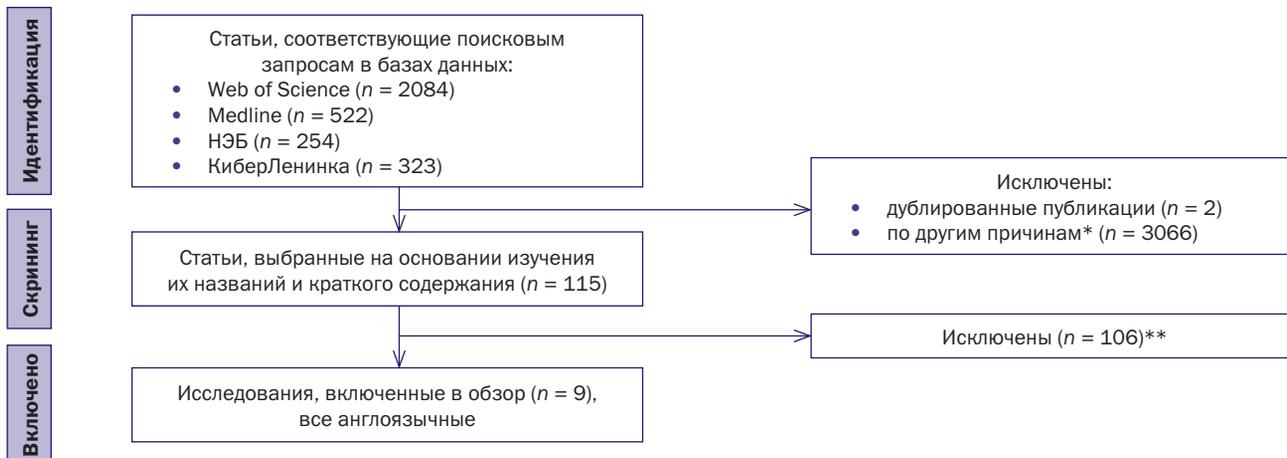
## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Формирование выборки исследования

По поисковому запросу (поиск по названию с фильтрами) были получены 522 публикации, индексируемые в Medline, и 2084 публикации, индексируемые в WoS. В русскоязычных библиографических базах результатом поиска были 577 ссылок (254 в НЭБ и 323 в КиберЛенинке) (см. рисунок). Затем из результатов поиска были удалены те

**Рисунок.** Блок-схема процесса и результатов поиска источников информации

**Figure.** Flow chart of the process and results of information sources search



**Примечание.** <\*> — не соответствуют цели настоящего обзора, исследования на животных, обзоры; <\*\*\*> — не соответствуют цели настоящего обзора, клинические рекомендации, исследования с участием детей в возрасте старше 1 года, протоколы исследований, несистематические обзоры, исследования на животных.

**Note.** <\*> — do not meet the objective of this review, animal studies, reviews; <\*\*\*> — do not meet the objective of this review, clinical guidelines, studies with children over 1 year of age, study protocols, non-systematic reviews, animal studies.

публикации (в совокупности 3066 — русско- и англоязычные), которые были признаны нерелевантными для целей настоящего исследования. Две публикации в Medline и WoS дублировали друг друга и были исключены на этапе идентификации. Результатом данного этапа явился отбор 115 потенциально релевантных источников. Из них 17 публикаций на русском языке (12 индексированы в КиберЛенинке, 5 — в НЭБ), 98 — англоязычные (56 — в Medline и 42 — в WoS). В результате изучения полных текстов указанных работ все русскоязычные источники были исключены из обзора, так как представляли собой несистематические обзоры литературы, не соответствовали теме настоящего обзора или не удовлетворяли критерию возраста исследуемой популяции. Из числа англоязычных источников по итогам изучения полных текстов в настоящий обзор были включены 9 публикаций (6 — индексированные в WoS, 3 — в Medline).

Большинство источников, включенных в обзор, датированы 2021–2022 гг. (табл. 1), что может свидетельствовать о растущем интересе к исследуемому вопросу. Более половины исследований проведены в США, остальные — в Китае, Финляндии и Австрии. В большинстве публикаций приведены результаты исследований краткосрочных (в возрасте до 3 мес) исходов нервно-психического развития младенцев. Наибольшее внимание исследователей привлечено к роли *Bifidobacterium* spp. в развитии центральной нервной системы ребенка. Биоразнообразие микробиоты было оценено в каждой пятой публикации. Единичные статьи посвящены вопросам ассоциации других представителей микробиоты (*Clostridium* spp., *Bacteroides* spp., *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp.) с неврологическим развитием ребенка. Среди наиболее часто обсуждаемых исходов — такие эмоциональные состояния, как страх и стресс (33% публикаций). Также нами выявлены публикации, посвященные различным, в том числе сочетанным, нарушениям неврологического развития ребенка, выявляемым с помощью шкал развития, применяемых в международной педиатрической

практике. Во всех включенных в обзор исследованиях изучение микробиоты толстой кишки было проведено методом секвенирования 16s рибосомальной РНК (рРНК).

В табл. 2 представлено описание исследований ассоциации кишечной микробиоты новорожденных и младенцев первых месяцев жизни с их нервно-психическим развитием в течение первого года жизни.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Интерпретация доказательств

Анализ публикаций, включенных в систематический обзор литературы, продемонстрировал связь кишечной микробиоты младенцев с их нервно-психическим развитием в течение первого года жизни. Более того, можно отметить, что с более выраженными положительными характеристиками развития нервной системы ребенка ассоциирует разнообразие видового состава кишечной микробиоты. В том числе отмечают более благоприятное эмоциональное развитие [36], навыки и признаки, определяемые функционированием теменной коры [38]. Выявлена роль отдельных представителей микробиоты толстой кишки в неврологическом развитии ребенка. Так, бифидобактерии (*B. longum* и *B. breve*) связаны с развитием положительных эмоций (относительно низкое содержание бифидобактерий ассоциировано с нарушением неврологического развития), тогда как негативная эмоциональность ассоциирует с большим количеством в структуре микробиоты кишечника бифидобактерий *B. pseudocatenulatum* [36], что свидетельствует о сложности связей между кишечной микробиотой и нейроповеденческими реакциями растущего организма. Кроме того, установлено, что содержание микроорганизмов семейства *Lachnospiraceae* и типа *Bacteroidota*, вырабатывающих бутират, ассоциирует с оптимальным увеличением окружности головы у детей, в то время как замедление динамики размеров окружности головы и низкая оценка психомоторного развития были связаны

Таблица 1. Характеристика исследований ( $n = 9$ ), включенных в обзор

Table 1. Characteristics of the studies ( $n = 9$ ) included in the review

Категория	Характеристика	Количество публикаций, абс. (%)
Год публикации	2001–2010	0
	2011–2020	2 (22)
	2021–2022	7 (78)
Страна проведения исследования	США	5 (56)
	Китай	2 (22)
	Финляндия	1 (11)
	Австрия	1 (11)
Возраст детей при оценке нервно-психического развития	< 3 мес	6 (67)
	3–6 мес	2 (22)
	7–12 мес	1 (11)
Микробиота толстой кишки	Биоразнообразие микробиоты	2 (22)
	Исследование отдельных микроорганизмов	7 (78)
	<i>Bifidobacterium</i> spp.	4 (45)
	<i>Clostridium</i> spp.	1 (11)
	<i>Bacteroides</i> spp.	2 (22)
	<i>Enterococcus</i> spp.	1 (11)
Методы исследования микробиоты	Условно-патогенные энтеробактерии ( <i>Klebsiella</i> spp.)	1 (11)
	Секвенирование 16s рибосомальной РНК	9 (100)
Показатели нервно-психического развития	Нарушение коммуникативных навыков	1 (11)
	Темперамент/эмоции (в т.ч. страх, стресс)	3 (33)
	Окружность головы	1 (11)
	Другие нарушения нервно-психического развития, включая сочетанные нарушения	4 (45)

**Таблица 2.** Исследования связи микробиоты толстой кишки младенцев с их невроно-психическим развитием  
**Table 2.** Studies of an association between infants' large intestine microbiota and their neurodevelopment

Авторы (год публикации)	Объем выборки	Участники исследования	Метод исследования микробиоты	Неврологический исход или критерий развития	Основной результат исследования
1. Aatsinki A.-K. и соавт. (2019) [36]	301	Средний ГВ — 40 нед, 12 (4%) детей — недоношенные. Возраст на момент обследования — 2,5 мес	Секвенирование генома микробиоты	Поведение/темперамент детей, опрос матерей с использованием Infant Behavior Questionnaire Revised (IBQ-R) в возрасте детей 6 мес. Оценка темперамента детей в трех кластерах: с преобладанием <i>Bifidobacterium/Enterobacteriaceae</i> , <i>Bacteroides</i> и <i>V. Dispar</i>	В кластере <i>Bifidobacterium/Enterobacteriaceae</i> по сравнению с кластером <i>Bacteroides</i> отмечались более высокие оценки по основному компоненту опросника — регуляции и дополнительному компоненту этой же части опросника — длительности ориентации. Количество бифидобактерий и стрептококков ассоциировалось с положительной эмоциональностью ребенка. Больше разнообразие микробиоты толстой кишки ассоциировалось с меньшими негативной эмоциональностью и реакцией на страх
2. Sun Zh. и соавт. (2020) [37]	34	Недоношенные дети в возрасте 5–28 сут, пациенты отделения интенсивной терапии	Секвенирование генома микробиоты. Образцы: не менее 5 проб кала у каждого ребенка в возрасте 5–28 сут жизни (всего 414 проб)	Оценка неврологического развития и поведения в ПМВ 36–38 нед по шкале NICU Network Neurobehavioral Scale (NINNS), оценка стресса и абстиненции по субшкале Stress/Abstinence subscale (NSTRESS)	Построены модели неврологического развития и поведения детей в ПМВ 36–38 нед с учетом динамики изменения микробиоты младенцев в возрасте первых 5–28 сут жизни. Рост количества <i>Clostridiales/Veillonella</i> в толстой кишке ребенка в указанный период изменил общую оценку стресса с негативной на положительную
3. Kelsey C.M. и соавт. (2021) [38]	63	Доношенные дети в возрасте 9–56 сут (средний возраст — 25 сут)	Исследование микробиоты толстой кишки однократно методом секвенирования	Оценка поведения/темперамента новорожденного ребенка путем заполнения опросника поведения ребенка (Infant Behavior Questionnaire Revised Short Form (IBQ-R)) родителями и проведения нейрофункциональных тестов	Формирование оси «микробиота толстого кишечника – мозг» происходит рано, в этом процессе важно разнообразие состава микробиоты. Состав микробиоты определяет индивидуальные особенности темперамента младенца. Несколько видов микробов, в том числе из отрядов <i>Clostridiales</i> (включая <i>Lachnospiraceae</i> и <i>Bacteroides</i> ), ассоциируются с ранними функциональными связями мозга. Не было выявлено прямой ассоциации между разнообразием таксонов кишечной микробиоты и паттернами поведения/темперамента новорожденных
4. Oliphant K. и соавт. (2021) [39]	58	Дети с ГВ < 37 нед	Еженедельное исследование микробиоты толстой кишки методом секвенирования	Оценка окружности головы ребенка 1 раз в неделю	Снижение количества <i>Bacteroidota</i> и <i>Lachnospiraceae</i> в микробиоте толстой кишки ассоциировалось с субоптимальным приростом окружности головы ребенка, особенно в ПМВ 31–36 нед
5. Seki D. и соавт. (2021) [40]	60	Новорожденные с ГВ < 28 нед и массой тела при рождении < 1000 г	Исследование микробиоты толстой кишки методом секвенирования на 3-й, 7-е сут, 2-й, 4-й нед жизни и затем каждые 2 нед до выписки	Амплитудная ЭЭГ, оценка оксигенации тканей головного мозга путем спектроскопии в ближней инфракрасной области (near-infrared spectroscopy)	Выявлена статистически значимая ассоциация <i>Klebsiella pneumoniae</i> с тяжелым поражением головного мозга детей. Обсуждается роль <i>Klebsiella</i> в дисрегуляции оси «кишечная микробиота – иммунная система – головной мозг»

Таблица 2. Продолжение  
Table 2. Continuation

Авторы (год публикации)	Объем выборки	Участники исследования	Метод исследования микробиоты	Неврологический исход или критерий развития	Основной результат исследования
6. Carlson A.L. и соавт. (2021) [41]	34	Младенцы в возрасте 1 мес и 1 год, после вагинальных родов, без антибактериальной терапии, получавшие исключительно грудное молоко минимум до 1 мес жизни	Исследование микробиоты толстой кишки в возрасте 1 мес и 1 года методом секвенирования	Опросник родителей по ситуациям, вызывающим страх. Изучение поведения ребенка в условиях «социального» (реакция на незнакомого человека) и «несоциального» (в данном исследовании — реакция на пугающую маску) страха	При низком содержании <i>Bacteroides</i> и увеличении доли <i>Veillonella</i> , <i>Dialister</i> и <i>Clostridiales</i> в микробиоте в возрасте 1 года дети испытывали более выраженный страх и демонстрировали соответствующее поведение в возрасте 1 года при виде человека в пугающей маске («несоциальный» страх). Младенцы с повышенным количеством микроорганизмов в кале и снижением разнообразия кишечной микробиоты в возрасте 1 мес также демонстрировали повышенный несоциальный страх в годовалом возрасте
7. Zhang X. и соавт. (2021) [42]	77	45 доношенных детей с асфиксией и 32 ребенка группы контроля	Исследование микробиоты толстой кишки на 1, 3, 5-е сут методом секвенирования	Оценка нервно-психического развития детей в возрасте 6 мес по опроснику Ages and Stages Questionnaires 3 (ASQ-3)	Относительная численность <i>Lachnospiraceae</i> и <i>Clostridia</i> в 1-е сут отрицательно коррелировала с итоговой оценкой коммуникативных навыков в возрасте 6 мес. Не выявлена корреляция между <i>Clostridia</i> на 3-и сут и неврологическими исходами в возрасте 6 мес
8. Russell J.T. и соавт. (2021) [43]	90	Недоношенные дети с ГВ 24–32 нед, 66 детей получили антибактериальную терапию в первые 48 ч жизни, 24 ребенка не получили	Исследование микробиоты толстой кишки в скорректированном возрасте 28–39 нед методом секвенирования (522 образца), исследование воспалительных маркеров и профиля метаболитов в стуле	Изучение корреляции между количеством микроорганизмов кишечной микробиоты и нейротрансмиттерами	Выявлена сильная положительная корреляция между количеством <i>Veillonella</i> и L-глутамата — прекурсора гамма-аминомасляной кислоты. Выявлена отрицательная корреляция количества микроорганизмов рода <i>Bifidobacterium</i> с конъюгированными и свободными — с неконъюгированными желчными кислотами (нейроактивными метаболитами)
9. Wu W. и соавт. (2021) [44]	199	Здоровые доношенные младенцы, 66 детей получили грудное молоко, 66 — смеси с высоким и 67 — смеси с низким содержанием sn-2 пальмитата	Исследование микробиоты толстого кишечника методом секвенирования в начале исследования, на 16-й и 24-й нед жизни	Оценка нервно-психического развития детей в возрасте между 16 и 24 нед жизни по опроснику Ages and Stages Questionnaire 3 (ASQ-3)	Повышенное содержание sn-2 пальмитата в смеси связано с лучшими результатами оценки мелкой моторики у ребенка. Действие опосредовано увеличением содержания <i>Bifidobacterium</i> в кишечной микробиоте

Примечание. ГВ — гестационный возраст; ПМВ — постменструальный возраст; ЭЭГ — электроэнцефалография.  
Note. GA (ГВ) — gestational age; PMA (ПМВ) — postmenstrual age; EEG (ЭЭГ) — electroencephalography.

с содержанием филлов *Firmicutes* и *Actinobacteriota* [39]. Отмечено также, что при относительно низком содержании *Bacteroides* у детей чаще выявляли признаки страха, и, наоборот, при нормальном содержании бактериоидов у детей в возрасте 1 года отмечается, что они менее пугливы в ситуации, вызывающей «несоциальный» страх (например, появление в окружении ребенка человека в пугающей маске) [41]. Повышенная негативная эмоциональность может быть связана также и с наличием в составе микробиоты кишечника микроорганизмов с генами вирулентности [38]. Ожидаемо у недоношенных детей разнообразие микробиоты меньше по сравнению с доношенными [43, 45], что может быть связано с потенциально большими негативными изменениями в развитии центральной нервной системы [36, 38] и позволяет исследователям обсуждать возможные пути воздействия на развитие ребенка посредством изменения кишечной микробиоты через изменение питания младенца. Также важно отметить, что отсутствие *Bifidobacterium* в толстой кишке в конце неонатального периода у недоношенных детей является негативным прогностическим признаком для оценки его будущего нервно-психического развития [37].

Анализ результатов исследований, включенных в настоящий обзор, дает дополнительные основания для изучения вмешательств в кишечную микробиоту новорожденных и младенцев первых недель жизни с целью воздействия на их неврологическое развитие в последующем [43, 44]. Вместе с тем обзор показал ограниченность знаний современной медицины о влиянии отдельных представителей микробиоты толстой кишки младенцев на различные составляющие нервно-психического развития ребенка. Более того, выявленные ассоциации между видовыми особенностями микробиоты и определенными особенностями неврологического развития младенцев пока не нашли своего объяснения с точки зрения патогенеза обсуждаемых в исследованиях проблем со здоровьем (хотя связь некоторых микроорганизмов с модификацией нейрорактивных метаболитов и продукцией нейротрансмиттеров уже описана [43]). Последнее, вероятно, объясняется трудностью подтверждения ассоциации между отдельными представителями микробиоты толстой кишки и клинически проявляющимися нарушениями в присутствии огромного количества других прямо или косвенно действующих на исход факторов. Ввиду многочисленности факторов, определяющих нервно-психическое развитие, исследователи прибегают к созданию моделей, в том числе агент-ориентированных, позволяющих учесть вклад отдельных событий/факторов в вероятность наступления изучаемого исхода [37]. Такой подход делает возможным прогнозирование вероятности исхода (в первую очередь нарушения развития ребенка) при применении вмешательств, которые предполагают превентивный характер в отношении последующего развития ребенка.

Как уже было подчеркнуто ранее, в марте 2023 г. опубликована работа (обзор по методологии *scoping review*) V.O. Mancini и соавт. [33], в которой представлены результаты изучения связи между микробиотой кишечника, биомаркерами иммунной системы и неврологическим развитием детей в первые 5 лет жизни. Коллеги отметили гетерогенность и разнонаправленность выявленных ассоциаций. При этом только 4 исследования, включенные в обзор V.O. Mancini и соавт., посвящены изучению связи

микробиоты кишечника ребенка и его неврологического развития до годовалого возраста. Исследователи объяснили слабую ассоциацию между микробиотой кишечника детей первых недель и месяцев жизни с их неврологическим развитием в старшем возрасте отсутствием разнообразия представителей микробиоты толстой кишки, вызываемым ограниченностью диеты младенцев, получающих в основном грудное молоко. В качестве одной из причин, затрудняющих точность выводов, было названо различие в методологии анализируемых в систематическом обзоре исследований.

### Ограничения

В настоящий обзор включены только англоязычные публикации, что определялось невозможностью удостовериться в правильности компьютерного перевода при поиске/прочтении текстов, представленных на других языках. Кроме того, мы не проводили дополнительный поиск источников в библиографических списках релевантных статей, что, вероятно, также ограничило охват исследований по теме настоящего обзора. Следует отметить и то, что в большинстве исследований, включенных в настоящий обзор, изучали именно ассоциацию (статистическую связь) между характеристиками микробиоты кишечника и нервно-психическим развитием детей. Для изучения причинно-следственных связей (по сути, влияния микробиоты кишечника новорожденных или детей первых недель или месяцев жизни на нервно-психическое развитие) потребуются дополнительные исследования.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микробиота кишечника новорожденных и младенцев первых недель жизни может рассматриваться как новый неинвазивный биомаркер нервно-психического развития детей к году жизни. Сведения о количестве и разнообразии кишечной микробиоты у новорожденных и детей первых недель жизни, а также об изменении ее состава под действием различных эндогенных и экзогенных факторов могут быть использованы для прогнозирования нервно-психического развития ребенка в более старшем возрасте.

