



Союз
педиатров
России

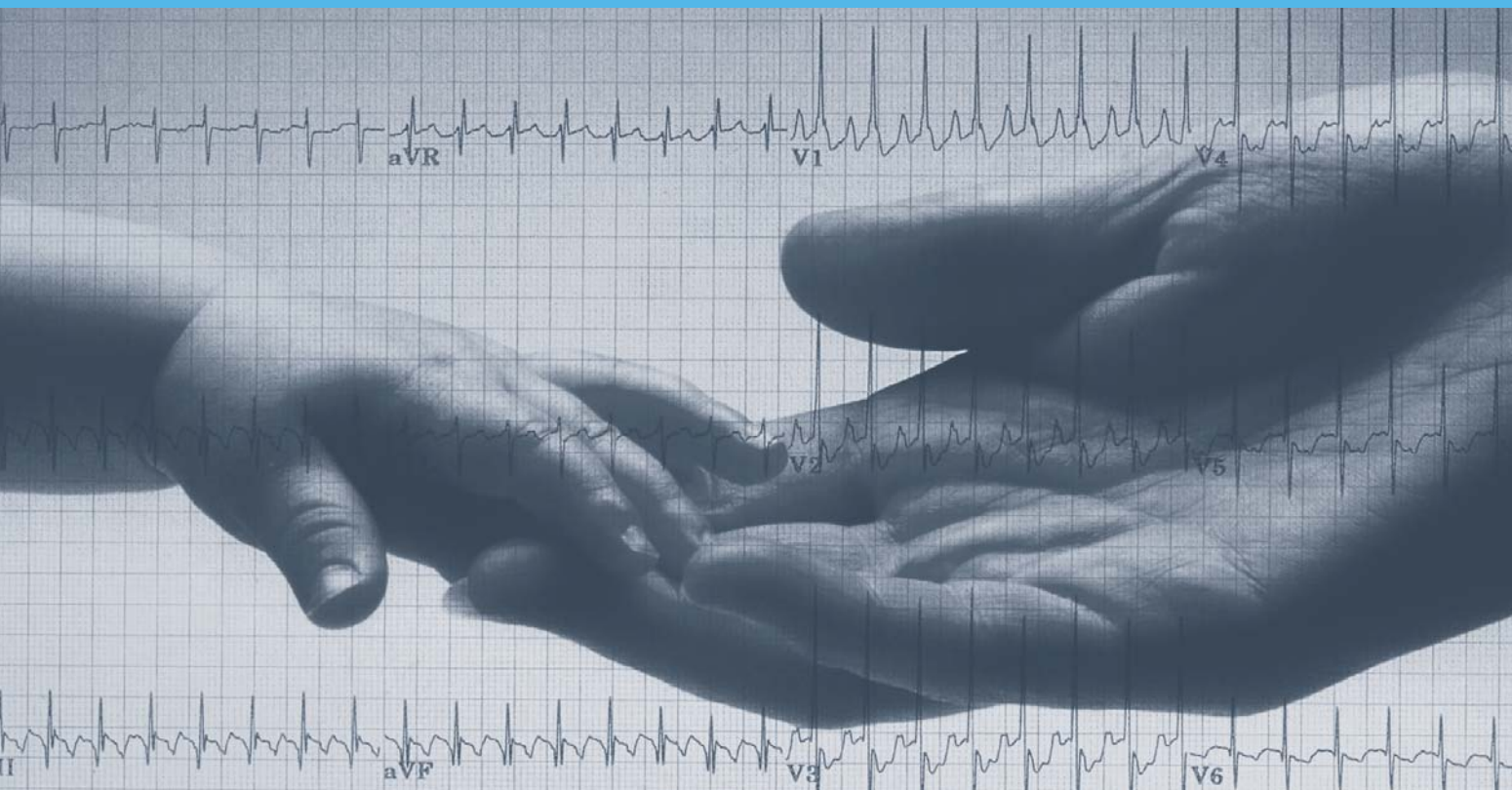
ISSN 1682-5527 (Print)
ISSN 1682-5535 (Online)

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

Вопросы современной педиатрии

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)

2024 / том 23 / № 3



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

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Союз
педиатров
России

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г. Выходит один раз в два месяца

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

www.vsp-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

Сайгигов 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

Иваничкина Н.Ю., rek@spr-journal.ru

Телефон (916) 129-35-36

Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru

Телефон (499) 132-02-07

Верстка

Труханова Е.А.

Корректор

Претро Э.Р.

Перевод

Сладков Д.Г.

Адрес редакции

119296, г. Москва, ул. Вавилова,

д. 54 корп. 4, помещ. 4/1

Телефон (499) 132-02-07,

(916) 650-07-42

E-mail: redactorspr@spr-journal.ru

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

Редколлегия

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

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.

Караченцова И.В. (Москва), к.м.н.

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. (Фоджия,
Италия), проф.

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

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

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

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

Сибирская Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

Сурков А.Н. (Москва), д.м.н.

Талалаев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Тихомирова Т.Н. (Москва), д.псих.н.,
акад. РАО

Устинова Н.В. (Москва), д.м.н.

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

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

Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.

Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»

119296, г. Москва, ул. Вавилова,

д. 54 корп. 4, помещ. 4/1.

www.spr-journal.ru

Телефон: (499) 132-02-07,

(916) 650-07-42



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

конным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. Отпечатано в ООО «Объединенный полиграфический комплекс» 115114, Москва, Дербеневская наб., д. 7 с. 2, тел.: +7 (499) 130-60-19, www.opk.bz. Знаком информационной продукции не маркируется. Дата выхода в свет 30.06.2024. Тираж 7000 экземпляров. Подписной индекс в каталоге «Почта России» — П4843. Свободная цена.



ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2024 / ТОМ 23 / № 3

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 124 А.Л. Кунгурцева, А.В. Витебская
ПРОГЕРОИДНЫЙ СИНДРОМ КОККЕЙНА
- 131 В.П. Лелик, М.Д. Дьячкова, С.В. Дорофеева
ИНСТРУМЕНТЫ ОЦЕНКИ РЕЧЕВОГО И ЯЗЫКОВОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО И МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
- 145 А.И. Хавкин, А.А. Пермязова, М.О. Цепилова, А.В. Каплина, С.И. Ситкин, А.Н. Сурков, С.Д. Гетманов
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ С ОЧЕНЬ РАННИМ И РАННИМ НАЧАЛОМ
- 152 О.А. Клочкова, Д.А. Попков, А.М. Мамедъяров, У.Ф. Мамедов
ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ ПОСЛЕ ОДНОМОМЕНТНЫХ МНОГОУРОВНЕВЫХ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ (SEMLS)
- 162 А.Н. Сурков, Л.С. Намазова-Баранова, А.Л. Аракелян, Е.Е. Бессонов, Н.В. Журкова
ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙЗАВИСИМОГО ПЕРЕНОСЧИКА ГЛЮКОЗЫ 2-ГО ТИПА — ПРОРЫВ В КОРРЕКЦИИ НЕЙТРОПЕНИИ И ДИСФУНКЦИИ НЕЙТРОФИЛОВ У БОЛЬНЫХ С ГЛИКОГЕНОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ТИПА IВ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- 168 А.С. Симаходский, Л.Д. Севостьянова, Ю.В. Лукашова, Н.В. Петрова, О.А. Симаходский
ДИНАМИКА НЕКОТОРЫХ МЕДИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА ЗА 2018–2023 ГОДЫ
- 174 А.В. Макарова, М.А.А. Альшаова, О.С. Маслак, А.Ю. Мушкин
ИЗМЕНЕНИЕ ОБЪЕМА И ПНЕВМАТИЗАЦИИ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ТЯЖЕЛОГО НЕЙРОМЫШЕЧНОГО СКОЛИОЗА, ОСЛОЖНЕННОГО ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 181 Э.Т. Амбарчян, А.Д. Кузьминова, Т.К. Эльдарова, В.В. Иванчиков, Н.В. Журкова, Н.Д. Вашакмадзе
ФОЛЛИКУЛЯРНЫЙ ИХТИОЗ С АТРИХИЕЙ И ФОТОФОБИЕЙ (IFAP-СИНДРОМ), ТИП 2: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- 188 Н.В. Журкова, Н.Д. Вашакмадзе, А.Н. Сурков, Т.В. Турти, К.В. Богданова, Ю.Ю. Коталевская, Е.Ю. Захарова, Л.С. Намазова-Баранова
БОЛЕЗНЬ НИМАННА – ПИКА, ТИП А: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПАЦИЕНТА 5 МЕСЯЦЕВ

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-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. Petro

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.

Karachentsova I.V. (Moscow), PhD

Karkashadze G.A. (Moscow), PhD

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

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

Klochko 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. (Vashington, 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

Sibirskaya E.V. (Moscow), PhD, prof

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

Surkov A.N. (Moscow), PhD

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

Tikhomirova T.N. (Moscow), PhD, academician of RAE

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 30/06/2024.

Edition 7000 copies

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



CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2024 / V. 23 / № 3

CONTENT

REVIEW

- 124** Anastasiya L. Kungurtseva, Alisa V. Vitebskaya
PROGEROID COCKAYNE SYNDROME
- 131** Valeriya P. Lelik, Maria D. Dyachkova, Svetlana V. Dorofeeva
SPEECH AND LANGUAGE ASSESSMENT TOOLS FOR PRESCHOOL AND PRIMARY SCHOOL CHILDREN: LITERATURE REVIEW
- 145** A.I. Khavkin, A.A. Permyakova, M.O. Tsepilova, A.V. Kaplina, S.I. Sitkin, A.N. Surkov, S.D. Getmanov
MODERN VIEW ON VERY EARLY ONSET AND EARLY ONSET INFLAMMATORY BOWEL DISEASES IN CHILDREN
- 152** Olga A. Klochkova, Dmitry A. Popkov, Ayaz M. Mamedyarov, Ulvi F. Mamedov
GENERAL REHABILITATION PRINCIPLES FOR PATIENTS WITH CEREBRAL PALSY AFTER SINGLE-EVENT MULTILEVEL SURGERY (SEMLS)
- 162** Andrey N. Surkov, Leyla S. Namazova-Baranova, Anna L. Arakelyan, Evgeny E. Bessonov, Natalia V. Zhurkova
SODIUM-DEPENDENT GLUCOSE TRANSPORTER TYPE 2 INHIBITORS AS A BREAKTHROUGH IN NEUTROPENIA AND NEUTROPHIL DYSFUNCTION MANAGEMENT IN PATIENTS WITH GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE IB

ORIGINAL ARTICLE

- 168** Anatoly S. Simakhodsky, Ludmila D. Sevostyanova, Yulia V. Lukashova, Natalya V. Petrova, Oleg A. Simakhodsky
DYNAMICS OF SOME MEDICAL AND DEMOGRAPHIC INDICATORS IN ST. PETERSBURG DURING THE PERIOD FROM 2018 TO 2023
- 174** Anna V. Makarova, Mudhar A.A. Alshaowa, Olga S. Maslak, Alexandr Yu. Mushkin
LUNG VOLUME AND PNEUMATIZATION CHANGES IN CHILDREN IN EARLY POST-SURGICAL PERIOD AFTER CORRECTION OF SEVERE NEUROMUSCULAR SCOLIOSIS COMPLICATED WITH