### 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

О.Г. Малыгина

<https://orcid.org/0000-0002-3822-796X>

А.А. Макарова

<https://orcid.org/0000-0003-3414-6772>

А.А. Усынина

<https://orcid.org/0000-0002-5346-3047>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Jiménez E, Marín ML, Martín R, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol.* 2008;159(3):187–193. doi: <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2007.12.007>

2. Morais J, Marques C, Teixeira D, et al. Extremely preterm neonates have more *Lactobacillus* in meconium than very preterm neonates — the *in utero* microbial colonization hypothesis. *Gut Microbes.*

- 2020;12(1):1785804. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1785804>
3. Ferretti P, Pasolli E, Tett A, et al. Mother-to-Infant Microbial Transmission from Different Body Sites Shapes the Developing Infant Gut Microbiome. *Cell Host Microbe*. 2018;24(1):133–145.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.06.005>
4. Grech A, Collins CE, Holmes A, et al. Maternal exposures and the infant gut microbiome: a systematic review with meta-analysis. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1–30. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1897210>
5. D'Agata AL, Wu J, Welandawe MKV, et al. Effects of early life NICU stress on the developing gut microbiome. *Dev Psychobiol*. 2019;61(5):650–660. doi: <https://doi.org/10.1002/dev.21826>
6. Collado MC, 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>
7. Lundgren SN, Madan JC, Emond JA, et al. Maternal diet during pregnancy is related with the infant stool microbiome in a delivery mode-dependent manner. *Microbiome*. 2018;6(1):109. doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0490-8>
8. Fan HY, Tung YT, Yang YSH, et al. Maternal Vegetable and Fruit Consumption during Pregnancy and Its Effects on Infant Gut Microbiome. *Nutrients*. 2021;13(5):1559. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13051559>
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. Korpela K, Blakstad EW, Moltu SJ, et al. Intestinal microbiota development and gestational age in preterm neonates. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–9. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20827-x>
11. Hill CJ, Lynch DB, Murphy K, et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome*. 2017;5(1):4. doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0213-y>
12. Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006;118(2):511–521. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2005-2824>
13. Azad MB, Konya T, Maughan H, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ*. 2013;185(5):385–394. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.121189>
14. Wang M, Li M, Wu S, et al. Fecal microbiota composition of breast-fed infants is correlated with human milk oligosaccharides consumed. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(6):825–833. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000752>
15. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2009;56(1):80–87. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2009.00553.x>
16. Reyman M, van Houten MA, Watson RL, et al. Effects of early-life antibiotics on the developing infant gut microbiome and resistome: a randomized trial. *Nat Commun*. 2022;13(1):893. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28525-z>
17. Borre YE, O'Keefe GW, Clarke G, et al. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med*. 2014;20(9):509–518. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.05.002>
18. Warner BB. The contribution of the gut microbiome to neurodevelopment and neuropsychiatric disorders. *Pediatr Res*. 2019;85(2):216–224. doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0191-9>
19. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev*. 2019;99(4):1877–2013. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
20. Laue HE, Coker MO, Madan JC. The Developing Microbiome From Birth to 3 Years: The Gut-Brain Axis and Neurodevelopmental Outcomes. *Front Pediatr*. 2022;10:815885. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.815885>
21. Han W, Tellez LA, Perkins MH, et al. A Neural Circuit for Gut-Induced Reward. *Cell*. 2018;175(3):665–678.e23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.049>
22. Clarke G, Grenham S, Scully P, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry*. 2013;18(6):666–673. doi: <https://doi.org/10.1038/mp.2012.77>
23. Lu J, Lu L, Yu Y, et al. Effects of Intestinal Microbiota on Brain Development in Humanized Gnotobiotic Mice. *Sci Rep*. 2018;8(1):5443. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23692-w>
24. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 2004;558(Pt 1):263–275. doi: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.063388>
25. Zhou Q, Niño DF, Yamaguchi Y, et al. Necrotizing enterocolitis induces T lymphocyte-mediated injury in the developing mammalian brain. *Sci Transl Med*. 2021;13(575):eaay6621. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aay6621>
26. Caspani G, Green M, Swann JR, Foster JA. Microbe-Immune Crosstalk: Evidence That T Cells Influence the Development of the Brain Metabolome. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):3259. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23063259>
27. Rea V, Bell I, Ball T, Van Raay T. Gut-derived metabolites influence neurodevelopmental gene expression and Wnt signaling events in a germ-free zebrafish model. *Microbiome*. 2022;10(1):132. doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-022-01302-2>
28. Thion MS, Low D, Silvin A, et al. Microbiome Influences Prenatal and Adult Microglia in a Sex-Specific Manner. *Cell*. 2018;172(3):500–516.e16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.042>
29. Møllgård K, Saunders NR. The development of the human blood-brain and blood-CSF barriers. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1986;12(4):337–358. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.1986.tb00146.x>
30. Ogbonnaya ES, Clarke G, Shanahan F, et al. Adult Hippocampal Neurogenesis Is Regulated by the Microbiome. *Biol Psychiatry*. 2015;78(4):e7–e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.12.023>
31. Keogh CE, Kim DHJ, Pusceddu MM, et al. Myelin as a regulator of development of the microbiota-gut-brain axis. *Brain Behav Immun*. 2021;91:437–450. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.11.001>
32. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(7):3047–3052. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1010529108>
33. Mancini VO, Brook J, Hernandez C, et al. Associations between the human immune system and gut microbiome with neurodevelopment in the first 5 years of life: A systematic scoping review. *Dev Psychobiol*. 2023;65(2):e22360. doi: <https://doi.org/10.1002/dev.22360>
34. Мальгина О.Г., Макарова А.А., Усынина А.А. Методология систематического обзора на примере выявления связи микробиоты кишечника и неврологического развития ребенка // *Современные проблемы науки и образования*. — 2022. — № 2. — С. 95. [Malygina OG, Makarova AA, Usynina AA. The gut microbiota and infant's neurodevelopment: an example of systematic review methodology application. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2022;(2):95. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17513/spno.31575>]
35. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467–473. doi: <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
36. Aatsinki A-K, Lahti L, Uusitupa H-M, et al. Gut microbiota composition is associated with temperament traits in infants. *Brain Behav Immun*. 2019;80:849–858. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.05.035>
37. Sun Zh, Xu W, Cong X, et al. Log-contrast regression with functional compositional predictors: linking preterm infant's gut microbiome trajectories to neurobehavioral outcome. *Ann Appl Stat*. 2020;14(3):1535–1556. doi: <https://doi.org/10.1214/20-aos1357>
38. Kelsey CM, Prescott S, McCulloch JA, et al. Gut microbiota composition is associated with newborn functional brain connectivity and behavioral temperament. *Brain Behav Immun*. 2021;91:472–486. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.11.003>
39. Oliphant K, Ali M, D'Souza M, et al. *Bacteroidota* and *Lachnospiraceae* integration into the gut microbiome at key time points in early life are linked to infant neurodevelopment. *Gut Microbes*. 2021;13(1):e1997560. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1997560>
40. Seki D, Mayer M, Hausmann B, et al. Aberrant gut-microbiota-immune-brain axis development in premature neonates with brain damage. *Cell Host Microbe*. 2021;29(10):1558–1572. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.08.004>
41. Carlson AL, Xia K, Azcarate-Peril MA, et al. Infant gut microbiome composition is associated with non-social fear behavior in a pilot study. *Nat Commun*. 2021;12(1):3294. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23281-y>
42. Zhang X, Liu L, Bai W, et al. Evolution of Intestinal Microbiota of Asphyxiated Neonates Within 1 Week and Its Relationship With Neural Development at 6 Months. *Front Pediatr*. 2021;9:690339. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.690339>
43. Russell JT, Ruoss JL, de la Cruz D, et al. Antibiotics and the developing intestinal microbiome, metabolome and inflammatory environment in a randomized trial of preterm infants. *Sci Rep*. 2021;11:1943. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-80982-6>
44. Wu W, Zhao A, Liu B, et al. Neurodevelopmental Outcomes and Gut Bifidobacteria in Term Infants Fed an Infant Formula Containing High sn-2 Palmitate: A Cluster Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2021;13(2):693. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13020693>
45. Dahl C, Stigum H, Valeur J, et al. Preterm infants have distinct microbiomes not explained by mode of delivery, breastfeeding duration or antibiotic exposure. *Int J Epidemiol*. 2018;47(5):1658–1669. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyy064>

В.П. Гаврилюк<sup>1</sup>, Д.А. Северинов<sup>1, 2</sup>, Ю.А. Зубкова<sup>1</sup><sup>1</sup> Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация<sup>2</sup> Юго-Западный государственный университет, Курск, Российская Федерация<sup>1</sup>

# Краткосрочные исходы симультанной герниопластики паховых грыж при лапароскопической аппендэктомии у детей: когортное исследование

## Контактная информация:

Северинов Дмитрий Андреевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии и педиатрии Института непрерывного образования Курского государственного медицинского университета

Адрес: 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3, e-mail: dmitriy.severinov.93@mail.ru

Статья поступила: 28.08.2023, принята к печати: 16.02.2024

**Обоснование.** В настоящее время широкое применение в абдоминальной хирургии у детей получили симультанные методики, позволяющие проводить оперативные вмешательства по поводу нескольких заболеваний одновременно. Однако безопасность таких вмешательств требует изучения. **Цель исследования** — изучить краткосрочные исходы симультанной герниопластики при лапароскопической аппендэктомии у детей. **Методы.** В исследование включали данные пациентов, госпитализированных с подозрением на острый аппендицит в 2022–2023 гг. Основная группа — дети, оперированные по поводу острого аппендицита, у которых в ходе оперативного вмешательства выявлено незаращение влагалищного отростка брюшины; во всех случаях выполнено чрескожное лигирование глубокого пахового кольца (percutaneous internal ring suturing; PIRS). Контрольную группу (косая паховая грыжа не обнаружена) формировали путем попарного подбора пациентов по полу, возрасту ( $\pm 1$  год) и виду аппендицита. Анализировали время оперативного вмешательства, объем кровопотери, начало энтерального кормления, наличие послеоперационных осложнений. **Результаты.** Сравнимые группы (по 13 человек в каждой) были сопоставимы по полу (38% мальчики), возрасту (медиана возраста — около 10 лет) и виду аппендицита (катаральный — у 31%, флегмонозный — у 38%, гангренозный — у 31%), а также количеству лейкоцитов в крови при поступлении, наличию серозного выпота и изменений сальника, обнаруженных во время операции. После оперативного вмешательства сроки начала энтерального питания, появления стула, а также общая продолжительность нахождения в стационаре в группах не различались. Более того, сравнимые группы были сопоставимы по продолжительности операции, объему интраоперационной кровопотери, выраженности болевого синдрома. За период госпитального наблюдения гнойно-воспалительных осложнений в брюшной полости и области послеоперационных ран не выявлено. **Заключение.** Симультанная герниопластика по методу PIRS (чрескожного лигирования глубокого пахового кольца) является эффективным и безопасным методом оперативного лечения пациентов детского возраста при сочетании острого аппендицита и паховой грыжи. **Ключевые слова:** дети, аппендицит, паховая грыжа, лапароскопическая аппендэктомия, герниопластика, симультанные операции

**Для цитирования:** Гаврилюк В.П., Северинов Д.А., Зубкова Ю.А. Краткосрочные исходы симультанной герниопластики паховых грыж при лапароскопической аппендэктомии у детей: когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии.* 2024;23(1):21–27. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i1.2651>

## ОБОСНОВАНИЕ

Острый аппендицит — распространенное хирургическое заболевание детского возраста, требующее экстренного оперативного вмешательства. Частота острого аппендицита в детских популяциях сильно варьирует, по разным данным, в пределах от 3 до 220 случаев на 100 тыс. детей [1]. В 90% случаев при лечении острого аппендицита у детей прибегают к лапароскопическим вмешательствам [2], с помощью которых удалось добиться снижения риска осложнений в раннем послеоперационном периоде [3–5]. Вместе с тем при лапароскопических вмешательствах интраоперационно нередко диагностируют сопутствующие, клинически не манифестировавшие заболевания, также требующие

хирургического вмешательства. Одной из таких патологий являются паховые грыжи («открытое» глубокое паховое кольцо — незаращение влагалищного отростка брюшины), эндовидеохирургическое лечение которых признано предпочтительным у детей, особенно при двусторонней локализации [6, 7]. Наличие паховой грыжи у пациентов с острым аппендицитом может осложнять течение послеоперационного периода миграцией выпота в грыжевой мешок и вторичным его воспалением [8]. По нашему мнению, указанные риски являются достаточным основанием для выполнения симультанной герниопластики у пациентов с острым аппендицитом. Помимо этого, пассивная хирургическая тактика (отказ от лигирования глубокого пахового кольца) может стать

<sup>1</sup> Указание этой аффилиации является условием грантового финансирования консорциумом Юго-Западного государственного университета, осуществляемого в рамках реализации программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030».

причиной повторного оперативного вмешательства в последующем, что, очевидно, негативно повлияет на качество жизни ребенка.

Опыт simultaneous хирургического лечения (одномоментной коррекции двух и более патологий при обнаружении сопутствующей хирургической патологии в ходе операции по поводу основного заболевания) показывает, что расширение объема оперативного вмешательства (не только в случае острого аппендицита), несомненно, оправданно [9, 10]. Преимущества simultaneous методов описаны на примере взрослых больных, в частности, при одномоментном лечении паховых грыж с использованием сетчатых имплантатов и холецистэктомии. При этом отмечены снижение продолжительности госпитализации, сокращение восстановительного периода, снижение риска послеоперационных осложнений, лучший косметический эффект [11]. Вместе с тем выполнение simultaneous операций в экстренной хирургии, по нашему мнению, сопряжено с рядом сложностей: меньше времени для обследования пациента, необходимость быстрого принятия решений, увеличение продолжительности оперативного вмешательства в сравнении с классическими техниками. Поэтому такие вмешательства, как правило, выполняют в плановом порядке.

В литературе представлены описания оперативного лечения грыжи Амианда у взрослых (червеобразный отросток располагается в грыжевом мешке), при которой вмешательство проводится традиционным способом — грыжесечение, выделение грыжевого мешка, аппендэктомия (см., например, [12]). Кроме того, в работе О.Р. Игнатьева и С.М. Батаева представлен опыт ушивания глубокого пахового кольца у детей при ургентной лапароскопии по поводу воспалительных заболеваний брюшной полости [8]. Результаты оперативного лечения паховой грыжи у детей, диагностированной интраоперационно при проведении лапароскопической аппендэктомии, изучены в одном многоцентровом проспективном

когортном исследовании [13]. Показано, в частности, что simultaneous герниопластика требует меньше времени для операции и пребывания пациентов в стационаре по сравнению с двухэтапными лапароскопическими процедурами (когда герниопластика выполняется в плановом порядке через 3–6 мес после обычной лапароскопической аппендэктомии) [13]. Кроме того, затраты на лечение пациентов в группе simultaneous герниопластики были в среднем на 56% ниже, чем в группе сравнения. Частота инфекционных осложнений в сравниваемых группах была сопоставимой (период отслеживания — 1,5–6 лет). Однако следует отметить, что в упомянутое выше исследование не включали детей с гангренозным аппендицитом, при обнаружении выпота в брюшной полости, аппендикулярного перитонита, а также изменений пряди сальника [13], что ограничивает экстраполяцию результатов исследования на более тяжелые случаи острого аппендицита.

#### Цель исследования

Целью данного исследования является изучение краткосрочных исходов simultaneous герниопластики при лапароскопической аппендэктомии у детей.

#### МЕТОДЫ

##### Дизайн исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование.

##### Условия проведения исследования

В исследование включали данные пациентов, госпитализированных в хирургическое отделение № 1 Курской областной детской клинической больницы (г. Курск) с подозрением на острый аппендицит в период с июля 2022 по июнь 2023 г. Источник данных — первичная медицинская документация (медицинская карта стационарного больного).

Vasily P. Gavriluk<sup>1</sup>, Dmitry A. Severinov<sup>1, 2</sup>, Yulia A. Zubkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

<sup>2</sup> Southwest State University, Kursk, Russian Federation<sup>1</sup>

## Short-Term Outcomes of Simultaneous Inguinal Hernia Repair at Laparoscopic Appendectomy in Children: Cohort Study

**Background.** Nowadays, simultaneous techniques have been widely adopted in abdominal pediatric surgery as they allow to perform surgical interventions for several diseases at the same time. However, the safety of such interventions requires further studies.

**Objective. The aim of the study is to** analyze the short-term outcomes of simultaneous hernia repair in laparoscopic appendectomy in children. **Methods.** The study included data from patients hospitalized with suspected acute appendicitis in 2022–2023. The study group included children operated for acute appendicitis and who had signs of patent processus vaginalis. Percutaneous internal ring suturing (PIRS) was performed in all cases. The control group (no indirect inguinal hernia was revealed) was formed by pairwise matching of patients by gender, age ( $\pm 1$  year), and appendicitis type. The surgery time, the blood loss volume, the beginning of enteral feeding, and the presence of postoperative complications were analyzed. **Results.** The compared groups (13 individuals each) were comparable in gender (38% boys), age (median age about 10 years), and appendicitis type (catarrhal — 31%, phlegmonous — 38%, gangrenous — 31%), and white cell count at admission, presence of serous exudate and omentum changes revealed during surgery. The beginning of enteral feeding, the stool, as well as total duration of hospital stay after surgery did not differ in two groups. Moreover, both groups were comparable in terms of surgery duration, intraoperative blood loss volume, pain syndrome severity. No pyo-inflammatory complications of abdominal cavity or postoperative wounds were revealed during the hospital stay. **Conclusion.** Simultaneous hernia repair via PIRS method is effective and safe method of surgical management of pediatric patients with combination of acute appendicitis and inguinal hernia.

**Keywords:** children, appendicitis, inguinal hernia, laparoscopic appendectomy, hernia repair, simultaneous surgery

**For citation:** Gavriluk Vasily P., Severinov Dmitry A., Zubkova Yulia A. Short-Term Outcomes of Simultaneous Inguinal Hernia Repair at Laparoscopic Appendectomy in Children: Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(1):21–27. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i1.2651>

<sup>1</sup> This affiliation is indicated as one of the conditions of grant financing by the Southwest State University consortium within the implementation of the «Priority 2030» strategic academic leadership program.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения:

- детский возраст (от 0 до 17 лет включительно);
- выполненная экстренная лапароскопическая аппендэктомия с симультанной герниопластикой «открытого» глубокого пахового кольца (врожденной косой паховой грыжи), обнаруженного интраоперационно (*основная группа*);
- выполненная экстренная лапароскопическая аппендэктомия без дополнительных оперативных вмешательств (*контрольная группа*).

#### Критерии не включения и исключения

Не запланированы.

#### Подбор участников в контрольную группу

Контрольную группу формировали путем попарного подбора пациентов в соответствии с количеством случаев в основной группе исследования. Подбор выполнен по трем признакам: пол, возраст пациентов (отличие в каждом случае не более чем на 1 год) и вид аппендицита (катаральный, флегмонозный, гангренозный).

#### Целевые показатели исследования

##### Основные показатели исследования

Результаты оперативного вмешательства оценивали по показателям, характеризующим возобновление моторики кишечника после операции и восстановление пассажа кишечного содержимого. Учитывали время начала энтерального питания, появления стула после операции и продолжительности госпитализации. Указанные показатели использовали для оценки эффективности аппендэктомии ранее [2, 3, 11].

#### Дополнительные показатели исследования

Безопасность оперативного вмешательства оценивали по продолжительности операции, объему интраоперационной кровопотери, а также интенсивности болевого синдрома по истечении 1-х сут после операции

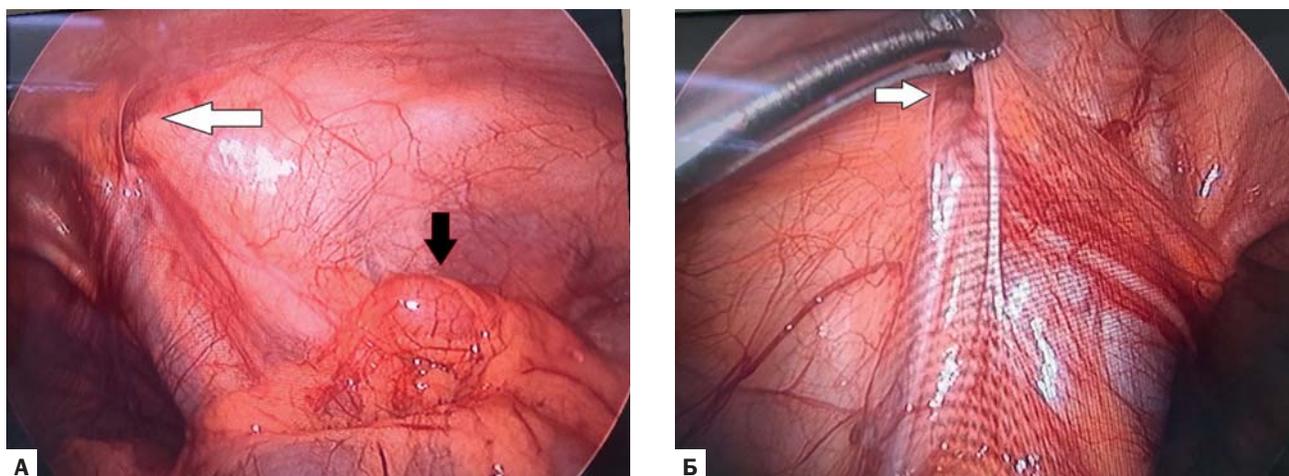
по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ), где 0 — боль отсутствует, 5 — умеренная боль и 10 — самая сильная боль, которую себе можно представить. Кроме того, регистрировали случаи воспалительных послеоперационных осложнений (нагноение области пахового кольца или прилежащих к культе червеобразного отростка тканей) и воспаления послеоперационных ран (нагноение лигатуры, использованной для лигирования глубокого пахового кольца, размещенной в подкожной клетчатке).

#### Описание оперативного вмешательства

Все оперативные вмешательства выполнены одним оперирующим хирургом (Д.А. Северинов) в одной и той же последовательности с применением комбинированного эндотрахеального наркоза. Набор инструментов и оптики для лапароскопии производства Karl Storz (Германия). Положение лапаропортов следующее: оптический троакар (10 мм) — нижняя пупочная точка, рабочие инструменты (5 мм) — слева в подвздошной области и над лоном. Чрескожное ушивание по методике PIRS (percutaneous internal ring suturing) выполняли с помощью вспомогательного инструмента (атравматичный граспер, который не использовался при манипуляциях с аппендиксом), установленного через рабочий 5-мм порт в левой подвздошной области, и иглы Tuohy 18G (проводниковая нить — Монофил 2/0, лигирующая нить — Лавсан 2/0) (рис. 1А, Б).

Мобилизация и лигирование аппендикса выполняли по антеградной методике: коагуляция и пересечение брыжейки червеобразного отростка, наложение двух петель Редера на его основание, а затем коагуляция слизистой оболочки культи после отсечения аппендикса для профилактики инфекционных осложнений (рис. 2А, Б). Извлечение аппендикса выполнялось через 10-мм умбиликальный порт. При необходимости выполнялись тщательная санация брюшной полости (в случае наличия выпота значимым считали наличие более 10 мл выпота) и резекция измененной пряди большого саль-

**Рис. 1.** Лапароскопическая ревизия брюшной полости, мальчик, 6 лет  
**Fig. 1.** Laparoscopic revision of abdominal cavity, boy, 6 years old



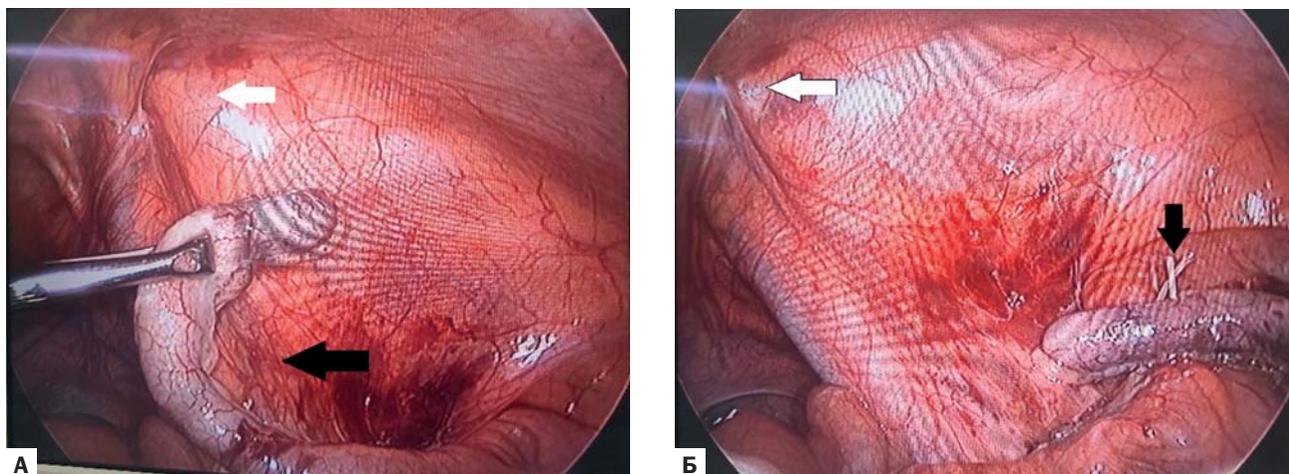
*Примечание.* Интраоперационные фотографии: А — «открытое» глубокое паховое кольцо справа (белая стрелка), определяется измененный аппендикс (черная стрелка), прикрытый прядью большого сальника; Б — «открытое» глубокое паховое кольцо слева (белая стрелка).

Источник: Гаврилюк В.П. и соавт., 2023.

*Note.* Intraoperative photos: А — “open” deep inguinal ring on the right (white arrow), the changed appendix (black arrow) covered with greater omentum; Б — “open” deep inguinal ring on the left (white arrow).

Source: Gavrilyuk V.P. et al., 2023.

**Рис. 2.** Лапароскопическая ревизия брюшной полости, мальчик, 6 лет  
**Fig. 2.** Laparoscopic revision of abdominal cavity, boy, 6 years old



*Примечание.* Интраоперационные фотографии: А — выполнена мобилизация червеобразного отростка (черная стрелка), паховое кольцо справа открыто (белая стрелка); Б — выполнена перевязка основания червеобразного отростка (лигатуры отмечены черной стрелкой), паховое кольцо ушито по методике PIRS (белая стрелка).  
Источник: Гаврилюк В.П. и соавт., 2023.

*Note.* Intraoperative photos: А — appendix (black arrow) mobilization was performed, the right inguinal ring was open (white arrow); Б — the appendix was ligated (ligatures are marked with black arrow), the inguinal ring was sewn via the PIRS method (white arrow).  
Source: Gavriilyuk V.P. et al., 2023.

ника, прилежащей или фиксированной к червеобразному отростку.

Если после перевязки аппендикса и до его отсечения обнаруживали «открытое» глубокое паховое кольцо, проводили герниопластику. Техника герниопластики не отличается от классического выполнения методики PIRS, за исключением применения отдельного граспера для манипуляций в области глубокого пахового кольца, который не использовали при выделении аппендикса. Показаний для дренирования брюшной полости не было ни в одном случае.

Периоперационное ведение пациентов в клинической практике проводится в соответствии с Приказом Минздрава России от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» [14] и федеральными клиническими рекомендациями «Острый аппендицит у детей» (2013), утвержденными Российской ассоциацией детских хирургов [15]. Во всех случаях до операции выполнено введение антибактериальных препаратов для периоперационной профилактики инфекционных осложнений, кроме того, осуществлялась постановка очистительных клизм. Все дети были осмотрены врачом-анестезиологом, перед оперативным вмешательством устанавливался желудочный зонд. Энтеральную нагрузку (выпаивание) начинали спустя 12 ч после операции, прием пищи — спустя сутки. Прием пищи у пациентов с острым аппендицитом может быть отсрочен ввиду наличия рвоты в послеоперационном периоде, обусловленной стойким парезом желудочно-кишечного тракта, явлениями интоксикации при выраженных воспалительных изменениях в брюшной полости. Антибактериальная терапия и физиотерапевтическое лечение (ультравысококачественная терапия на область солнечного сплетения) проводились всем пациентам на протяжении всего срока госпитализации.

#### **Статистические процедуры**

##### **Принципы расчета размера выборки**

Предварительный расчет необходимого размера выборки не проводили.

#### **Статистические методы**

Анализ данных проведен с помощью пакета статистических программ STATISTICA, версия 10.0 (Dell Software Company, США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й перцентили), их сравнение в сравниваемых группах — с использованием критерия Манна – Уитни. Для сравнения групп по частотным признакам применяли точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

#### **Этическая экспертиза**

Этическую экспертизу протокола исследования не проводили. Во всех случаях в рамках обычной клинической практики от законных представителей всех детей получали информированное добровольное согласие на проведение оперативного вмешательства. Кроме того, законным представителям всех пациентов сообщали о возможности интраоперационных находок, в частности обнаружения «открытого» внутреннего пахового кольца. В этой связи от всех законных представителей получали информированное добровольное согласие на симультанное хирургическое лечение острого аппендицита и паховой грыжи при обнаружении последней.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

##### **Формирование выборки исследования**

В период исследования (июль 2022 — июнь 2023 г.) в областную детскую клиническую больницу с подозрением на острый аппендицит госпитализированы 332 ребенка. Из их числа аппендэктомия выполнена у 268 (80,7%) детей, в 90% случаев (242 ребенка) — лапароскопическая аппендэктомия. У 13 детей интраоперационно выявлено одно- или двустороннее незаращение влагалищного отростка брюшины, в связи с чем была проведена симультанная лапароскопическая аппендэктомия. Данные этих детей были включены в основную группу исследования. Контрольная группа (также 13 детей) была сформирована из данных оставшихся 229 больных (211 — подходящих по

виду аппендицита: с катаральным аппендицитом — 45, флегмонозным — 116, гангренозным — 50 человек), 18 случаев гангренозно-перфоративного аппендицита в исследовании не учитывали.

### Характеристики групп исследования

Группы исследования были сопоставимы не только по полу, возрасту и виду аппендицита, но также и количеству лейкоцитов крови при поступлении в стационар, наличию серозного выпота в области малого таза и признаков оментита (воспалительные изменения прядей сальника, фиксированных к аппендиксу) (табл. 1).

### Основные результаты исследования

Начало энтеральной нагрузки жидкой пищей в обеих группах выполнено на 2-е сут (по истечении 24 ч) после оперативного вмешательства. Статистически значимых

отличий сравниваемых групп по основным целевым показателям исследования не обнаружено: симультанная герниопластика не влияла на сроки начала энтерального питания, сроки появления стула (признак пассажа кишечного содержимого) в раннем послеоперационном периоде, продолжительность госпитализации (табл. 2).

### Дополнительные результаты исследования

Дополнительный анализ безопасности симультанной герниопластики показал, что сравниваемые группы были сопоставимы по продолжительности операции, объему интраоперационной кровопотери, выраженности болевого синдрома (табл. 3). За период госпитального наблюдения гнойно-воспалительных осложнений в брюшной полости и области послеоперационных ран не выявлено.

**Таблица 1.** Характеристика групп исследования

**Table 1.** Study groups' characteristics

Показатели	Основная группа (n = 13)	Контрольная группа (n = 13)	p
Пол (муж), абс. (%)	5 (38)	5 (38)	1,000
Возраст, годы	9,8 (9,4; 10,4)	10,5 (10,6; 10,2)	1,000
Лейкоциты крови при поступлении, 10 <sup>9</sup> /л	15,6 (14,1; 18,1)	15,0 (12,3; 19,6)	0,663
Вид аппендицита, абс. (%):			
• катаральный	4 (31)	4 (31)	1,000
• флегмонозный	5 (38)	5 (38)	1,000
• гангренозный	4 (31)	4 (31)	1,000
Серозный выпот*, абс. (%)	3 (23)	6 (46)	0,411
Изменения сальника*, абс. (%)	4 (31)	7 (54)	0,428

*Примечание.* <\*> — обнаружены во время операции. Основная группа — проведение лапароскопической аппендэктомии и симультанной герниопластики, контрольная группа — только лапароскопическая аппендэктомия.

*Note.* <\*> — revealed during the surgery. Study group — laparoscopic appendectomy and simultaneous hernia repair, control group — laparoscopic appendectomy.

**Таблица 2.** Сравнение групп исследования по основным показателям

**Table 2.** Comparison of study groups by key indicators

Показатели	Основная группа (n = 13)	Контрольная группа (n = 13)	p
Начало энтерального питания, сут	2 (1,5; 2)	2 (1,6; 2,1)	0,211
Появление стула после операции, сут	4 (3; 4)	4 (3; 4)	0,302
Сроки госпитализации, койко-дни	7 (7; 8)	7 (7; 8)	0,413

*Примечание.* Основная группа — проведение лапароскопической аппендэктомии и симультанной герниопластики, контрольная группа — только лапароскопическая аппендэктомия.

*Note.* Study group — laparoscopic appendectomy and simultaneous hernia repair, control group — laparoscopic appendectomy.

**Таблица 3.** Сравнение групп исследования по дополнительным показателям

**Table 3.** Comparison of study groups by additional indicators

Показатели	Основная группа (n = 13)	Контрольная группа (n = 13)	p
Продолжительность операции, мин	60 (55; 70)	75 (50; 100)	0,314
Кровопотеря, мл	2 (2; 3)	3 (2; 4)	0,109
Болевой синдром по шкале ВАШ	4 (4; 5)	4 (3; 4)	0,435

*Примечание.* Основная группа — проведение лапароскопической аппендэктомии и симультанной герниопластики, контрольная группа — только лапароскопическая аппендэктомия.

*Note.* Study group — laparoscopic appendectomy and simultaneous hernia repair, control group — laparoscopic appendectomy.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Симультанная герниопластика при urgentной лапароскопической аппендэктомии у детей не оказывает негативного влияния на течение послеоперационного периода (раннее начало энтерального кормления и выпаживания, сроки появления первого стула после операции, продолжительность госпитализации).

### Ограничения исследования

Ключевым ограничением исследования является небольшое количество пациентов с аппендицитом, в отношении которых выполнена симультанная герниопластика, что обусловлено относительной редкостью такого сочетания [8, 13]. Малый размер выборки ограничивает, в частности, мощность статистических критериев. Возможно, как следствие, мы не обнаружили статистически значимых различий там, где они в действительности могли быть. Например, очевидно, что лапароскопическая аппендэктомия с симультанной герниопластикой может быть более продолжительной в сравнении с обычной лапароскопической операцией по удалению аппендикса (зависит от клинической ситуации, а также от технических особенностей выполнения оперативного вмешательства и опыта оперирующего хирурга). Однако при сравнении с контрольной группой различий не обнаружено. Не вызывает сомнений, что это обусловлено именно малым размером сравниваемых групп.

Важным ограничением исследования считаем отсутствие данных длительного наблюдения за пациентами (3–5 лет) на предмет возникновения послеоперационного болевого синдрома, а также грыжевых выпячиваний, что не позволяет интерпретировать результаты исследования за пределами госпитального периода наблюдения. Вместе с тем на момент подготовки настоящей работы были получены сведения о результатах полугодового наблюдения оперированных авторами пациентов (собственные неопубликованные данные). Согласно имеющейся информации, рецидивы паховой грыжи не зафиксированы.

Также необходимо отметить, что у пациентов основной группы диагноз косой паховой грыжи устанавливали интраоперационно при обнаружении «открытого» глубокого пахового кольца (необлитерированного влагалищного отростка брюшины). Однако диагноз паховой грыжи, согласно современному определению, — это в первую очередь клинический диагноз (устанавливается при физикальном осмотре) [14]. Вместе с тем необходимо отметить, что в связи с внедрением лапароскопических методов герниопластики при односторонней локализации стало возможным диагностировать наличие не манифестировавшей ранее грыжи с контралатеральной стороны и, соответственно, выполнить симультанную пластику с двух сторон [15]. Это говорит в пользу употребляемой нами терминологии и возможности продолжения исследования по данной тематике.

### Интерпретация результатов исследования

В детской хирургии широко применяются симультанные оперативные вмешательства [9], но сообщения о выполнении герниопластики при лапароскопической аппендэктомии в отечественной литературе представлены единичными публикациями, посвященными разбору клинических случаев или серий случаев [8]. Однако во взрослой практике подобные вмешательства выполняются в экстренном порядке с использованием сетчатых имплантатов и сопряжены с более травматичными манипуляциями в зоне пахового промежутка (TAPP — трансаб-

доминальная преперитонеальная пластика), нежели вариант пластики глубокого пахового кольца (PIRS), к которому прибегают у детей [16]. Напротив, в зарубежной литературе такие исследования проводились. В частности, в подобных исследованиях (симультанного лечения паховых грыж во время лапароскопической аппендэктомии при остром аппендиците) коллеги из КНР описывают свой опыт, а также некоторые тактические аспекты (симультанные вмешательства или же герниопластика в отсроченном периоде после лечения аппендикулярного перитонита) [12, 17]. Стоит отметить, что в представленной работе описан опыт лечения детей и с гангренозным аппендицитом, который не был описан ранее. Такие пациенты требуют пристального внимания, антибактериальной терапии в послеоперационном периоде и минимальной травматизации тканей интраоперационно. Однако размер выборки наших пациентов мал и требует дальнейшего обсуждения после накопления большего опыта.

Нами представлен собственный опыт выполнения симультанной герниопластики методом чрескожного лигирования глубокого пахового кольца во время urgentной лапароскопической аппендэктомии у детей при осложненном аппендиците (серозный перитонит, оментит). Данная методика проста в исполнении, а учитывая установку грасперов для аппендэктомии, становится еще более доступной оперирующему хирургу. Помимо очевидных технических преимуществ симультанного выполнения двух оперативных вмешательств, также следует отметить, что при сравнительном анализе с группой детей, которым не выполнялась герниопластика (в связи с отсутствием признаков незаращения вагинального отростка брюшины), отсутствуют статистически значимые отличия. Это также свидетельствует в пользу обоснованного выполнения PIRS при лапароскопической аппендэктомии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Симультанная лапароскопическая герниопластика по методу чрескожного лигирования глубокого пахового кольца (PIRS) является эффективным и безопасным методом оперативного лечения пациентов детского возраста при сочетании острого аппендицита и паховой грыжи. Выполнение симультанных вмешательств в таких случаях не приводит к клинически значимым нежелательным изменениям течения послеоперационного периода. При этом основным критерием возможности выполнения оперативного вмешательства является наличие перфорации аппендикса и/или наличие гнойного выпота в брюшной полости.

## ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Коллектив авторов выражает признательность врачам анестезиологам-реаниматологам отделения анестезиологии и реанимации № 2 Курской областной детской клинической больницы за помощь в проведении оперативных вмешательств, а также главному врачу И.В. Зоре за поддержку научных изысканий и всяческое содействие.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The team of authors expresses gratitude to the intensivists of the Intensive Care Unit № 2 in Kursk Regional Children's Clinical Hospital for their assistance in conducting surgeries, as well as to the head physician I.V. Zorya for supporting scientific research and all the assistance.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках реализации программы развития Юго-Западного государственного университета в соответствии с проектом «Приоритет-2030».

## FINANCING SOURCE

The work was performed within the framework of implementation of development plan of Southwest State University in accordance with the "Priority 2030" project.

## РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

## DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

## ORCID

**В.П. Гаврилюк**

<https://orcid.org/0000-0003-4792-1862>

**Д.А. Северинов**

<https://orcid.org/0000-0003-4460-1353>

**Ю.А. Зубкова**

<https://orcid.org/0000-0001-6439-4465>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Svensson JF, Patkova B, Almström M, et al. Outcome after introduction of laparoscopic appendectomy in children: A cohort study. *J Pediatr Surg.* 2016;51(3):449–453. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.10.002>
2. Zhang Z, Wang Y, Liu R, et al. Systematic review and meta-analysis of single-incision versus conventional laparoscopic appendectomy in children. *J Pediatr Surg.* 2015;50(9):1600–1609. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.05.018>
3. Коровин С.А., Дзядчик А.В., Дворовенко Е.В., Соколов Ю.Ю. Лапароскопические вмешательства у детей с осложненным аппендицитом // *Медицинский совет.* — 2018. — № 17. — С. 232–236. — doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-232-23622> [Korovin SA, Dzyadchik AV, Dvorovenko EV, Sokolov YuYu. Laparoscopic interventions in children with complicated appendicitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;(17):232–236. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-232-23622>]
4. Zhang S, Du T, Jiang X, Song C. Laparoscopic appendectomy in children with perforated appendicitis: a meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2017;27(4):262–266. doi: <https://doi.org/10.1097/SLE.0000000000000411>
5. Сварич В.Г., Перевозчиков Е.Г., Каганцов И.М. Безлигатурный метод лапароскопической аппендэктомии у детей // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* — 2020. — Т. 10. — № 1. — С. 53–58. — doi: <https://doi.org/10.17816/psaic583> [Svarich VG, Perevozchikov EG, Kagantsov IM. Unligature method of laparoscopic appendectomy in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care.* 2020;10(1):53–58. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/psaic583>]
6. Huang FH, Cheng PL, Hou WH, Duh YC. Laparoscopic hernia repair with the extraperitoneal approach versus open hernia repair in pediatric inguinal hernia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2022;11:321–335. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11020321>
7. Дьяконова Е.Ю., Гусев А.А., Бекин А.С., Романова Е.А. Видеоскопические операции как метод «золотого стандарта» при ущемленных паховых грыжах у детей // *Педиатрическая фармакология.* — 2018. — Т. 15. — № 1. — С. 90–94. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v15i1.1848> [Dyakonova EYu, Gusev AA, Bekin AS, Romanova EA. Laparoscopic Surgery as the Gold Standard for the Treatment of Inguinal Hernia in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2018;15(1):90–94. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v15i1.1848>]
8. Игнатьев Р.О., Батаев С.М. Внебрюшинная лигатурная герниорафия при острых воспалительных заболеваниях органов брюшной полости у детей // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* — 2012. — № 11. — С. 69–72. [Ignatyev RO, Batayev SM. Extraperitoneal ligation herniorrhaphy by the acute infectious diseases of the abdominal cavity in children. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova.* 2012;(11):69–72 (In Russ).]
9. Поддубный И.В., Исаев А.А., Тернавский А.П. и др. Симультианные лапароскопические операции в детской хирургии // *Хирург.* — 2008. — № 12. — С. 48–57. [Poddubnyi IV, Isaev AA, Ternavskii AP, et al. Simul'tannye laparoskopicheskie operatsii v detskoj khirurgii. *Khirurg.* 2008;(12):48–57. (In Russ).]
10. Quezada N, Maturana G, Pimentel E, et al. Simultaneous TAPP inguinal repair and laparoscopic cholecystectomy: results of a case series. *Hernia.* 2019;23:119–123. doi: <https://doi.org/10.1007/s10029-018-1824-y>
11. Тимербулатов В.М., Мехдиев Д.И., Тимербулатов Ш.В. и др. Симультианные оперативные вмешательства на органах брюшной полости и забрюшинного пространства // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* — 2016. — № 3. — С. 40–44. — doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016340-44> [Timmerbulatov VM, Mekhdiev DI, Timerbulatov ShV, et al. Simultaneous abdominal and retroperitoneal surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova.* 2016;(3):40–44. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016340-44>]
12. Ferris M, Quan S, Kaplan BS, et al. The global incidence of appendicitis: a systematic review of population-based studies. *Ann Surg.* 2017;2(266):237–241. <https://doi.org/10.1097/SLA.00000000000002188>
13. Li Y, Guo Z, Qu Z, et al. Laparoscopic simultaneous inguinal hernia repair and appendectomy in children: A multicenter study. *J Pediatr Surg.* 2022;57(8):1480–1485. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2022.03.007>
14. Приказ Минздрава России от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated May 10, 2017 No. 203n. "Ob utverzhdenii kriteriev ocenki kachestva medicinskoj pomoshhi". (In Russ).] Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71575880/>. Ссылка активна на 12.10.2023.
15. *Острый аппендицит у детей: федеральные клинические рекомендации.* М.; 2013. [Ostryi appenditsit u detei: Federal clinical guidelines. Moscow; 2013. (In Russ).]
16. Коровин А.Я., Кулиш В.А., Выступец Б.В., Туркин Д.В. Возможности лапароскопического симультианного лечения двусторонних паховых грыж // *Кубанский научный медицинский вестник.* — 2010. — № 9. — С. 115–118. [Korovin AJa, Kulish VA, Vystupets BV, Turkin DV. Possibilities laparoscopic simultaneous repair of bilateral inguinal hernias. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2010;(9):115–118. (In Russ).]
17. Галлямов Э.А., Агапов М.А., У Чжэнхао и др. Безопасность выполнения симультианной лапароскопической аппендэктомии в сочетании с герниопластикой (TAPP). Серия клинических наблюдений // *Хирургическая практика.* — 2022. — № 3. — С. 12–19. — doi: <https://doi.org/10.38181/2223-2427-2022-3-12-19> [Gallyamov EA, Agapov MA, Wu Z, et al. Safety of simultaneous laparoscopic appendectomy in combination with laparoscopic hernia repair (TAPP). A series of clinical cases. *Surgical practice (Russia).* 2022;(3):12–19. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.38181/2223-2427-2022-3-12-19>]

Н.Р. Пименова<sup>1</sup>, Е.И. Каширская<sup>1</sup>, Д.Ф. Сергиенко<sup>1</sup>, Д.А. Молев<sup>2</sup>, О.А. Тюрина<sup>2</sup>, А.В. Алексеева<sup>1</sup>, С.В. Чукарев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация

<sup>2</sup> Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой, Астрахань, Российская Федерация

# Мекониевый перитонит у новорожденного с муковисцидозом и отрицательным результатом неонатального скрининга на иммунореактивный трипсин: клинический случай

## Контактная информация:

Пименова Наиля Рафаильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии Астраханского государственного медицинского университета

Адрес: 414000, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, e-mail: pimenova.nellya@yandex.ru

Статья поступила: 15.11.2023, принята к печати: 16.02.2024

**Обоснование.** Мекониевый илеус является одним из проявлений муковисцидоза и характеризуется обтурацией кишечника вязким меконием, что нередко приводит к развитию перфорации и перитонита. Требуют дальнейшего изучения вопросы ранней диагностики муковисцидоза и тактики ведения новорожденных с мекониевым илеусом при отрицательных результатах неонатального скрининга на иммунореактивный трипсин (ИРТ), а также причины и механизмы снижения ИРТ при мекониевом илеусе. **Описание клинического случая.** При проведении планового ультразвукового исследования на 33-й нед беременности у внутриутробного ребенка выявлены признаки обструкции толстой кишки и мекониевого перитонита. По экстренным показаниям в 1-е сут после рождения проведено оперативное лечение перитонита. С 1-х сут ребенок на ИВЛ. На 8-е сут жизни у ребенка появились признаки внутрипеченочного холестаза с прямой гипербилирубинемией (до 100 мкмоль/л) и признаками геморрагического синдрома (кровоточивость из мест инъекций). На 10-е сут жизни ребенка получен отрицательный результат анализа крови на ИРТ (21,6 нг/мл при норме < 70 нг/мл). Концентрация фекальной эластазы, определенная в тот же день, составила 45 мкг/г (норма > 200 мкг/г). На 21-е и 23-и сут жизни выполнены потовые пробы, по результатам которых выявлены высокие показатели хлоридов потовой жидкости (112 ммоль/л в обеих пробах, норма 30–59 ммоль/л). Установлен диагноз «муковисцидоз», к терапии добавлена дорназа альфа (2,5 мг/сут). **Заключение.** Мекониевый илеус является одним из специфичных кишечных проявлений муковисцидоза и нередко осложняется перфорацией кишечника внутриутробного ребенка с развитием перитонита. Дети с мекониевым илеусом нуждаются в проведении потовых проб независимо от результатов неонатального скрининга.

**Ключевые слова:** мекониевый илеус, мекониевый перитонит, новорожденный, муковисцидоз, отрицательный неонатальный скрининг, клинический случай

**Для цитирования:** Пименова Н.Р., Каширская Е.И., Сергиенко Д.Ф., Молев Д.А., Тюрина О.А., Алексеева А.В., Чукарев С.В. Мекониевый перитонит у новорожденного с муковисцидозом и отрицательным результатом неонатального скрининга на иммунореактивный трипсин: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2024;23(1):28–33. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i1.2653>

## ОБОСНОВАНИЕ

Мекониевый перитонит является редкой (распространенность, по разным данным, от 1 до 3,5 случаев на 100 тыс. живорожденных [1, 2]) и жизнеугрожающей патологией (летальность достигает 5–8% [1, 3, 4]). Заболевание развивается, как правило, во II–III триместре беременности в результате перфорации преимущественно подвздошной кишки внутриутробного ребенка с выходом мекония в брюшную полость [5]. Перфорация возникает по причине ишемического некроза кишечника и его обструкции при аномалиях развития пищеварительного тракта [3, 6], а также мекониевом илеусе [7, 8], до половины случаев которого связано с муковисцидозом [9]. В некоторых случаях причину внутриутробной

перфорации кишки установить не удается (идиопатический мекониевый перитонит) [7, 10, 11].

Ранняя пренатальная диагностика (до 30 нед гестации) мекониевого перитонита является необходимым условием эффективной терапии, которая зачастую позволяет избежать оперативного вмешательства [1, 12, 13]. Напротив, задержка пренатальной диагностики мекониевого перитонита увеличивает риск формирования мекониевых кист, спаек, асциты и, как следствие, проведения хирургического лечения [1, 13]. Однако чувствительность пренатальной ультразвуковой диагностики мекониевого перитонита ограничена и варьирует в пределах от 62 до 83% [6, 14]. Проблемой остается и установление причины перфорации кишки.

Так, в отечественных [15, 16] и зарубежной [17] работах описаны случаи мекониевого илеуса при муковисцидозе у детей с отрицательными результатами неонатального скрининга на иммунореактивный трипсин (ИРТ). Более того, установлено, что у новорожденных с мекониевым илеусом при скрининге зачастую обнаруживают нормальные или даже низкие концентрации ИРТ [18–20]. В таких случаях выше вероятность отсроченной диагностики муковисцидоза и, соответственно, позднего начала терапии [21]. Известно, что концентрация ИРТ в крови подвержена влиянию ряда факторов — повышена при внутриутробных инфекциях, гипоксии, гипербилирубинемии, хромосомных мутациях [22–24] и, напротив, снижена у недоношенных [25], а также у носителей некоторых генетических вариантов [18]. А.Ф. Heeley и S.K. Vangert предположили, что низкая концентрация ИРТ в раннем послеоперационном периоде у новорожденных, оперированных по поводу мекониевого перитонита, может быть результатом парентерального питания [26]. Однако до настоящего времени причины и механизмы снижения концентрации ИРТ при мекониевом илеусе не определены. Также не определен алгоритм ранней (на первом месяце жизни) диагностики муковисцидоза и тактики ведения детей с мекониевым илеусом при нормальных и низких значениях ИРТ.

Ниже представлено описание течения мекониевого илеуса, осложнившегося развитием перитонита, у ребенка с муковисцидозом и отрицательным результатом скрининга на ИРТ.

#### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

##### О пациенте

Ребенок Ц., пол — мужской, рожден от первой беременности, первых преждевременных родов на 35-й нед гестации с массой тела 2390 г, длиной тела 50 см, окружностью головы 33 см, оценкой по шкале APGAR 7/8 баллов. Состояние ребенка при рождении тяжелое, обуслов-

ленное дыхательной недостаточностью, церебральной депрессией. При осмотре отмечены увеличение живота в объеме, его болезненность при пальпации, уплотнение передней брюшной стенки. Начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ). При постановке желудочного зонда отделялось содержимое желтого цвета.

Беременность протекала на фоне хронического пиелонефрита, острой респираторной инфекции в I триместре. При проведении планового ультразвукового исследования (УЗИ) на 33-й нед беременности у внутриутробного ребенка выявлены признаки обструкции толстой кишки и мекониевого перитонита. Проведен перинатальный консилиум, по итогам которого вынесено заключение о возможности хирургического лечения мекониевого перитонита после рождения, рекомендовано пролонгировать беременность. На 35-й нед беременности в связи с преждевременным излитием околоплодных вод женщина поступила в областной перинатальный центр, где было проведено родоразрешение путем кесарева сечения.

**Наследственный анамнез:** хронических и наследственных заболеваний пищеварительной и бронхолегочной систем у ближайших родственников (1-я и 2-я степень родства) не выявлено.

#### Предварительный диагноз

Врожденная кишечная непроходимость. Мекониевый перитонит. Врожденный порок развития желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)? Мекониевый илеус?

#### Динамика и исходы

В 1-е сут жизни ребенок переведен в отделение анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной терапии областной детской клинической больницы. При поступлении состояние пациента тяжелое. Ребенок на аппаратной ИВЛ. По желудочному зонду по-прежнему отделялось кишечное содержимое. В неврологическом статусе признаки угнетения центральной нервной системы (ЦНС).

Naila R. Pimenova<sup>1</sup>, Elena I. Kashirskaya<sup>1</sup>, Diana F. Sergienko<sup>1</sup>, Dmitry A. Molev<sup>2</sup>, Olga A. Tyurina<sup>2</sup>, Anastasia V. Alekseeva<sup>1</sup>, Sergey V. Chukarev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

<sup>2</sup> Regional children's клиническая hospital named after N.N. Silishcheva, Astrakhan, Russian Federation

## Meconium Peritonitis in the Newborn with Cystic Fibrosis and Negative Neonatal Screening for Immunoreactive Trypsinogen: Clinical Case

**Background.** Meconium ileus is one of the manifestations of cystic fibrosis. It is characterized by intestinal obstruction with viscous meconium leading to perforation and peritonitis. The issues of early diagnosis of cystic fibrosis, management of newborns with meconium ileus and negative neonatal screening for immunoreactive trypsinogen (IRT), as well as IRT decrease causes and mechanisms in patients with meconium ileus require further study. **Clinical case description.** Routine ultrasound examination at the 33rd week of gestation has shown signs of colon obstruction and meconium peritonitis in the intrauterine child. Surgical treatment of peritonitis was performed urgently on the 1st day after birth. The child was on mechanical ventilation from the 1st day of life. The child has shown signs of intrahepatic cholestasis with direct hyperbilirubinemia (up to 100  $\mu\text{mol/L}$ ) and signs of hemorrhagic syndrome (bleeding from injection sites) on the 8th day of life. Negative IRT blood test was received (21.6 ng/mL, normal value < 70 ng/mL) on the 10th day. The fecal elastase concentration was 45  $\mu\text{g/g}$  (normal value > 200  $\mu\text{g/g}$ ) (on the same day). Sweat tests were performed on the 21st and 23rd days of life. They have shown high levels of sweat chlorides (112 mmol/L in both samples, normal value — 30–59 mmol/L). The diagnosis of «cystic fibrosis» was established, thus, dornase alfa (dosage — 2.5 mg/day) was added to the therapy. **Conclusion.** Meconium ileus is one of the specific intestinal manifestations of cystic fibrosis and it commonly can be complicated with intestinal perforation in the intrauterine child with further peritonitis. Children with meconium ileus require sweat tests regardless the neonatal screening results.

**Keywords:** meconium ileus, meconium peritonitis, newborn, cystic fibrosis, negative neonatal screening, clinical case

**For citation:** Pimenova Naila R., Kashirskaya Elena I., Sergienko Diana F., Molev Dmitry A., Tyurina Olga A., Alekseeva Anastasia V., Chukarev Sergey V. Meconium Peritonitis in the Newborn with Cystic Fibrosis and Negative Neonatal Screening for Immunoreactive Trypsinogen: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(1):28–33. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i1.2653>

Кожные покровы бледно-розовые, чистые. В легких — жесткое дыхание, хрипы не выслушивались, Частота дыхательных движений — 48/мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений — 148 уд./мин, артериальное давление — 79/36 мм рт. ст. Живот выше уровня реберных дуг, симметричный, при пальпации напряжен, наблюдаются выраженный отек, гиперемия передней брюшной стенки. Перистальтика кишечника не выслушивается. Печень, селезенку из-за резкого вздутия живота и беспокойства ребенка не пальпировали. Отеки в области мошонки. Стул и отделяемое по газоотводной трубке отсутствовали. По уретральному катетеру выделялась светло-желтая моча.

По данным гемограммы при поступлении в отделение анестезиологии-реанимации лейкоцитоз — до  $41,2 \times 10^9/\text{л}$  (норма  $10\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$ ) со сдвигом влево, концентрация гемоглобина — 106 г/л (норма 160–240 г/л). В тот же день при УЗИ брюшной полости обнаружены расширение петель кишечника, свободная жидкость в полости, увеличение размеров печени и селезенки, пиелоктазия левой почки, по данным нейросонограммы выявлены признаки внутрижелудочкового кровоизлияния I степени, перивентрикулярная ишемия, при эхокардиографии визуализировали дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) — 6 мм с левым сбросом, функционирующий открытый артериальный проток (ОАП) — 3 мм.

На 1-е сут жизни выставлен клинический диагноз: «Врожденная кишечная непроходимость. Мекониевый перитонит. Врожденный порок развития ЖКТ? Мекониевый илеус? Врожденный порок сердца: ДМПП. Функционирующий ОАП. Недостаточность кровообращения IIA степени. Пиелоктазия левой почки. Водянка оболочек яичек. Перинатальное ишемически-геморрагическое поражение ЦНС, синдром угнетения. Недоношенность 35 нед. Анемия тяжелой степени. Угрожаемый по развитию сепсиса».

По экстренным показаниям в 1-е сут проведено оперативное лечение перитонита. Выполнено дренирование брюшной полости с двух сторон, эвакуировано 250 мл мекония с примесью крови и включениями фибрина. Диагноз после операции: «Низкая кишечная непроходимость. Мекониевый перитонит». В послеоперационном периоде проводили медикаментозную анальгезию фентанилом, инфузионную терапию, комбинированную антибактериальную терапию (меропенем, ванкомицин), кардиотоническую (дофамин) и гастропротекторную терапию (омепрозол), селективную деконтаминацию кишечника (метронидазол), восполнение белковых потерь раствором альбумина.

В динамике состоянии ребенка оставалось тяжелым. На 2-е сут жизни отмечен краткосрочный эпизод нестабильности гемодинамики в виде снижения артериального давления и брадикардии. При исследовании кислотно-основного состояния крови выявлен метаболический ацидоз, в биохимическом анализе крови — гипоальбуминемия. Кардиотоническая поддержка усилена добутамином. С антиоксидантной целью к лечению добавлен цитофлавин. Продолжена коррекция дефицита белка раствором альбумина.

По желудочному зонду по-прежнему отмечали отхождение большого количества темно-зеленого содержимого со слизью. Микроскопическое исследование на 3-и сут жизни подтвердило меконийный характер отделяемого. На 4-е сут жизни проведено УЗИ брюшной полости, выявлены признаки низкой кишечной непроходимости, перитонита, асцита, пневматоза кишечника. На 5-е сут жизни,

учитывая скудное отделяемое по дренажам и отхождение содержимого зеленого цвета по гастральному зонду, принято решение провести оперативное вмешательство. Лапаротомическим методом удален некротизированный участок тонкой кишки длиной 24 см, выведены две энтеростомы. В послеоперационном периоде проводили консервативное лечение и интенсивный уход. Развития септического процесса не произошло. Ребенок находился на полном парентеральном питании, продолжены медикаментозное обезболивание, кардиотоническая поддержка, антибактериальная и гастропротекторная терапия. В связи с проявлениями тяжелой анемии неоднократно проводились гемотрансфузии.

На 8-е сут жизни у ребенка появились признаки внутрипеченочного холестаза с прямой гипербилирубинемией (до 100 мкмоль/л) и нарушением синтеза витамин-К-зависимых факторов свертывания. Отмечали появление геморрагического синдрома в виде кровоточивости из мест инъекций; по данным коагулограммы выявлены признаки гипокоагуляции. С заместительной целью вводилась свежзамороженная плазма. К лечению добавлены викасол, урсодезоксихолевая кислота. Геморрагический синдром купирован. Концентрация прямого билирубина снижалась. На 10-е сут жизни, учитывая самостоятельное дыхание и адекватную гемодинамику, аппаратная вентиляция легких была прекращена. Кардиотоническая поддержка отменена на 11-е сут жизни.

Учитывая, что наличие признаков мекониевого илеуса является одним из проявлений муковисцидоза, запланированы диагностические мероприятия, включающие в себя неонатальный скрининг на ИРТ, две потовые пробы и определение уровня фекальной эластазы, в случае положительного результата — назначение специфической терапии. В соответствии с этим планом на 7-е сут жизни ребенка выполнено взятие крови на ИРТ. Проведение потовой пробы было отложено из-за низкой массы тела ребенка (на 10-е сут жизни масса была равна 1920 г при рекомендованной для проведения потовой пробы не менее 2000 г [27]). Результаты неонатального скрининга получены на 10-е сут жизни ребенка, концентрация ИРТ составила 21,6 нг/мл (норма < 70 нг/мл). Концентрация фекальной эластазы, определенной на 10-е сут жизни, составила 45 мкг/г (норма > 200 мкг/г), что соответствовало тяжелой степени панкреатической недостаточности [27]. В дальнейшем проведены две потовые пробы (на 21-е и 23-и сут жизни), по результатам которых выявлены высокие показатели хлоридов потовой жидкости (112 ммоль/л в обеих пробах, норма 30–59 ммоль/л). На основании указанных данных был установлен диагноз «муковисцидоз». К лечению панкреатином (с 11-х сут жизни по 5000 МЕ/сут), антибактериальной терапии амикацином (с 20-х сут жизни по 60 мг/сут), холекальциферолу (с 21-е сут жизни по 1000 МЕ/сут) с 24-х сут жизни добавлена дорназа альфа (2,5 мг/сут).

В возрасте 1 мес жизни проведен следующий этап оперативного лечения — лапаротомия, закрытие верхней стомы, энтеро-энтероанастомоз. Послеоперационный период проходил без осложнений. На 7-е сут после операции начато энтеральное кормление. Энтеростома функционировала адекватно, явлений кишечной непроходимости не отмечено.

В возрасте 1 мес 24 сут жизни проведен завершающий этап хирургического лечения — релапаротомия, закрытие нижней стомы. В послеоперационном периоде ребенок находился на ИВЛ, получал обезболивание фентанилом, восполнение белка раствором альбумина,

антибактериальную терапию, парентеральное питание. Состояние пациента оставалось стабильным. На 6-е сут после оперативного лечения респираторная поддержка была прекращена, начато трофическое энтеральное питание с последующим увеличением объема кормления. В состоянии ребенка отмечалась положительная динамика, стал активным, начал сосать самостоятельно, питание усваивал в полном объеме, явлений кишечной непроходимости не отмечалось, наблюдалась положительная кривая массы тела.

В возрасте 2 мес 20 сут из отделения реанимации ребенок переведен в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей, затем в педиатрическое отделение, а далее — в пульмонологическое отделение. Диагноз при переводе: «Основной: муковисцидоз, легочно-кишечная форма, тяжелое течение. Осложнения: мекониевый илеус. Состояние после оперативного лечения (дренирование брюшной полости с двух сторон, лапаротомия (двойная энтеростомия), релапаротомия с закрытием верхней стомы, релапаротомия с закрытием нижней стомы). Синдром короткой кишки. Белково-энергетическая недостаточность 1-й степени. Витамин-К-дефицитные состояния. Сопутствующие: последствия перинатального поражения ЦНС, задержка моторного развития. Малая аномалия развития сердца: открытое овальное окно. Анемия легкой степени, смешанного генеза. Преретинопатия недоношенных обоих глаз».

В возрасте 3 мес ребенок находится под наблюдением пульмонолога, получает цефтазидим 200 мг 2 раза/сут, панкреатин 5000 ЕД 1 раз/сут, пульмозим 2,5 мг 1 раз/сут, урсодезоксихолевую кислоту 50 мг 1 раз/сут, холекальциферол 1000 МЕ 1 раз/сут.

### Прогноз

Прогноз по основному заболеванию (муковисцидозу) неблагоприятный. Основной причиной инвалидизации и смерти детей являются тяжелые бронхолегочные осложнения [28]. Однако ранняя диагностика заболевания и своевременно начатая терапия позволят повысить качество и увеличить продолжительность жизни пациента, в том числе за счет снижения риска развития тяжелых осложнений муковисцидоза.

### Временная шкала

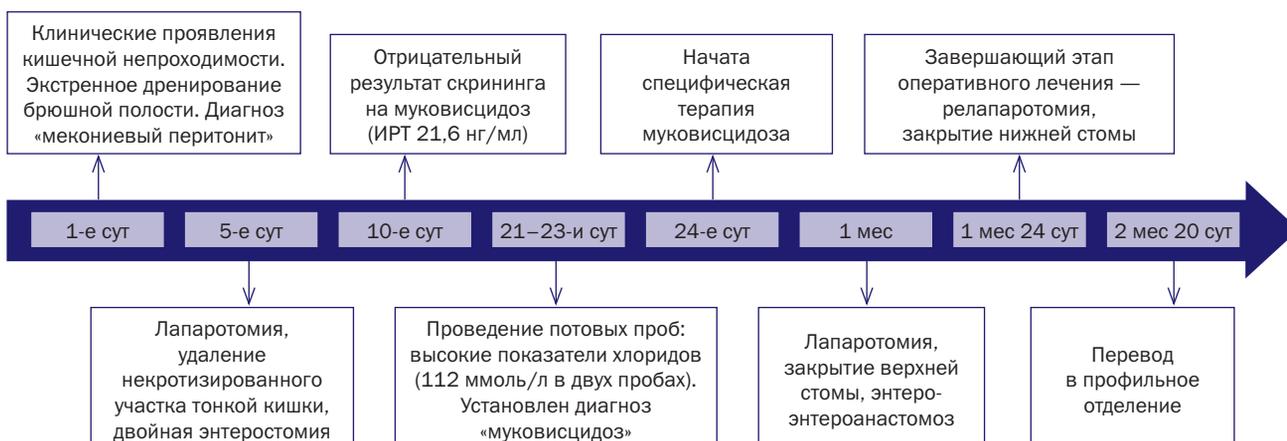
Хронология ключевых событий представлена на рисунке.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно зарубежным [20] и отечественным рекомендациям [27] по диагностике и лечению муковисцидоза, мекониевый илеус представляет собой тяжелое жизнеугрожающее осложнение заболевания, ассоциированное с обтурацией дистальных отделов тонкой кишки вязким кишечным секретом и низкой скоростью продвижения кишечного содержимого [3, 27]. Известно, что мекониевый илеус возникает у 6,6–22% новорожденных с муковисцидозом [27, 29]. Более того, мекониевый илеус в 50% случаев осложняется атрезией кишечника, мальротацией, перфорацией с последующим развитием перитонита [2]. Признаки мекониевой непроходимости (многоводие, утолщение стенок и расширение петель кишечника, кальцификаты в брюшной полости, асцит) могут быть обнаружены уже внутриутробно при УЗИ [1, 14]. В описанном выше клиническом случае внутриутробные признаки мекониевого перитонита были выявлены на 33-й нед беременности. В случае пренатального выявления непроходимости мекония необходимо учитывать, что одной из возможных причин данного состояния является муковисцидоз.

Для выявления муковисцидоза в рамках неонатального скрининга определяли концентрацию ИРТ. Однако результат этого теста, полученный на 10-е сут жизни ребенка, был отрицательным. В представленном клиническом случае причинами ложноотрицательного результата скрининга, по-видимому, были незрелость ребенка, а также парентеральное питание, которое проводили с 1-х сут жизни. Значимость этих факторов как предикторов низкой концентрации ИРТ была отмечена ранее [25, 26]. Принимая во внимание, что мекониевый илеус — типичное проявление муковисцидоза, было выполнено определение фекальной эластазы, а затем реализован рекомендованный диагностический алгоритм [27], включающий проведение двух потовых проб аппаратной методикой. Проведение потового теста было отсрочено до 21-х сут жизни в связи с низкой массой тела ребенка (до 2000 г). В итоге на основании высоких значений хлоридов потовой жидкости и низкого содержания фекальной эластазы на 24-е сут жизни ребенка был выставлен диагноз «муковисцидоз». Таким образом, всем новорожденным с проявлениями мекониевого илеуса при достижении массы тела 2000 г. необходимо проведение потовой пробы независимо от результатов неонатального скрининга [27]. Более того, в Европейских рекомендациях по передовой практике

**Рисунок.** Хронология ключевых клинических событий у пациента Ц. с муковисцидозом  
**Figure.** Timeline of key clinical events in patient Ts. with cystic fibrosis



неонатального скрининга на муковисцидоз отмечено, что хотя у новорожденных с мекониевым илеусом выше риск ложноотрицательных результатов скрининга, это обстоятельство не должно оказывать влияния на сроки постановки диагноза муковисцидоза, который может быть установлен клинически [22]. Известно, что поздняя диагностика муковисцидоза задерживает сроки начала терапии и приводит к развитию тяжелых бронхолегочных проявлений заболевания [21, 30]. В ранее опубликованных клинических случаях у детей с мекониевым илеусом муковисцидоз не был заподозрен в периоде новорожденности в связи с отрицательными результатами неонатального скрининга, а причиной для проведения потового теста после 2 мес жизни явилась манифестация респираторных проявлений заболевания [19, 30]. В представленном клиническом наблюдении благодаря своевременным диагностическим мероприятиям диагноз был поставлен в ранние сроки, а именно до появления симптомов со стороны дыхательной системы, что, возможно, позволит избежать тяжелых осложнений. Однако у пациента уже на 1-м мес жизни выявлены признаки тяжелой панкреатической недостаточности. Это свидетельствует о том, что поражение поджелудочной железы является ранним и быстро прогрессирующим проявлением муковисцидоза. Возможно, в описанном случае более ранняя диагностика и начало заместительной терапии позволили избежать развития тяжелой внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Для своевременной диагностики муковисцидоза в течение первых месяцев жизни ребенка необходимо учитывать и наличие таких ранних проявлений болезни в неонатальном периоде, как желтуха, холестаза и витамин-К-зависимые геморрагические состояния [27], также обнаруженные у представленного пациента.

До настоящего времени муковисцидоз остается тяжелым заболеванием с неблагоприятным исходом. Средняя продолжительность жизни таких больных в России составляет от 24 до 26 лет [28]. Главной причиной летального исхода является дыхательная недостаточность, которая развивается в результате бронхолегочных осложнений [28, 29]. Продолжительность жизни пациентов снижается также и при развитии тяжелых нарушений со стороны пищеварительной системы, таких как внешнесекреторная панкреатическая недостаточность, цирроз печени, муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет. Эти осложнения влекут за собой формирование белково-энергетической недостаточности, задержку физического развития, что, в свою очередь, негативно влияет на функции легких и приводит к повышению риска развития инфекционных осложнений [29].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мекониевый перитонит является тяжелой жизнеугрожающей патологией, требующей ранней диагностики в антенатальном периоде. Дети с мекониевым илеусом, а также характерным симптомокомплексом в виде жел-

тухи, холестазы, витамин-К-зависимых геморрагических нарушений требуют клинической настороженности специалистов и реализации диагностического алгоритма с использованием потовых проб и определением фекальной эластазы для исключения муковисцидоза, несмотря на отрицательные результаты неонатального скрининга, что может быть связано как с особенностью генетического диагноза, так и с мультиморбидностью патологий у пациента. Вместе с тем своевременность пренатальной диагностики мекониевого перитонита определяет выбор акушерской тактики, сроки и методы оперативного лечения данной патологии у новорожденных с целью профилактики грозных инфекционных осложнений. Это указывает на необходимость разработки четких критериев ранней пренатальной диагностики мекониевого илеуса, что позволит улучшить прогноз заболевания и снизить летальность.

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя ребенка при обращении в медицинское учреждение получено письменное информированное добровольное согласие на использование результатов обследования и лечения с научной целью.

### INFORMED CONSENT

Patient's legal representative have signed informed consent on the use of results of treatment and observation for scientific purposes (signed at admission to medical facility).

### 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

**Н.Р. Пименова**

<https://orcid.org/0000-0002-0071-9803>

**Е.И. Каширская**

<https://orcid.org/0000-0002-4271-543X>

**Д.Ф. Сергиенко**

<https://orcid.org/0000-0002-0875-6780>

**Д.А. Молев**

<https://orcid.org/0009-0001-1196-6631>

**О.А. Тюрина**

<https://orcid.org/0009-0005-6846-018X>

**А.В. Алексеева**

<https://orcid.org/0000-0002-4391-094X>

**С.В. Чукарев**

<https://orcid.org/0009-0009-6865-5023>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Машинец Н.В., Демидов В.Н. Мекониевый перитонит у плода — ультразвуковая диагностика и исходы // *Акушерство и гинекология*. — 2015. — № 11. — С. 110–116. [Mashinets NV, Demidov VN. Fetal meconium peritonitis: ultrasound diagnosis and outcomes. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;(11):110–116. (In Russ).]
2. Cochran WJ. Meconium intestinal obstruction. *MSD Manual [Internet]*. 2021. Available online: <https://www.msdmanuals.com/ru>. Accessed on January 01, 2024.
3. Shinar S, Agrawal S, Ryu M, et al. Fetal Meconium Peritonitis — Prenatal Findings and Postnatal Outcome: A Case Series, Systematic Review, and Meta-Analysis. *Ultraschall Med*. 2022;43(2):194–203. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1194-4363>
4. Wong CW, Wong KK. Meconium peritonitis: A 22-year review in a tertiary referral center. *J Pediatr Surg*. 2022; 57(8):1504–1508. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2021.10.006>

5. Кучеров Ю.И., Симонова О.И., Жиркова Ю.В., Рехвиашвили М.Г. Выбор хирургической тактики при неосложненном мекониевом илеусе у новорожденных // *Детская хирургия*. — 2015. — Т. 19. — № 1. — С. 46–49. [Kucherov Yul, Simonova OI, Zhirkova YuV, Rekhviashvili MG. The choice of surgical tactics for complicated meconium ileus in newborns. *Detskaya khirurgiya*. 2015;19(1):46–49. (In Russ).]
6. Игнатьев Е.М., Караваева С.А., Котин А.Н. и др. Об опыте хирургического лечения мекониевого перитонита // *Научные ведомости БелГУ*. — 2012. — № 4. — С. 42–46. [Ignatev EM, Karavaeva SA, Kotin AN, et al. About experience of surgical treatment of meconium peritonitis. *Nauchnye vedomosti BelGU*. 2012;(4):42–46. (In Russ).]
7. Немилова Т.К., Караваева С.А., Игнатьев Е.М. Мекониевый перитонит: современная трактовка, диагностика, тактика, лечение // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. — 2012. — Т. 171. — № 4. — С. 108–111. [Nemilova TK, Karavaeva SA, Ignat'ev EM. Mekoniyeviy peritonit: sovremennaya traktovka, diagnostika, taktika, lechenie. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2012;171(4):108–111. (In Russ).]
8. Agouzoul I, Sellouti M, Baidi H, et al. Intestinal Obstruction by Meconium Ileus in the Newborn Revealing Cystic Fibrosis. *Scholars Journal of Medical Case Reports*. 2023;11(8):1537–1541. doi: <https://doi.org/10.36347/sjmcrc.2023.v11i08.027>
9. Gorter RR, Karimi A, Sleeboom C, et al. Clinical and genetic characteristics of meconium ileus in newborns with and without cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(5):569–572. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181bb3427>
10. Черненко Ю.В., Горемыкин И.В., Панина О.С. и др. Внутритрубный перитонит // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2022. — Т. 197. — № 1. — С. 135–139. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-197-1-135-139> [Chernenkov YuV, Goremykin IV, Panina OS, et al. Intrauterine peritonitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;197(1):135–139. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-197-1-135-139>]
11. Park KH, Bae MH, Lee NR. Meconium peritonitis resulting from different etiologies in siblings: a case report. *BMC Pediatrics*. 2020;20(106):1–4. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-020-2016-3>
12. Zangheri G, Andreani M, Ciriello E, et al. Fetal intra-abdominal calcification from meconium peritonitis: sonographic predictors of postnatal surgery. *Prenat Diagn*. 2007;27(10):960–963. doi: <https://doi.org/10.1002/pd.1812>
13. Wang Ch-N, Chang Sh-D, Chao A-Sh, et al. Meconium peritonitis in utero — the value of prenatal diagnosis in determining neonatal outcome. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2008;47(4):391–396. doi: [https://doi.org/10.1016/S1028-4559\(09\)60004-8](https://doi.org/10.1016/S1028-4559(09)60004-8)
14. Ping LM, Rajadurai VS, Affari SE, Chandran S. Meconium Peritonitis: Correlation of Antenatal Diagnosis and Postnatal Outcome — An Institutional Experience over 10 Years. *Fetal Diagn Ther*. 2017;42(1):57–62. doi: <https://doi.org/10.1159/000449380>
15. Шерман В.Д., Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Оценка эффективности неонатального скрининга на муковисцидоз в Российской Федерации // *Вопросы практической педиатрии*. — 2022. — Т. 17. — № 3. — С. 12–19. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-3-12-19> [Sherman VD, Kutsev SI, Izhevskaya VL, Kondratyeva E.I. Effectiveness of neonatal screening for cystic fibrosis in the Russian Federation. *Voprosy prakticheskoi pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2022;17(3):12–19. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-3-12-19>]
16. Воронкова А.Ю., Мельяновская Ю.Л., Петрова Н.В. и др. Клинико-генетическая характеристика редких патогенных вариантов в гене CFTR у российских больных муковисцидозом // *Пульмонология*. — 2021. — Т. 31. — № 2. — С. 148–158. — doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-148-158> [Voronkova AYu, Melyanovskaya YuL, Petrova NV, et al. Clinical and genetic characteristics of rare pathogenic variants of the CFTR gene in Russian patients with cystic fibrosis. *Pulmonologiya*. 2021;31(2):148–158. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-148-158>]
17. Basu S, Kumar A, Pandey N. An unusual cause of meconium peritonitis in a foetus. *J Paediatr Child Health*. 2009;45(4):231–233. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2009.01479.x>
18. Петрова Н.В., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. др. Особенности спектра патогенных вариантов гена CFTR у пациентов с отрицательным результатом по неонатальному скринингу на муковисцидоз // *Медицинская генетика*. — 2020. — Т. 19. — № 7. — С. 62–63. — doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.07.62-63> [Petrova NV, Kashirskaya NY, Kondratyeva EI, et al. Features of pathogenic CFTR gene variants in CF patients with negative neonatal screening. *Medical Genetics*. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.07.62-63>]
19. Zybert K, Borawska-Kowalczyk U, Wozniacki L, et al. Clinical complications in children with false-negative results in cystic fibrosis newborn screening. *J Pediatr (Rio J)*. 2022;98(4):419–424. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2021.11.007>
20. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros*. 2009;8(3):153–173. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2009.01.004>
21. Henry RL, Boulton TJ, Roddick LG. False negative results on newborn screening for cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health*. 1990;26(3):150–151. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.1990.tb02413.x>
22. Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet*. 1979;1(8114):472–474. doi: [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(79\)90825-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(79)90825-0)
23. Giusti R. New York State Cystic Fibrosis Newborn Screening Consortium. Elevated IRT levels in African-American infants: implications for newborn screening in an ethnically diverse population. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(7):638–641. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.20824>
24. Heeley AF, Fagan DG. Trisomy 18, cystic fibrosis, and blood immunoreactive trypsin. *Lancet*. 1984;1(8369):169–170. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(84\)90107-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(84)90107-7)
25. Bourguignon JP, Deby-Dupont G, Reuter A, et al. Variations in dried blood spot immunoreactive trypsin in relation to gestational age and during the first week of life. *Eur J Pediatr*. 1986;144(6):547–549. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00496032>
26. Heeley AF, Bangert SK. The neonatal detection of cystic fibrosis by measurement of immunoreactive trypsin in blood. *Ann Clin Biochem*. 1992;29(Pt 4):361–376. doi: <https://doi.org/10.1177/000456329202900401>
27. Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации / Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков, Российское респираторное общество, Российское трансплантологическое общество, Ассоциация детских врачей Московской области. — 2021. — 180 с. [Kistoznyi fibroz (mukovistsidoz): Clinical recommendations. The Union of Pediatricians of Russia, the Association of Medical Geneticists, the Russian Respiratory Society, the Russian Transplant Society, Association of Children's Doctors of the Moscow Region. 2021. 180 p. (In Russ).] Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/372\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/372_2). Ссылка активна на: 19.01.2024.
28. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации / под ред. С.А. Красовского, М.А. Стариновой, А.Ю. Воронковой и др. — М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2023. — 95 с. [Registr patsientov s mukovistsidozom v Rossiiskoi Federatsii. Krasovskii SA, Starinova MA, Voronkova AYu, et al., eds. Moscow: ID "MEDPRAKTIKA-M"; 2023. 95 p. (In Russ).]
29. Кондратьева Е.И., Шерман В.Д., Амелина Е.Л. и др. Клинико-генетическая характеристика и исходы мекониевого илеуса при муковисцидозе // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2016. — Т. 61. — № 6. — С. 77–81. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-6-77-81> [Kondratyeva EI, Sherman VD, Amelina EL, et al. The clinical and genetic characteristics and outcomes of meconium ileus in cystic fibrosis. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(6):77–81. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-6-77-81>]
30. Neemuchwala F, Taki M, Secord E, Nasr SZ. Newborn Screening Saves Lives but Cannot Replace the Need for Clinical Vigilance. *Case Rep Pediatr*. 2018;2018:7217326. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/7217326>

Ю.М. Гомон<sup>1, 2</sup>, А.С. Колбин<sup>1, 3</sup><sup>1</sup> Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация<sup>2</sup> Городская больница Святого Великомученика Георгия, Санкт-Петербург, Российская Федерация<sup>3</sup> СПбГУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

# Лекарственные препараты передовой терапии: перспективы внедрения в клиническую практику в педиатрии

## Контактная информация:

Гомон Юлия Михайловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, врач клинический фармаколог СПб ГБУЗ «Больница Святого Великомученика Георгия»

Адрес: 194354, Санкт-Петербург, Северный пр., д. 1, тел.: +7 (911) 960-62-68, e-mail: gomommd@yandex.ru

Статья поступила: 19.10.2023, принята к печати: 16.02.2024

В статье обсуждаются классификации лекарственных средств для генной и клеточной терапии. Представлены данные о лекарственных средствах, зарегистрированных в России, а также в странах Европейского союза, Великобритании, США и Японии. Рассмотрены ограничения использования таких лекарственных средств, в том числе их высокая утилитарная стоимость и высокий риск нежелательных явлений. Проанализирован потенциал повышения клинической эффективности и экономической целесообразности медицинских технологий для передовой терапии, в том числе в педиатрии.

**Ключевые слова:** передовые медицинские технологии, генная терапия, клеточная терапия, регистрация

**Для цитирования:** Гомон Ю.М., Колбин А.С. Лекарственные препараты передовой терапии: перспективы внедрения в клиническую практику в педиатрии. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(1):34–47.

doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i1.2654>

## ВВЕДЕНИЕ

Клиническая фармакология ориентирована на изучение лекарств при их применении у человека [1–3]. Безусловно, с 1914 г., когда в Германии Hans Horst Meyer и Rudolf Gottlieb опубликовали учебник «Фармакология, клиническая и экспериментальная», данная дисциплина эволюционировала и претерпела целый ряд изменений. В частности, в современной клинической фармакологии широко применяют машинное обучение (использование математических алгоритмов для «просеивания» больших молекулярных, биохимических и геномных данных), цифровые биомаркеры, децентрализованные схемы клинических исследований, передовые методы фармакометрии и фармакогеномики, экспериментального фармаконадзора, а также данные реальной клиниче-

ской практики (англ. real-world data) на всех этапах жизненного цикла лекарства [4].

S. Fraterman и соавт. (2023) разделяют лекарства или (в более широком смысле) медицинские технологии на три группы в соответствии с совершенством процессов их производства, опытом применения или готовностью к использованию, а также рентабельностью производства [5]. Первая группа — это зрелые (англ. mature) медицинские технологии. К ним отнесены низкомолекулярные соединения (так называемые «малые молекулы») и биотехнологические препараты (моноклональные антитела, рекомбинантные белки, в том числе и биспецифические). В настоящее время данная группа составляет основу терапевтических подходов практически во всех областях медицины. Перспективными направ-

Yulia M. Gomon<sup>1, 2</sup>, Alexey S. Kolbin<sup>1, 3</sup><sup>1</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation<sup>2</sup> St. George the Great Martyr City Hospital, St. Petersburg, Russian Federation<sup>3</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

## Advanced-Therapy Medicinal Products: Challenges for Implementation in Pediatric Clinical Practice

The article discusses classifications of medicines for gene and cell therapy. Data on medicinal products registered in Russia, as well as in the European Union countries, Great Britain, USA, and Japan is presented. The limitations on using such medicinal products were considered, including their high utilitarian cost and high risk of adverse events. The potential for increasing clinical efficacy and economic feasibility of advanced therapies (pediatrics included) has been analyzed.

**Keywords:** advanced medical technologies, gene therapy, cell therapy, registration

**For citation:** Gomon Yulia M., Kolbin Alexey S. Advanced-Therapy Medicinal Products: Challenges for Implementation in Pediatric Clinical Practice. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(1):34–47. (In Russ).

doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i1.2654>

лениями использования этой группы являются расширение показаний к их применению с изучением более широкого круга патогенетических механизмов, а также разработка новых технологий доставки, совершенствование фармакодинамики и фармакокинетики этих лекарственных средств, в том числе с использованием фармакогенетического тестирования. Вторая группа — разрабатываемые, или *развивающиеся* (англ. *advancing*), медицинские технологии, находящиеся в процессе клинических испытаний поздних фаз или готовые к выводу на рынок. К этой группе относят лекарственные препараты передовой терапии (ЛППТ; англ. *advanced therapy medicinal products*). Третья группа — зарождающиеся (англ. *emerging*) медицинские технологии, находящиеся, как правило, на этапе доклинических или в ранних фазах клинических исследований. В их числе технологии редактирования генов с помощью CRISPR/Cas9, ZEN, TALEN или других мегануклеаз, технологии направленной деградации белков (англ. *targeted protein degradation*) с помощью комбинированных молекул направленного протеолиза белка (англ. *proteolysis targeting chimera*; PROTAC). Перспективы клинического использования этих лекарств представляются крайне широкими. Лишь единичные из них получили одобрение регулирующих органов.

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПЕРЕДОВОЙ ТЕРАПИИ

Наибольший интерес в последние годы вызывает второе направление — разрабатываемые медицинские технологии. Это быстро растущая группа инновационных лекарственных средств [6, 7]. Преимущества, или ценности (англ. *value*), применения ЛППТ могут включать в себя увеличение лет жизни с поправкой на качество (англ. *quality-adjusted life years*; QALYs), повышение приверженности терапии, сокращение продолжительности заболевания, увеличение выживаемости, уменьшение частоты нежелательных явлений, увеличение чистой приведенной стоимости (англ. *net present value*), а также устранение необходимости в сложном или долгосрочном лечении [8–10].

### КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПЕРЕДОВОЙ ТЕРАПИИ

Агентство по лекарственным средствам Европейского союза (European Medicines Agency) выделяет четыре категории медицинских продуктов передовой терапии [11].

1. Лекарственные средства генной терапии (англ. *gene therapy medicinal product*) содержат рекомбинантную нуклеиновую кислоту, а терапевтический, профилактический или диагностический эффект таких средств напрямую связан с последовательностью рекомбинантной нуклеиновой кислоты или с продуктом генетической экспрессии этой последовательности. Генотерапевтические лекарственные средства не включают в себя вакцины против инфекционных заболеваний.
2. Лекарственные препараты для терапии соматическими клетками (англ. *somatic cell therapy medicinal product*) — биологические лекарственные препараты, обладающие следующими характеристиками:
  - а) содержат или состоят из клеток или тканей, которые подверглись существенным манипуляциям, при которых биологические характеристики, физиологические функции или структурные свойства для целей клинического использования были изменены, либо состоят из клеток или тканей, которые не предназначены для использования для выполнения той же основной функции у реципиента и донора;

б) представлены как обладающие свойствами для людей, используются у них или вводятся им с целью профилактики или диагностики заболевания посредством фармакологического, иммунологического или метаболического действия на его клетки или ткани.

3. Тканеинженерные препараты (англ. *tissue engineered product*) состоят из сконструированных клеток или тканей человеческого и/или животного происхождения, вводимых пациентам с целью регенерации, восстановления или замены тканей человека. Клетки или ткани могут быть жизнеспособными или нежизнеспособными. Препарат может содержать дополнительные вещества, такие как клеточные продукты, биомолекулы, биоматериалы, химические вещества, каркасы или матрицы. Клетки или ткани считаются «сконструированными», если они удовлетворяют по крайней мере одному из следующих условий:

- клетки или ткани подверглись существенным манипуляциям, в результате чего произошло изменение биологических характеристик, физиологических функций или структуры, необходимое для регенерации, репарации или замещения клеток пациента;
- клетки или ткани не предназначены для выполнения тех же основных функций у реципиента, что и у донора.

4. Комбинированная терапия (англ. *combined advanced therapy medicinal products*) представляет собой продукт, включающий в себя в качестве неотъемлемой части одно или несколько медицинских устройств (активных имплантируемых медицинских устройств), содержащий жизнеспособные клетки или ткани, либо его клеточная или тканевая часть содержит нежизнеспособные клетки или ткани, способные воздействовать на организм человека.

В США ЛППТ разделяют только на 2 класса: лекарственные средства для генной и клеточной терапии [12, 13]. ЛППТ могут быть аллогенными или аутологичными [14]. Аллогенные лекарственные препараты получают от одного донора с возможностью последующего применения у нескольких реципиентов. Однако большинство одобренных лекарственных средств для клеточной терапии являются аутологичными: биологический материал получают от одного пациента, модифицируют и применяют у этого же пациента, что делает такой вариант терапии крайне дорогостоящим (подробнее см. табл. 1–3).

В российском законодательстве можно найти фрагментарные упоминания лекарственных средств, которые могут быть отнесены к ЛППТ. Так, в Федеральном законе (ФЗ) № 61 «Об обращении лекарственных средств» в числе биологических лекарственных средств упоминаются генотерапевтические лекарственные препараты, фармацевтическая субстанция которых «является или включает в себя рекомбинантную нуклеиновую кислоту, позволяющую осуществлять регулирование, репарацию, замену, добавление или удаление генетической последовательности» [15]. Кроме того, согласно ФЗ № 86, генная терапия (генотерапия) — это «совокупность генно-инженерных (биотехнологических) и медицинских методов, направленных на внесение изменений в генетический аппарат соматических клеток человека в целях лечения заболеваний» [16]. Аналогом понятий «лекарственный препарат для терапии соматическими клетками» и «тканеинженерный препарат» в российском законодательстве является термин «биомедицинский клеточный продукт».

Таблица 1. Лекарственные препараты передовой терапии ( $n = 19$ ), зарегистрированные в странах Европейского союза и Великобритании (адаптировано из [19, 22])Table 1. Advanced-therapy medicinal products ( $n = 19$ ) registered in the European Union countries, Great Britain (adapted from [19, 22])

Дата регистрации	Код АТХ	Категория ЛППТ	МНН	Торговое наименование	Показание	Применение у детей
20/2/2023	B02BD16	Генная терапия	Etranacogene dezaparvovec	Hemgenix	Гемофилия В	Нет
24/8/2022	B02BD15	Генная терапия	Valoctocogene roxaparvovec	Roctavian	Гемофилия А	Нет
18/7/2022	A16AB26	Генная терапия	Elaelocogene exuparvovec	Upstaza	Тяжелый дефицит ароматической L-аминокислотной декарбоксилазы	С 18 мес
4/4/2022	L01XL08	Генная терапия	Lisocabtagene maraleucel	Breyanzi	В-клеточная лимфома	Нет
18/8/2021	L01XL07	Генная терапия	Idecabtagene vicleucel	Abecma	Множественная миелома	Нет
16/7/2021	A16AX21	Генная терапия	Eivaldogene autotemcel	Skysora	Ранняя церебральная адренолейкодистрофия у пациентов в возрасте до 18 лет с мутацией в гене ABCD1	Мальчики 4–17 лет
17/12/2020	N07	Генная терапия	Аутологичные CD34 <sup>+</sup> -клетки, содержащие ген, кодирующий арилсульфатазу А	Libmeldy	Метахроматическая лейкодистрофия	Да
14/12/2020	L01XL06	Генная терапия	Brexucabtagene autoleucel	Tecartus	Мантийноклеточная лимфома	Нет
29/5/2019	B06A	Генная терапия	Аутологичные CD34 <sup>+</sup> -клетки, содержащие трансдуцированный лентивирусным вектором lentiglobin BV305, кодирующий ген бета-A-T87Q-глобина	Zynteglo	$\beta$ -талассемия	Да
22/11/2018	S01XA27	Генная терапия	Voretigene neparvovec	Luxturna	Наследственные дистрофии сетчатки, опосредованные RPE65, у людей с потерей зрения	Да
23/8/2018	L01XL03	Генная терапия	Axicabtagene ciloleucel	Yescarta	Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома	Нет

Таблица 1. Продолжение  
Table 1. Continuation

Дата регистрации	Код АТХ	Категория ЛППТ	МНН	Торговое наименование	Показание	Применение у детей
22/8/2018	L01XL04	Генная терапия	Tisagenlecleucel	Kymriah	Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома; острый В-клеточный лимфобластный лейкоз	Да
23/3/2018	L04AX08	Генная терапия	Darvadstrocel	Alofisel	Ректальные свищи при болезни Крона	Нет
10/7/2017	M09AX02	Клеточная терапия	Сферонды человеческих аутологичных матрикс-ассоциированных хондроцитов	Spherex	Заболевания с поражением хрящевой ткани	Подростки
18/8/2016	L01	Генная терапия	Аллогенные Т-клетки, генетически модифицированные ретровирусным вектором, кодирующим усеченную форму рецептора низкоаффинного фактора роста нервов человека ( $\Delta$ LNGFR) и тимидинкиназу вируса простого герпеса I (HSV-TK Mut2)	Zalmaxis	Гаплоидентичная ТТСК	Нет
26/5/2016	L03	Генная терапия	Аутологичная фракция клеток, содержащая CD34 <sup>+</sup> -клетки, трансдучированные ретровирусным вектором, кодирующим аденозиндезаминазу человека	Strimvelis	Тяжелые иммунодефициты	Да
16/12/2015	L01XL02	Генная терапия	Talimogene laherparepvec	Imlygic	Меланома	Да
17/2/2015	S01XA19	Клеточная терапия	Выращенные ex vivo аутологичные эпителиальные клетки роговицы человека, содержащие стволовые клетки	Holoclar	Дефицит лимбальных стволовых клеток после ожогов глаз	Нет
5/10/2009	M09AX02	Клеточная терапия	Жизнеспособные аутологичные клетки хряща, размноженные ex vivo, экспрессирующие специфические маркерные белки	ChondroSelect	Заболевания хряща	Нет

Примечание. АТХ — анатомо-терапевтическо-химическая классификация; ЛППТ — лекарственные препараты пероральной терапии; МНН — международное непатентованное наименование; ТТСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; RPE65 (англ. Retinal pigment epithelium-specific 65 kDa protein) — специфичный для пигментного эпителия сетчатки белок массой 65 кДа. Note. ATC classification (ATX) — Anatomical Therapeutic Chemical Classification System; ATMP (ЛППТ) — Advanced-Therapy Medicinal Products; INN (МНН) — international nonproprietary name; HSCT (ТТСК) — hematopoietic stem cell transplantation; RPE65 — Retinal pigment epithelium-specific 65 kDa protein.

**Таблица 2.** Лекарственные препараты передовой терапии ( $n = 32$ ), зарегистрированные в США (адаптировано из [20])  
**Table 2.** Advanced-therapy medicinal products ( $n = 32$ ) registered in USA (adapted from [20])

Дата регистрации	Код АТХ	Категория ЛППТ	МНН	Торговое наименование	Показание	Применение у детей
30/6/2023	B02BD15	Генная терапия	Valoctosogene гохарпарвус	Roctavian	Гемофилия А	Нет
23/6/2023	A10XX02	Аллогенные клетки поджелудочной железы	Donislecel	Lantidra	Сахарный диабет 1-го типа	Нет
22/6/2023	M09AX15	Генная терапия	Delandistrogene тохарпарвус	Elevidys	Мышечная дистрофия Дюшенна	Дети 4–5 лет
13/5/2023	D03AX16	Генная терапия	Veremagene геррепарвус	Vyjuvek	Буллезный дистрофический эпидермолиз	С 6 мес
17/4/2023	Не присвоен	Модифицированная никотинамидом аллогенная терапия гемопоэтическими клетками-предшественниками	Omidubicel	Omisirge	Трансплантация пуповинной крови после миелоаблативного кондиционирования	С 12 лет
16/12/2022	L01XL10	Генная терапия	Nadofaragene фирденарвус	Adstiladrin	Неинвазивный рак мочевого пузыря	Нет
22/11/2022	B02BD16	Генная терапия	Etranacogene дезарпарвус	Hemgenix	Гемофилия В	Нет
16/9/2022	A16AX21	Генная терапия	Elivaldogene аутотемсел	Skysona	Ранняя церебральная аденолейкодистрофия у пациентов в возрасте до 18 лет с генетической мутацией ABCD1	Мальчики 4–17 лет
17/8/2022	B06AX02	Генная терапия	Betibeglogene аутотемсел	Zynteglo	$\beta$ -талассемия	Да
28/2/2022	L01XL05	Генная терапия	Ciltacabtagene аутолеузел	Carvykti	Множественная миелома	Нет
10/8/2021	Не присвоен	Тканеинженерный препарат	Аллогенная ткань тимуса	Rethymic	Врожденная атимия	Да
15/6/2021	Не присвоен	Тканеинженерный препарат	Аллогенные культивируемые кератиноциты и дермальные фибробласты в мышечном коллагене	Stratagraft	Ожоги кожи	Нет
26/3/2021	L01XL07	Генная терапия	Idecabtagene вилеузел	Abecma	Множественная миелома	Нет
5/2/2021	L01XL08	Генная терапия	Li-socabtagene маралеузел	Breyanzi	В-клеточная лимфома	Нет
24/7/2020	L01XL06	Генная терапия	Vrexcasabtagene аутолеузел	Tecartus	Лимфома из мантийных клеток, острый лимфобластный лейкоз	Нет
24/5/2019	M09AX09	Генная терапия	Opasemlogene аберарвус	Zolgensma	Спинальная мышечная атрофия	Дети до 2 лет
21/6/2018	Не присвоен	Клеточная терапия	Гемопоэтическая клетка-предшественник, пуповинная кровь	Отсутствует	ТГСК	Да

Таблица 2. Продолжение  
Table 2. Continuation

Дата регистрации	Код АТХ	Категория ЛППТ	МНН	Торговое наименование	Показание	Применение у детей
19/12/2017	S01XA27	Генная терапия	Voretigene neparvoges	Luxturna	Наследственные дистрофии сетчатки, опосредованные RPE65, у людей с потерей зрения	Да
18/10/2017	L01XL03	Генная терапия	Axicabtagene ciloleucel	Yescarta	Диффузная В-крупноклеточная лимфома	Нет
30/8/2017	L01XL04	Генная терапия	Tisagenlecleucel	Kymriah	Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома; острый В-клеточный лимфобластный лейкоз	Да
13/12/2016	Не присвоен	Тканеинженерный препарат	Аутологичные культивированные хондроциты на коллагеновой мембране свиныи	Masi	Дефекты хряща	Нет
1/9/2016	Не присвоен	Клеточная терапия	Аллогенная гемопозитическая клетка-предшественник, пуповинная кровь	Clevecord	ТГСК	Да
28/1/2016	Не присвоен	Клеточная терапия	Гемопозитическая клетка-предшественник, пуповинная кровь	Отсутствует	ТГСК	Да
27/10/2015	L01XL02	Генная терапия	Talimogene laherparepves	Imlygic	Меланома	Да
13/6/2013	Не присвоен	Клеточная терапия	Гемопозитическая клетка-предшественник, пуповинная кровь	отсутствует	ТГСК	Да
30/5/2013	Не присвоен	Клеточная терапия	Аллогенная гемопозитическая клетка-предшественник, пуповинная кровь	Allocoird	ТГСК	Да
4/10/2012	Не присвоен	Клеточная терапия	Аллогенная гемопозитическая клетка-предшественник, пуповинная кровь	Ducord	ТГСК	Да
24/5/2012	Не присвоен	Клеточная терапия	Гемопозитическая клетка-предшественник, пуповинная кровь	отсутствует	ТГСК	Да
9/3/2012	Не присвоен	Клеточная терапия	Аллогенные культивируемые кератиноциты и фибробласты в бычьем коллагене	Gintuit	Слизисто-десневые заболевания у взрослых	Нет
10/11/2011	Не присвоен	Клеточная терапия	Гемопозитическая клетка-предшественник, пуповинная кровь	Немасcord	Неродственная ТГСК	Да
21/6/2011	Не присвоен	Клеточная терапия	Azfcel-T	Laviv	Носогубные морщины	Нет
29/4/2010	L03AX17	Клеточная терапия	Sipuleucel-T	Provenge	Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы	Нет

Примечание. АТХ — анатоми-терапевтически-химическая классификация; ЛППТ — лекарственные препараты пероральной терапии; МНН — международное непатентованное наименование; ТГСК — трансплантация гемопозитических стволовых клеток; RPE65 (англ. Retinal pigment epithelium-specific 65 kDa protein) — специфичный для пигментного эпителия сетчатки белок массой 65 кДа. Note. ATC classification (ATX) — Anatomical Therapeutic Chemical Classification System; ATMP (ЛППТ) — Advanced-Therapy Medicinal Products; INN (МНН) — international nonproprietary name; HSCT (ТГСК) — hematopoietic stem cell transplantation; RPE65 — Retinal pigment epithelium-specific 65 kDa protein.

Таблица 3. ЛППТ (n = 16), зарегистрированные в Японии (адаптировано из [21])

Table 3. Advanced-therapy medicinal products (n = 16) registered in Japan (adapted from [21])

Дата регистрации	Код АТХ	Категория ЛППТ	МНН	Торговое наименование	Показание	Применение у детей
26/2/2022	L01XL05	Генная терапия	Ciltacabtagene autoleucel	Carvykti	Множественная миелома	Нет
20/1/2022	L01XL07	Генная терапия	Idecabtagene vicleucel	Abecma	Множественная миелома	Нет
20/1/2022	Не присвоен	Тканеинженерный препарат	Аутологичный пласт клеток эпителия, полученный из человеческой слизистой оболочки полости рта, на амниотической мембране	TR9	Дефекты слизистой оболочки полости рта	Нет
27/9/2021	L04AX08	Клеточная терапия	Darvadstrocel	Alofisel	Ректальные свищи при болезни Крона	Нет
11/6/2021	Не присвоен	Генная терапия	Teseraturev	Delytact	Злокачественная глиома	Нет
11/6/2021	Не присвоен	Тканеинженерный препарат	Пласт эпителия, полученный из человеческой (аутологичной) слизистой оболочки полости рта	Oscual	Дефекты слизистой оболочки полости рта	Нет
22/3/2021	L01XL08	Генная терапия	Lisocabtagene maraleucel	Breyanzi	В-клеточная лимфома	Нет
22/1/2021	L01XL03	Генная терапия	Axicabtagene ciloleucel	Yescarta	Диффузная В-крупноклеточная лимфома	Нет
19/3/2020	M09AX09	Генная терапия	Opasemogene aberavogues	Zolgensma	Спинальная мышечная атрофия	Дети до 2 лет
19/3/2020	Не присвоен	Тканеинженерный препарат	Пласт роговичного эпителия, полученный из лимба роговицы человека (аутологичный)	Nepic	Травма роговицы	Нет
26/3/2019	L01XL04	Генная терапия	Tisagenlecleucel	Kymriah	Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома; острый В-клеточный лимфобластный лейкоз	Нет
26/3/2019	C05XX01	Генная терапия	Veremingenone pepplasmid	Collatogene	Ишемия конечности	Нет
28/12/2018	Не присвоен	Клеточная терапия	Аутологичные мезенхимальные стволовые клетки	Stemiras	Травма спинного мозга	Нет
29/9/2016	Не присвоен	Тканеинженерный препарат	Пласт клеток, полученный из эпидермиса человека (аутологичный)	JACE	Ожоги кожи	Нет
18/9/2015	Не присвоен	Клеточная терапия	Аллогенные мезенхимальные стволовые клетки человека	Temcell	Реакция «трансплантат против хозяина»	Да
18/9/2015	Не присвоен	Тканеинженерный препарат	Аутологичный пласт клеток, полученный из скелетных миобластов человека	HeartSheet	Сердечная недостаточность	Нет

Примечание. АТХ — анатомо-терапевтически-химическая классификация; ЛППТ — лекарственные препараты передовой терапии; МНН — международное непатентованное наименование.

Note. ATC classification (ATX) — Anatomical Therapeutic Chemical Classification System; ATMP (ЛППТ) — Advanced-Therapy Medicinal Products; INN (МНН) — international nonproprietary name.

Согласно ФЗ № 180 «О биомедицинских клеточных продуктах», биомедицинский клеточный продукт — это «комплекс, состоящий из клеточной линии (клеточных линий) и вспомогательных веществ либо из клеточной линии (клеточных линий) и вспомогательных веществ в сочетании с прошедшими государственную регистрацию лекарственными препаратами для медицинского применения (далее — лекарственные препараты), и (или) фармацевтическими субстанциями, включенными в государственный реестр лекарственных средств, и (или) медицинскими изделиями» [17]. В этом же законе упоминаются аутологичный биомедицинский клеточный продукт как «содержащий в своем составе клеточную линию (клеточные линии), полученную из биологического материала определенного человека, и предназначенный для применения этому же человеку», а также аллогенный биомедицинский клеточный продукт, «содержащий в своем составе клеточную линию (клеточные линии), полученную из биологического материала определенного человека, и предназначенный для применения другим людям», и комбинированный биомедицинский клеточный продукт, «содержащий в своем составе клеточные линии, полученные из биологического материала нескольких людей, и предназначенный для применения одному из них» [17].

В соответствии с Соглашением о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза (ЕАЭС) [18], к высокотехнологичным лекарственным препаратам отнесены генотерапевтические лекарственные препараты, лекарственные препараты на основе соматических клеток и препараты тканевой инженерии. Согласно определению ЕАЭС, генотерапевтический лекарственный препарат — это биологический лекарственный препарат:

- содержащий активное вещество, рекомбинантную нуклеиновую кислоту или состоящее из нее, используемую или вводимую человеку с целью регулирования, восстановления, замены, добавления или удаления генетической последовательности;
- терапевтический, профилактический или диагностический эффекты которого напрямую обусловлены последовательностью рекомбинантной нуклеиновой кислоты, которую он содержит, или продуктом генетической экспрессии этой последовательности.

Генотерапевтические лекарственные препараты не включают в себя вакцины против инфекционных заболеваний.

Лекарственный препарат на основе соматических клеток — это биологический лекарственный препарат:

- содержащий или состоящий из клеток или тканей, которые подвергались существенным манипуляциям<sup>1</sup> таким образом, что их биологические характеристики, физиологические функции или структурные свойства, значимые для клинического использования, были изменены;
- или состоящий из клеток или тканей, которые не предназначены для применения с целью осуществления одних и тех же основных функций у реципиента и донора;

- применяемый у человека с целью лечения, профилактики или диагностики заболевания посредством фармакологического, иммунологического или метаболического действия входящих в его состав клеток или тканей.

### КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПЕРЕДОВОЙ ТЕРАПИИ

На конец 2023 г. в странах Европейского союза (ЕС), Великобритании, США и Японии было зарегистрировано 49 уникальных ЛППТ [19–22], из числа которых 49% ( $n = 24$ ) представлены генотерапевтическими препаратами, 32% ( $n = 16$ ) — клеточными и 19% ( $n = 9$ ) — тканеинженерными продуктами. Только 47% ЛППТ (23 из 49) зарегистрированы для применения у детей и подростков. Из 24 генотерапевтических препаратов 6 (axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel, lisocabtagene maraleucel, brexucabtagene autoleucel, idocabtagene vicleucel и ciltacabtagene autoleucel) содержат CAR (chimeric antigen receptor), используемый для адаптивной клеточной терапии генетически модифицированными Т-лимфоцитами. Большинство из зарегистрированных ЛППТ предназначены для однократного введения, хотя некоторые (Holoclar, Strimvelis) могут быть введены повторно, в случае если однократное введение оказалось неэффективным [23, 24]. Безусловным лидером по количеству зарегистрированных препаратов является США (32 лекарственных средства) (см. табл. 1–3).

В России в 2021 г. зарегистрирован первый российский лекарственный препарат генной терапии спинальной мышечной атрофии — онасемноген абепарвовек (Zolgensma, Новартис). В 2023 г. зарегистрирован тисагенлеклейцел (Kymriah, Новартис) — препарат для CAR-T-терапии острого лимфобластного лейкоза у пациентов в возрасте от 3 до 25 лет, а также рецидивирующей или рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомы у взрослых пациентов.

### НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПЕРЕДОВОЙ ТЕРАПИИ

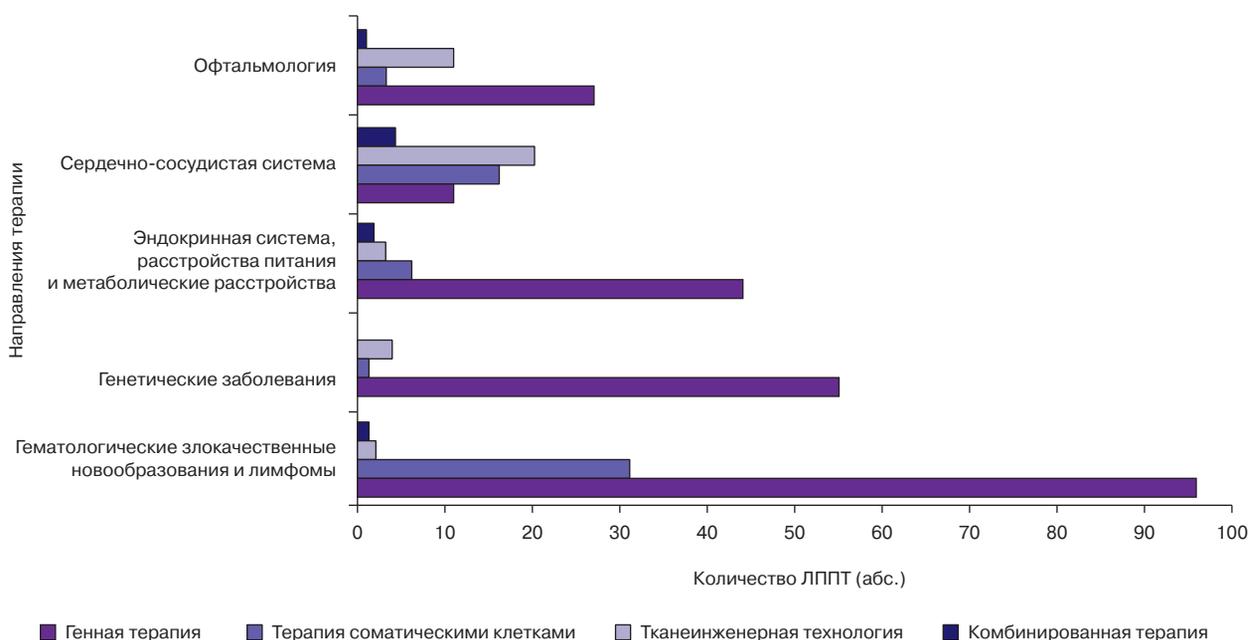
Генная терапия остается самым исследуемым направлением передовой терапии. Так, по данным G. Wilkins и соавт. (2023), из 583 исследований ЛППТ, проводимых в 2022 г., в 57% случаев изучали препарат для генной терапии, в 25% — для терапии соматическими клетками, в 16% — тканеинженерный препарат, в менее чем 2% — комбинированный препарат [22]. При этом более 40% клинических исследований находилось на этапах фазы I/II, 18% завершены. Чаще всего ЛППТ применяли в онкогематологии и терапии лимфом, а также генетических заболеваний (см. рисунок). Также отмечено, что более половины разрабатываемых ЛППТ являются аллогенными (53%,  $n = 328$ ), почти 40% — аутологичными ( $n = 243$ ), в 44 случаях тип продукта не установлен.

### ОГРАНИЧЕНИЯ ВНЕДРЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПЕРЕДОВОЙ ТЕРАПИИ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ

Производство ЛППТ связано с применением сложных высокозатратных технологий, требует высокой степени индивидуализации и часто связано со сложной логистикой (например, применение CAR-T-терапии) и, как следствие, исключительно высокой стоимостью [25]. В 2023 г. ежегодные продажи ЛППТ в мире достигли \$20 млрд, увеличив общую рыночную капитализацию биофармацевтических компаний более чем на \$300 млрд [5]. Вместе с тем

<sup>1</sup> Не рассматриваются в качестве существенных манипуляций разрезание, измельчение, придание формы, центрифугирование, обработка растворами антибиотиков или антисептиков, стерилизация, облучение, разделение клеток, их концентрирование или очистка, фильтрование, лиофилизация, замораживание, криоконсервация, витрификация.

**Рисунок.** Основные области применения ЛППТ (заимствовано из [22])  
**Figure.** Major areas for advanced-therapy medicinal products implementation (borrowed from [22])



*Примечание.* По данным 616 отчетов, в которых представлены результаты исследования 482 уникальных ЛППТ. Источник: Wilkins G. и соавт., 2023 [22]. Распространяется по лицензии CC BY 4.0.

*Note.* According to 616 reports presenting study results of 482 unique ATMPs. Source: Wilkins G. et al., 2023 [22]. Distributed under the license CC BY 4.0.

разработка и внедрение в клиническую практику как разрабатываемых, так и зарождающихся медицинских технологий сопряжены с высокими рисками и для разработчиков, и для пациентов. Так, сложность демонстрации клинической ценности ЛППТ для плательщиков, в том числе ввиду реализации процедуры ускоренной регистрации [26], небольшие фрагментированные рынки, а также производственные и логистические трудности уже привели к отзыву (не продлению) ранее выданных регистрационных удостоверений их держателями [27]. Кроме того, в систематическом обзоре J. Meng и соавт. (2023), включившем 33 исследования (2172 пациента) трех продуктов CAR-T-клеточной терапии, тисагенлеклейцела (Kymriah), аксикабтагена цилолейцела (Yescarta) и лизокабтагена маралейцела (Breyanzi), была продемонстрирована высокая частота развития тяжелого иммуноопосредованного синдрома нейротоксичности на фоне терапии аксикабтагеном цилолейцелом (31%) и угрожающего жизни синдрома высвобождения цитокинов у пациентов с лейкозом на фоне терапии тисагенлеклейцелом (55%) [28].

### ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПЕРЕДОВОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ

С целью определения перспективных направлений внедрения ЛППТ в педиатрии проведен анализ литературы за 3-летний период (2020–2023 гг.). Поиск осуществлен в базах данных Medline/PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) по поисковому запросу [advanced therapy medical product] OR [gene therapy] OR [cell therapy] OR [Combined medical product] OR [CAR-T] AND [children] и eLIBRARY.RU ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)) по поисковому запросу [лекарственные продукты передовой терапии] ИЛИ [генная терапия] ИЛИ [клеточная терапия] ИЛИ [тканеинженерный препарат] ИЛИ [CAR-T] И [дети]. Критерии включения источников: наличие в открытом доступе полнотекстовой версии статьи, применяемая технология

относится к ЛППТ, целевая популяция — дети. Критерии невключения не использовали. Таким образом были получены сведения о 18 181 публикации (на русском языке 265), из них критериям включения соответствовали 308 работ (на русском языке 15). Большинство исследований посвящено изучению генной терапии, включая CAR-T ( $n = 228$ ), значительно реже изучали препараты клеточной терапии ( $n = 55$ ) и тканеинженерные технологии ( $n = 25$ ).

#### Генная терапия

##### Терапия моногенных заболеваний

Моногенные наследственные заболевания — идеальные кандидаты для разработки лекарственных препаратов генной терапии [29]. В настоящее время препараты генной терапии у детей зарегистрированы для лечения тяжелого дефицита ароматической L-аминокислотной декарбоксилазы, ранней церебральной адренолейкодистрофии у пациентов с мутацией в гене *ABCD1*, метахроматической лейкодистрофии,  $\beta$ -талассемии, наследственной дистрофии сетчатки, опосредованной RPE65, тяжелых врожденных иммунодефицитов, мышечной дистрофии Дюшенна, буллезного дистрофического эпидермолиза, спинальной мышечной атрофии (см. табл. 1–3). Ведется разработка генотерапевтических препаратов у детей для лечения серповидно-клеточной анемии [30], муковисцидоза [31], широкого спектра наследственных ретинопатий [32, 33], болезни накопления гликогена [34], фенилкетонурии [35].

##### CAR-T-терапия острого лимфобластного лейкоза у детей

Лейкозы являются наиболее распространенными видами рака у детей, а острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — наиболее распространенным вариантом детского лейкоза [36]. Появление T-клеточной терапии,

нацеленной на рецептор химерного антигена CD19 (CAR), изменило подход к лечению рецидивирующего/рефрактерного В-клеточного острого лимфобластного лейкоза у педиатрических пациентов. Тисагенлеклейцел (Kymriah, ранее CTL019, Novartis, Швейцария) состоит из аутологичных CAR-T-клеток, генетически модифицированных *ex vivo* с использованием лентивирусного вектора, кодирующего анти-CD19 CAR, который включает домен стимулирующей молекулы 4-1BB [37]. Была продемонстрирована его эффективность в отношении общей частоты ремиссии в течение 3 мес, составившей 81%. Показатели безрецидивной и общей 6-месячной выживаемости составили 73% (95% доверительный интервал [ДИ] 60; 82) и 90% (95% ДИ 81; 95) соответственно и 50% (95% ДИ 35; 64) и 76% (95% ДИ 63; 86) через 12 мес [38]. Вместе с тем описаны многочисленные механизмы ускользания эффекта, включая мутации в гене *CD19*, которые приводят к потере внеклеточного домена, переключению линии с рецидивирующим лейкозом, имеющим фенотип острого миелоидного лейкоза, и повторное появление ранее существовавшего клона CD19-лимфоцитов [39]. В связи с чем в настоящее время активно ведется работа по совершенствованию методологии проведения CAR-T-терапии при В-клеточном ОЛЛ у детей, в том числе по нацеливанию на дополнительные антигены, например CD22 [40, 41]. В этой связи реализуется тактика последовательного или совместного введения двух продуктов CAR-T-клеток, один из которых экспрессирует CD19, другой — CD22 CAR. Кроме того, осуществляется конструирование Т-клеток для одновременной экспрессии CD19 CAR и CD22 CAR [42]. Наибольший клинический опыт получен при введении двух CAR-T-клеточных продуктов [43, 44].

Как клеточные продукты, CAR-T-клетки обладают уникальной токсичностью: к острым токсическим эффектам Т-клеточной терапии CAR относят синдром высвобождения цитокинов (англ. cytokine release syndrome; CRS), синдром нейротоксичности, ассоциированной с иммунными эффекторными клетками (англ. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; ICANS), синдром лизиса опухоли и В-клеточную аплазию и гипогаммаглобулинемию [45]. Распознавание и управление рисками токсичности CAR-T-клеток имеют решающее значение для безопасного и широкого применения этого вида терапии. В настоящее время в отношении острых токсических реакций стандартизированы как методы диагностики, так и терапевтические подходы, в том числе и у детей [45–47]. Вместе с тем имеются ограниченные сведения и о долгосрочной токсичности терапии CD19 CAR-T-клетками [48], что требует проведения регистровых наблюдательных исследований. Наряду с профилактикой и своевременной диагностикой токсических эффектов CAR-T для снижения рисков их развития предпринимаются попытки модификации самих Т-лимфоцитов. Так, было продемонстрировано, что увеличение длины трансмембранного домена CD19 потенциально снижает риски развития синдрома высвобождения цитокинов [49].

В большинстве методов лечения, основанных на CAR, используются аутологичные Т-клетки, что усложняет логистику: требуется несколько недель, прежде чем аутологичные CAR-T-клетки будут готовы к применению [50, 51]. Одним из очевидных путей продвижения клеточных терапий CAR является создание генетически модифицированных «универсальных» аллогенных Т-клеток CAR, НК-клеток, плюрипотентных стволовых клеток и клеток-предшественников, которые можно заранее модифицировать и хранить [52], что позволит сократить время ожидания пациентом готового продукта, значительно

увеличит масштабы производства и уменьшит его себестоимость [53].

Варианты CAR-T у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным Т-клеточным ОЛЛ ограничены, поскольку большинство целевых антигенов экспрессируются также на нормальных Т-клетках, что приведет к иммунодефициту, который, в отличие от истощения В-клеток, в настоящее время не может быть компенсирован [54]. Существуют две группы антигенов Т-клеточного ОЛЛ, в том числе и у детей, на которые нацелена разрабатываемая терапия CAR-T-клетками: пан-Т-антигены (CD5, CD7), которые широко экспрессируются в Т-клетках при ОЛЛ; антигены с ограниченным подмножеством (CD1a, TRBC1) [54]. Наибольшие усилия на сегодняшний день нацелены на CD5-модифицированные Т-клетки [55]. Продолжаются клинические исследования CD7-модифицированных CAR-T-клеток, эффективных при рецидивирующем/рефрактерном Т-клеточном ОЛЛ [56, 57]. Также изучаются дополнительные мишени для Т-клеточного ОЛЛ и/или стратегий совместного нацеливания аллогенных CAR-T-клеток или CAR-NK-клеток [57].

### **CAR-T-клетки при солидных опухолях у детей**

Отсутствие надежных опухоль-ассоциированных антигенов при солидном раке ограничивает применение CAR-T-терапии [49]. Дополнительные сложности, ограничивающие применение адаптивной клеточной терапии при злокачественных солидных опухолях у детей, связывают с различиями в функционировании иммунной системы взрослых и детей, а также различиями в гистологическом происхождении опухолей в указанных возрастных группах [58]. В адаптивной иммунной системе у детей больше регуляторных Т-клеток с большей активностью Т-хелперов 1-го типа (Th1), тогда как в популяции дендритных клеток больше плазмацитоидных дендритных клеток в сравнении с миелоидными [59]. В подростковом возрасте соотношение Th1 и Th2 выравнивается, что увеличивает антипатогенную эффективность иммунной системы [60].

Что касается происхождения опухолей, то рак у детей обычно возникает из менее дифференцированных мезенхимальных клеток, чем у взрослых [61]. Более того, опухоли у взрослых, возникающие вследствие действия канцерогенных факторов, содержат сотни несинонимичных мутаций, связанных с онкогенезом, тогда как опухоли у детей имеют более низкую мутационную нагрузку [62], что приводит к снижению их иммуногенности и меньшей лимфоцитарной инфильтрации [63]. Таким образом, при использовании аутологичных Т-лимфоцитов для CAR-T их количество у детей может быть меньше, чем у взрослых. Подобно опухолям взрослых, опухоли у детей поддерживают иммуносупрессивное микроокружение, включая инфильтрацию ассоциированными с опухолью макрофагами и клетками-супрессорами миелоидного происхождения, а также метаболические нарушения, которые создают микроокружение, враждебное пролиферации цитотоксических лимфоцитов [64]. В настоящее время не зарегистрировано ни одного лекарственного препарата CAR-T-терапии при мезенхимальных опухолях у детей, тем не менее, ведутся исследования, оценивающие возможность применения CAR-T-технологии в терапии остеосаркомы — наиболее распространенного злокачественного новообразования костей у детей и подростков [65, 66].

### **Клеточная терапия**

#### **Терапия сахарного диабета 1-го типа**

Для терапии сахарного диабета 1-го типа (СД1) в США зарегистрирован единственный ЛППТ — аллогенные

клетки поджелудочной железы donislecel (Lantidra) для применения у взрослых [67]. В перспективе клеточная терапия рассматривается как альтернатива пожизненному введению инсулина пациентам с СД1 [68]. В настоящее время при использовании на ранних стадиях заболевания, когда все еще присутствует значительная доля жизнеспособных  $\beta$ -клеток, для сохранения их функции в качестве перспективных методов клеточной терапии, в том числе и у детей, рассматриваются адоптивный перенос или размножение *in vivo* островковых антигенспецифических Т-регуляторных клеток [69], трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [70] и введение толерогенных дендритных клеток [71]. На поздних стадиях заболевания в отсутствие функционально сохраненных  $\beta$ -клеток рассматривается применение эмбриональных стволовых клеток [72], индуцированных плюрипотентных стволовых клеток [73] и мезенхимальных стволовых клеток [74], являющихся неограниченным источником для получения  $\beta$ -клеток *in vitro*, что потенциально может устранить нехватку доноров поджелудочной железы.

#### **Применение мезенхимальных стромальных клеток в педиатрии**

Мезенхимальные стромальные клетки являются клетками-предшественниками, способными дифференцироваться в различные клеточные линии, включая кости, хрящи, сухожилия, связки, строму костного мозга, адипоциты, дерму, соединительную ткань, гепатоциты и нейрональные клетки [75]. Они могут быть выделены из костного мозга и некоторых других тканей человека и размножены *in vitro* [76]. Кроме иммуномодулирующей функции, реализуемой посредством индукции пролиферации зрелых плазматикоидных дендритных клеток, продукции регуляторного интерлейкина (IL) 10, ингибирования секреции Th1- и NK-клетками интерферона гамма, увеличения секреции Th2 IL-4, ингибирования функции В-клеток и индукции созревания регуляторных Т-клеток [77], описана способность мезенхимальных клеток усиливать регенераторные способности собственных тканей [78].

Наиболее изученными и доступными источниками мезенхимальных стволовых клеток являются жировая ткань [79], костный мозг и ткань пуповины [80]. Вследствие низкого содержания мезенхимальных стволовых клеток в тканях их обычно культивируют *ex vivo* до достижения достаточного для клинического применения количества. При этом при культивировании клетки сохраняют типичную веретенообразную морфологию, недифференцированное состояние, экспрессию специфических поверхностных маркеров и нормальный кариотип [81]. Рост мезенхимальных клеток *in vitro* характеризуется образованием колоний, определяемых как колониеобразующие единичные фибробласты (КОЕ-F), каждая из которых происходит из одной клетки-предшественника [82].

Эффективность и безопасность терапии мезенхимальными стволовыми клетками изучена в небольшом количестве, как правило, проспективных наблюдательных исследований с малыми выборками пациентов и отсутствием сравнения, что, вероятно, является причиной противоречивости полученных результатов. Имеется опыт клинического применения мезенхимальных стволовых клеток у детей для лечения бронхолегочной дисплазии [83–86], неонатального инсульта и гипоксической энцефалопатии [87–90], а также детского церебрального паралича [91, 92], при травмах головного мозга [93] и аутизме [94].

Способность мезенхимальных стволовых клеток поддерживать пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических стволовых клеток в различные линии

клеток крови [95], а также ингибировать активность Т- и В-лимфоцитов как *in vitro*, так и *in vivo* побудила использовать их для терапии реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [96, 97]. В Японии для применения у детей по показанию «лечение острого стероид-рефрактерного РТПХ» зарегистрирован Temcell — единственный препарат клеточной терапии из аллогенных мезенхимальных стволовых клеток человека (см. табл. 3).

#### **Тканеинженерные технологии**

Разработка и активное внедрение в педиатрическую практику тканеинженерных технологий обусловлено острой потребностью в трансплантационном материале, особенно аутологичном [98]. Вместе с тем применение тканеинженерных препаратов у детей связано с определенными сложностями: ограниченное количество исходного материала для создания пула подходящих аутологичных клеток; продолжающееся структурное (например, из-за физического роста), биологическое (например, из-за гормональных изменений) и психологическое развитие ребенка [98]. В настоящее время разработки тканеинженерных препаратов для задач педиатрии сосредоточены на выборе подходящих источников клеток [99], создании сложных индивидуальных форм (например, с помощью 3D-биопечати) [100], в том числе с созданием трансплантатов с возможностью роста. Для повышения безопасности тканеинженерных препаратов при их применении у детей предложены подходы *in silico*, в том числе с использованием индивидуального компьютерного моделирования [101].

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

ЛППТ обладают потенциалом для изменения существующих терапевтических подходов, увеличения выживаемости и повышения качества жизни пациентов. Разработка ЛППТ ведется по широкому кругу показаний, что требует от разработчиков соблюдения компромисса между технологиями, нацеленными на лечение как распространенных, так и редких заболеваний, а также оценки зрелости конкретных методов, возможности масштабирования производства, в том числе на основе платформенных подходов. Активное внедрение ЛППТ в клиническую практику требует разработки моделей ценообразования и возмещения затрат, которые позволят учесть высокие расходы на производство и персонализацию терапии. Достижение указанных целей позволит сделать ЛППТ коммерчески успешными для производителей и доступными для пациентов.

#### **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**

**Ю.М. Гомон**

<https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>

**А.С. Колбин**

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Harding SD, Armstrong JF, Faccenda E, et al. The IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY in 2024. *Nucleic Acids Res.* 2024;52(D1):D1438–D1449. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkad944>
- Clinical Pharmacology. Scope, Organisation, Training. Report of a WHO Study group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1970;446:5–21.
- CIOMS Cumulative glossary with a focus on pharmacovigilance. Geneva, Switzerland: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); 2022. doi: <https://doi.org/10.56759/ocef1297>
- Вербицкая Е.В., Белоусов Д.Ю., Колбин А.С. Доказательная медицина: новое в поиске доказательств // *Качественная клиническая практика.* — 2023. — № 3. — С. 15–28. — doi: <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-3-15-28> [Verbitskaya EV, Belousov DYu, Kolbin AS. Evidence-based medicine: new in the search for evidence. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2023;(3):15–28. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-3-15-28>]
- Frateman S, Xie W, Wu C, et al. *New drug modalities offer promise and Peril.* 2023. Available online: <https://www.bcg.com/publications/2023/benefits-and-risks-of-new-drug-modalities>. Accessed on January 01, 2024.
- Choi Y, Vinks AA, van der Graaf PH. Novel Therapeutic Modalities: The Future is Now. *Clin Pharmacol Ther.* 2023;114(3):493–496. doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.2996>
- Pizevska M, Kaeda J, Fritsche E, et al. Advanced therapy medicinal products' translation in Europe: a developers' perspective. *Front Med.* 2022;9:757647. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.757647>
- Garrison L, Jackson T, Paul D, Kenston M. Value-based pricing for emerging gene therapies: the economic case for a higher cost-effectiveness threshold. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25(7):793–799. doi: <https://doi.org/10.18553/jmcp.2019.18378>
- Lakdawalla DN, Phelps CE. Evaluation of medical technologies with uncertain benefits. *National Bureau of Economic Research.* July 11, 2019. Available online: <https://www.nber.org/papers/w26058>. Accessed on January 27, 2024.
- Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI). *Advanced therapy medicinal products (ATMPs).* Available online: <https://www.abpi.org.uk/value-and-access/advanced-therapy-medicinal-products-atmps>. Accessed on January 01, 2024.
- European Medicines Agency. *Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products.* Available online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-classification-advanced-therapy-medicinal-products\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-classification-advanced-therapy-medicinal-products_en-0.pdf). Accessed on January 01, 2024.
- U.S. Food and Drug Administration (FDA). *Code of Federal Regulation. Title 21: Food and drugs. Chapter I: Food and Drug Administration. Subchapter L: Regulations under certain other acts administered by the Food and Drug Administration. Part 1271: Human cells, tissues, and cellular and tissue-based products. Subpart A: General Provisions. Section 1271.3: How does FDA define important terms in this part?* Oct 17, 2023. Available online: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=1271.3>. Accessed on January 27, 2024.
- U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Part II. Application of current statutory authorities to human somatic cell therapy products and gene therapy products; Notice. *Federal Register.* 1993;58(179):53248–53251. Available online: <https://www.fda.gov/media/76647/download>. Accessed on January 27, 2024.
- BioProcess International. *Transforming personalized medicine into off-the-shelf cell therapies.* Available online: <https://bioprocessintl.com/sponsored-content/allogeneic-cell-therapy-transforming-personalized-medicine-into-off-the-shelf-cell-therapies>. Accessed on January 01, 2024.
- Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». [Federal Law dated April 12, 2010 No. 61-ФЗ “Ob obraschenii lekarstvennih sredstv”. (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/12174909>. Ссылка активна на 01.01.2024.
- Федеральный закон от 05 июня 1996 г. № 86-ФЗ «О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности» [Federal Law dated June 05, 1996 No. 86-ФЗ “O gosudarstvennom regulirovanii v oblasti genno-inzhenernoi deyatel'nosti”. (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/10135402>. Ссылка активна на 01.01.2024.
- Федеральный закон от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах». [Federal Law dated June 23, 2016 No. 180-ФЗ “O biomeditsinskih kletochnih produktah”. (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/71427992>. Ссылка активна на 01.01.2024.
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» (с изменениями на 24 ноября 2023 г.). [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016 No. 78 “On the Rules for Registration and Examination of Medicines for medical use” (as amended on November 24, 2023). (In Russ).] Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/456026097>. Ссылка активна на 27.01.2024.
- KEGG. *New Drug Approvals in Europe.* Available online: <https://www.genome.jp/kegg/drug/br08329.html#2>. Accessed on September 22, 2023.
- KEGG. *New Drug Approvals in the USA.* Available online: <https://www.genome.jp/kegg/drug/br08319.html>. Accessed on September 22, 2023.
- KEGG. *New Drug Approvals in Japan.* Available online: <https://www.genome.jp/kegg/drug/br08318.html#2>. Accessed on September 22, 2023.
- Wilkins GC, Lanyi K, Inskip A, et al. A pipeline analysis of advanced therapy medicinal products. *Drug Discov Today.* 2023;28(5):103549. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103549>
- European Medicines Agency. *Holoclax.* Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/holoclax>. Accessed on September 22, 2023.
- European Medicines Agency. *Strimvelis.* Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/strimvelis>. Accessed on September 22, 2023.
- Goula A, Gkioka V, Michalopoulos E, et al. Advanced therapy medicinal products challenges and perspectives in regenerative medicine. *J Clin Med Res.* 2020;12(12):780–786. doi: <https://doi.org/10.14740/jocmr3964>
- Rejon-Parrilla JC, Espin J, Garner S, et al. Pricing and reimbursement mechanisms for advanced therapy medicinal products in 20 countries. *Front Pharmacol.* 2023;14:1199500. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1199500>
- Aguilera-Cobos L, Rosario-Lozano MP, Ponce-Polo A, et al. Barriers for the evaluation of advanced therapy medicines and their translation to clinical practice: Umbrella review. *Health Policy.* 2022;126(12):1248–1255. doi: <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2022.10.007>
- Meng J, Wu X, Sun Z, et al. Efficacy and Safety of CAR-T Cell Products Axicabtagene Ciloleucl, Tisagenlecleucl, and Lisocabtagene Maraleucl for the Treatment of Hematologic Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021;11:698607. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.698607>
- Roth TL, Marson A. Genetic Disease and Therapy. *Annu Rev Pathol.* 2021;16:145–166. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032626>
- Olowoyeye A, Okwundu CI. Gene therapy for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;11(11):CD007652. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007652.pub7>
- Maule G, Arosio D, Cereseto A. Gene Therapy for Cystic Fibrosis: Progress and Challenges of Genome Editing. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):3903. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21113903>
- Piotter E, McClements ME, MacLaren RE. Therapy Approaches for Stargardt Disease. *Biomolecules.* 2021;11(8):1179. doi: <https://doi.org/10.3390/biom11081179>
- Hu ML, Edwards TL, O'Hare F, et al. Gene therapy for inherited retinal diseases: progress and possibilities. *Clin Exp Optom.* 2021;104(4):444–454. doi: <https://doi.org/10.1080/08164622.2021.1880863>
- Kishnani PS, Sun B, Koeberl DD. Gene therapy for glycogen storage diseases. *Hum Mol Genet.* 2019;28(R1):R31–R41. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz133>
- Wiedemann A, Oussalah A, Jeannesson É, et al. Phenylketonuria, from diet to gene therapy. *Med Sci (Paris).* 2020;36(8-9):725–734. doi: <https://doi.org/10.1051/medsci/2020127>

36. Noone AM, Howlader N, Krapcho M, et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2015*. National Cancer Institute; 2018. Available online: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2015](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015). Accessed on January 27, 2024.
37. Novartis Pharmaceuticals Corporation. *Package insert — Kymriah® (tisagenlecleucel)*. Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2018. Available online: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM573941.pdf>. Accessed on January 27, 2024.
38. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):439–448. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709866>
39. Lambie AJ, Myers RM, Taraseviciute A, et al. Preinfusion factors impacting relapse immunophenotype following CD19 CAR T cells. *Blood Adv*. 2023;7(4):575–585. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007423>
40. Shah NN, Highfill SL, Shalabi H, et al. CD4/CD8 T-cell selection affects chimeric antigen receptor (CAR) T-cell potency and toxicity: updated results from a phase I anti-CD22 CAR T-cell trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1938–1950. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03279>
41. Fry TJ, Shah NN, Orentas RJ, et al. CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy. *Nat Med*. 2018;24(1):20–28. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.4441>
42. Talleur AC, Naik S, Gottschalk S. Preventing relapse after CD19 CAR T-cell therapy for pediatric ALL: the role of transplant and enhanced CAR T cells. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2023;2023(1):91–96. doi: <https://doi.org/10.1182/hematology.2023000424>
43. Cordoba S, Onuoha S, Thomas S, et al. CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in pediatric and young adult patients with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia: a phase 1 trial. *Nat Med*. 2021;27(10):1797–1805. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01497-1>
44. Wang T, Tang Y, Cai J, et al. Coadministration of CD19- and CD22-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia: a single-arm, multicenter, phase II trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(9):1670–1683. doi: <https://doi.org/10.1200/jco.22.01214>
45. Schubert ML, Schmitt M, Wang L, et al. Side-effect management of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy. *Ann Oncol*. 2021;32(1):34–48. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.10.478>
46. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica*. 2020;105(2):297–316. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.229781>
47. Mahadeo KM, Khazal SJ, Abdel-Azim H, et al. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(1):45–63. doi: <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0075-2>
48. Epperly R, Shah NN. Long-term follow-up of CD19-CAR T-cell therapy in children and young adults with B-ALL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2023;2023(1):77–83. doi: <https://doi.org/10.1182/hematology.2023000422>
49. Dagar G, Gupta A, Masoodi T, et al. Harnessing the potential of CAR-T cell therapy: progress, challenges, and future directions in hematological and solid tumor treatments. *J Transl Med*. 2023;21(1):449. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04292-3>
50. MacDonald KN, Piret JM, Levings MK. Methods to manufacture regulatory T cells for cell therapy. *Clin Exp Immunol*. 2019;197(1): 52–63. doi: <https://doi.org/10.1111/cei.13297>
51. Aijaz A, Li M, Smith D, et al. Biomanufacturing for clinically advanced cell therapies. *Nat Biomed Eng*. 2018;2(6):362–376. doi: <https://doi.org/10.1038/s41551-018-0246-6>
52. Morgan MA, Büning H, Sauer M, Schambach A. Use of Cell and Genome Modification Technologies to Generate Improved “Off-the-Shelf” CAR T and CAR NK Cells. *Front Immunol*. 2020;11:1965. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01965>
53. Lulla PD, Brenner M. Emerging Challenges to Cellular Therapy of Cancer. *Cancer J*. 2023;29(1):20–27. doi: <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000637>
54. Scherer LD, Brenner MK, Mamonkin M. Chimeric antigen receptors for T-cell malignancies. *Front Oncol*. 2019;9:126. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00126>
55. Mamonkin M, Rouce RH, Tashiro H, Brenner MK. A T-cell-directed chimeric antigen receptor for the selective treatment of T-cell malignancies. *Blood*. 2015;126(8):983–992. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-02-629527>
56. Pan J, Tan Y, Wang G, et al. Donor-derived CD7 chimeric antigen receptor T cells for T-cell acute lymphoblastic leukemia: first-in-human, phase I trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(30):3340–3351. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00389>
57. Li S, Wang X, Yuan Z, et al. Eradication of T-ALL cells by CD7-targeted universal CAR-T cells and initial test of ruxolitinib-based CRS management. *Clin Cancer Res*. 2021;27(5):1242–1246. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-1271>
58. Pearson AD, Rossig C, Mackall C, et al. Paediatric Strategy Forum for medicinal product development of chimeric antigen receptor T-cells in children and adolescents with cancer: ACCELERATE in collaboration with the European Medicines Agency with participation of the Food and Drug Administration. *Eur J Cancer*. 2022;160: 112–133. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.10.016>
59. Hensel J, Metts J, Gupta A, et al. Adoptive Cellular Therapy for Pediatric Solid Tumors: Beyond Chimeric Antigen Receptor-T Cell Therapy. *Cancer J*. 2022;28(4):322–327. doi: <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000603>
60. Martinez DR, Permar SR, Fouda GG. Contrasting adult and infant immune responses to HIV infection and vaccination. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;23(2):84–94. doi: <https://doi.org/10.1128/CVI.00565-15>
61. 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>
62. Rahal Z, Abdulhai F, Kadara H, et al. Genomics of adult and pediatric solid tumors. *Am J Cancer Res*. 2018;8(8):1356–1386.
63. Casey DL, Cheung NV. Immunotherapy of pediatric solid tumors: treatments at a crossroads, with an emphasis on antibodies. *Cancer Immunol Res*. 2020;8(2):161–166. doi: <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-19-0692>
64. Kumar V, Patel S, Tcyganov E, et al. The nature of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment. *Trends Immunol*. 2016;37(3):208–220. doi: <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.01.004>
65. Li S, Zhang H, Shang G. Current status and future challenges of CAR-T cell therapy for osteosarcoma. *Front Immunol*. 2023;14:1290762. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1290762>
66. DeRenzo C, Gottschalk S. Genetically Modified T-Cell Therapy for Osteosarcoma: Into the Roaring 2020s. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1257:109–131. doi: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-43032-0\\_10](https://doi.org/10.1007/978-3-030-43032-0_10)
67. FDA News Release. *FDA Approves First Cellular Therapy to Treat Patients with Type 1 Diabetes*. Available online: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-cellular-therapy-treat-patients-type-1-diabetes>. Accessed on January 01, 2024.
68. Lorelli C, Assi E, Seelam AJ, et al. Cell therapy for type 1 diabetes. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(8):887–897. doi: <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1748596>
69. Izquierdo C, Ortiz AZ, Presa M, et al. Treatment of T1D via optimized expansion of antigen-specific Tregs induced by IL-2/anti-IL-2 monoclonal antibody complexes and peptide/MHC tetramers. *Sci Rep*. 2018;8(1):8106. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26161-6>
70. Penaforte-Saboia JG, Montenegro RM Jr, Couri CE, et al. Microvascular complications in Type 1 diabetes: a comparative analysis of patients treated with autologous nonmyeloablative hematopoietic stem-cell transplantation and conventional medical therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:331. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00331>
71. Phillips BE, Garciafigueroa Y, Engman C, et al. Tolerogenic dendritic cells and T-regulatory cells at the clinical trials crossroad

- for the treatment of autoimmune disease; emphasis on Type 1 diabetes therapy. *Front Immunol.* 2019;10:148. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00148>
72. D'Amour KA, Agulnick AD, Eliazar S, et al. Efficient differentiation of human embryonic stem cells to definitive endoderm. *Nat Biotechnol.* 2005;23(12):1534–1541. doi: <https://doi.org/10.1038/nbt1163>
73. Shahjalal HM, Abdal Dayem A, Lim KM, et al. Generation of pancreatic  $\beta$  cells for treatment of diabetes: advances and challenges. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):355. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-018-1099-3>
74. Izadi M, Sadr Hashemi Nejad A, Moazeni M, et al. Mesenchymal stem cell transplantation in newly diagnosed type-1 diabetes patients: a phase I/II randomized placebo-controlled clinical trial. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13(1):264. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02941-w>
75. Friedenstein AJ, Piatetzky-Shapiro II, Petrakova KV. Osteogenesis in transplants of bone marrow cells. *J Embryol Exp Morphol.* 1966;16(3):381–390.
76. Pelagiadis I, Dimitriou H, Kalmanti M. Biologic characteristics of mesenchymal stromal cells and their clinical applications in pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008;30(4):301–309. doi: <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e31816356e3>
77. Luk F, Carreras-Planella L, Korevaar SS, et al. Inflammatory conditions dictate the effect of mesenchymal stem or stromal cells on B cell function. *Front Immunol.* 2017;8:1042. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01042>
78. Guillamat-Prats R. The role of MSC in wound healing, scarring and regeneration. *Cells.* 2021;10(7):1729. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10071729>
79. Dicker A, Le Blanc K, Aström G, et al. Functional studies of mesenchymal stem cells derived from adult human adipose tissue. *Exp Cell Res.* 2005;308(2):283–290. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2005.04.029>
80. Wexler SA, Donaldson C, Denning-Kendall P, et al. Adult bone marrow is a rich source of human mesenchymal 'stem' cells but umbilical cord and mobilized adult blood are not. *Br J Haematol.* 2003;121(2):368–374. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04284.x>
81. de Sá Silva F, Almeida PN, Rettore JV, et al. Toward personalized cell therapies by using stem cells: seven relevant topics for safety and success in stem cell therapy. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:758102. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/758102>
82. Bianco P, Riminucci M, Gronthos S, Robey PG. Bone marrow stromal stem cells: nature, biology, and potential applications. *Stem Cells.* 2001;19(3):180–192. doi: <https://doi.org/10.1634/stemcells.19-3-180>
83. Brennan LC, O'Sullivan A, MacLoughlin R. Cellular Therapy for the Treatment of Paediatric Respiratory Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8906. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22168906>
84. Tong Y, Zuo J, Yue D. Application Prospects of Mesenchymal Stem Cell Therapy for Bronchopulmonary Dysplasia and the Challenges Encountered. *Biomed Res Int.* 2021;2021:9983664. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/9983664>
85. Nguyen LT, Trieu TH, Bui HTH, et al. Allogeneic administration of human umbilical cord-derived mesenchymal stem/stromal cells for bronchopulmonary dysplasia: preliminary outcomes in four Vietnamese infants. *J Transl Med.* 2020;18(1):398. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02568-6>
86. Öktem A, Çelik HT, Yiğit Ş, Yurdakök M. The clinical and radiological course of bronchopulmonary dysplasia in twins treated with mesenchymal stem cells and followed up using lung ultrasonography. *Turk Pediatri Ars.* 2020;55(4):425–429. doi: <https://doi.org/10.14744/TurkPediatriArs.2019.88785>
87. Lin WY, Wu KH, Chen CY, et al. Stem Cell Therapy in Children with Traumatic Brain Injury. *Int J Mol Sci.* 2023;24(19):14706. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms241914706>
88. Ahn SY, Chang YS, Sung SI, Park WS. Mesenchymal stem cells for severe intraventricular hemorrhage in preterm infants: phase I dose-escalation clinical trial. *Stem Cells Transl Med.* 2018;7(12):847–856. doi: <https://doi.org/10.1002/sctm.17-0219>
89. Baak LM, Wagenaar N, van der Aa NE, et al. Feasibility and safety of intranasally administered mesenchymal stromal cells after perinatal arterial ischaemic stroke in the Netherlands (PASSIoN): a first-in-human, open-label intervention study. *Lancet Neurol.* 2022;21(6):528–536. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00117-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00117-X)
90. Huang L, Zhang C, Gu J, et al. A randomized, placebo-controlled trial of human umbilical cord blood mesenchymal stem cell infusion for children with cerebral palsy. *Cell Transpl.* 2018;27(2):325–334. doi: <https://doi.org/10.1177/0963689717729379>
91. Sun JM, Case LE, McLaughlin C, et al. Motor function and safety after allogeneic cord blood and cord tissue-derived mesenchymal stromal cells in cerebral palsy: An open-label, randomized trial. *Dev Med Child Neurol.* 2022;64(12):1477–1486. doi: <https://doi.org/10.1111/dmcn.15325>
92. Valsecchi C, Croce S, Lenta E, et al. New therapeutic approaches in pediatric diseases: Mesenchymal stromal cell and mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles as new drugs. *Pharmacol Res.* 2023;192:106796. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106796>
93. Baumgartner JE, Baumgartner LS, Baumgartner ME, et al. Progenitor cell therapy for acquired pediatric nervous system injury: Traumatic brain injury and acquired sensorineural hearing loss. *Stem Cells Transl Med.* 2021;10(2):164–180. doi: <https://doi.org/10.1002/sctm.20-0026>
94. Смирнов В.Н., Незнанов Н.Г., Морозова Я.В. и др. Применение концентрата ядродержащих клеток пуповинной крови у детей с аутизмом: безопасность и эффективность метода // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2021. — Т. 121. — № 11-2. — С. 31–37. — doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro202112111231> [Smirnov VN, Neznanov NG, Morozova YaV, et al. Allogeneic umbilical cord blood cell therapy for children with autism: safety and efficacy of the method. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(11-2):31–37. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro202112111231>]
95. Abbuehl JP, Tatarova Z, Held W, Huelsken J. Long-Term Engraftment of Primary Bone Marrow Stromal Cells Repairs Niche Damage and Improves Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cell Stem Cell.* 2017;21(2):241–255. doi: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2017.07.004>
96. Morata-Tarifa C, Macías-Sánchez MDM, Gutiérrez-Pizarra A, Sanchez-Pernaute R. Mesenchymal stromal cells for the prophylaxis and treatment of graft-versus-host disease—a meta-analysis. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):64. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01592-z>
97. Kurtzberg J, Prockop S, Teira P, et al. Allogeneic human mesenchymal stem cell therapy (remestemcel-L, Prochymal) as a rescue agent for severe refractory acute graft-versus-host disease in pediatric patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(2):229–235. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.11.001>
98. Mumme M, Wixmerten A, Miot S, et al. Tissue engineering for paediatric patients. *Swiss Med Wkly.* 2019;149:w20032. doi: <https://doi.org/10.4414/smw.2019.20032>
99. Shaw N, Erickson C, Bryant SJ, et al. Regenerative Medicine Approaches for the Treatment of Pediatric Physeal Injuries. *Tissue Eng Part B Rev.* 2018;24(2):85–97. doi: <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2017.0274>
100. Martin I, Jakob M, Schaefer DJ. From Tissue Engineering to Regenerative Surgery. *EBioMedicine.* 2018;28:11–12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.01.029>
101. Carlier A, Vasilevich A, Marechal M, et al. In silico clinical trials for pediatric orphan diseases. *Sci Rep.* 2018;8(1):2465. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20737-y>

## Александр Ильич Клиорин — к 100-летию со дня рождения



1 января 2024 г. исполнилось 100 лет со дня рождения известного российского ученого-педиатра, генерал-майора медицинской службы, профессора Александра Ильича Клиорина.

Родился Александр Ильич в г. Орле в семье известного в городе дерматолога и общественного деятеля, заслуженного врача РСФСР И.И. Клиорина.

В начале Великой Отечественной войны 17-летний Саша стал бойцом

истребительного батальона, покинув родной город за день до захвата его фашистами. В ноябре 1941 г. стал курсантом Ленинградской Военно-Морской медицинской академии, эвакуированной в г. Киров. В 1947 г. в Ленинграде получил диплом о ее успешном окончании и был оставлен в адъюнктуре на кафедре детских болезней, которой руководил выдающийся ученый академик Н.И. Красногорский.

После защиты в 1950 г. кандидатской диссертации на тему «О физиологическом сне и его расстройствах у детей грудного возраста» А.И. Клиорин был оставлен на кафедре в качестве заместителя начальника клиники. В 1956 г., когда Военно-Морская академия стала факультетом Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Александр Ильич стал преподавателем кафедры, которой заведовал классик советской педиатрии академик М.С. Маслов. В 1965 г. уехал в Москву, где стал заведовать лабораторией возрастной физиологии в Институте педиатрии АМН СССР и в 1967 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Деятельность сигнальных систем здорового и больного ребенка». В 1970–1988 гг. А.И. Клиорин занимал должность начальника кафедры и клиники в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. В 1979 г. стал генерал-майором меди-

цинской службы и был назначен на должность главного специалиста-педиатра Министерства обороны СССР. Скончался 13 марта 2022 г. в возрасте 98 лет.

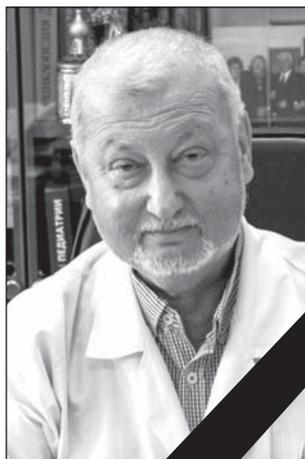
А.И. Клиорин — автор более 300 научных работ, в том числе 6 монографий. Под его руководством выполнено 19 кандидатских и 3 докторские диссертации. Энергично продолжив в научном творчестве традиции физиологического направления в педиатрии своих учителей — академиков Н.И. Красногорского и М.С. Маслова, он дополнил его антропологическим и генетическим подходом. Развил учение о конституциях, обосновал понятие фармакологии конституциональных типов как самостоятельное направление фармакотерапии. Разработал ряд методик исследования высшей нервной деятельности человека. Выделил «субстратно открытые» и «субстратно закрытые» системы организма, определив на ранних этапах онтогенеза периоды, когда та или иная система при своем созревании наиболее восприимчива к внешним факторам риска. Предложил методику дозированной пищевой нагрузки молоком матери для детей грудного возраста. В руководимой Александром Ильичом клинике были внедрены первыми в Ленинграде ряд методик обследования ребенка, в том числе эндоскопия у детей первых месяцев жизни.

А.И. Клиорин вел активную общественную деятельность. После кончины академика А.Ф. Тура в 1974 г. он в течение 20 лет возглавлял Ленинградское общество детских врачей. В это же время был членом правления Всесоюзного общества медицинских генетиков и учредил отделение данной общественной организации в Ленинграде. Выступал организатором регулярных всесоюзных симпозиумов по проблемам конституции человека. Являлся заместителем главного редактора журнала «Международные медицинские обзоры», членом редколлегии журнала «Terra Medica», членом редакционного совета журнала «Физиология человека».

За безупречную службу А.И. Клиорин награжден более чем 10 медалями, в том числе как фронтовик — медалью «За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.» и медалью «За боевые заслуги».

*Союз педиатров России*

# Памяти Владимира Викторовича Длина (05.10.1954–15.02.2024)



15 февраля 2024 г. на 70-м году ушел из жизни известный российский ученый-педиатр, внесший фундаментальный вклад в развитие отечественной детской нефрологии, заслуженный врач Российской Федерации, профессор Владимир Викторович Длин.

Родившись в г. Дрогобыче Львовской области в семье врачей, окончив в 1977 г. с отличием педиатрический факультет

Ивановского государственного медицинского института, а затем — интернатуру во Втором Московском медицинском институте им. Н.И. Пирогова, начал работать ординатором в Красногорской детской больнице Московской области, став вскоре районным детским нефрологом. В 1981 г. Владимир Викторович стал врачом-ординатором в отделении нефрологии Института педиатрии Минздрава РСФСР, в 2006 г. возглавил Отдел наследственных и приобретенных болезней почек им. проф. М.С. Игнатовой, с 2008 по 2023 г. являлся заместителем директора по научной работе, а с 2016 по 2021 г. — директором Института педиатрии и детской хирургии им. Ю.Е. Вельтищева.

Защищенные В.В. Длинот диссертационные работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Клиническое значение ферментурии при заболеваниях почек у детей» (1986) и доктора медицинских наук «Патогенетическое значение персистирующей вирусной инфекции при гломерулонефрите у детей в обосновании противовирусной и иммуномодулирующей терапии» (1993) выдвинули его в число ведущих отечественных детских нефрологов. В.В. Длин — автор более 600 публикаций, в том числе 20 монографий и руководств по детской нефрологии, научный руководитель и консультант 13 кандидатских и 2 докторских диссертаций.

Владимир Викторович успешно совмещал плодотворную научную работу с общественной деятельностью. С 2012 по 2020 г. возглавлял «Творческое объединение детских нефрологов России», представлял нашу страну в международных нефрологических обществах, являлся организатором ежегодного педиатрического Конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии», был заместителем главного редактора журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии».

Память о Владимире Викторовиче Длинот российские педиатры сохраняют на долгие годы, имя его войдет в историю отечественной детской нефрологии.

*Союз педиатров России*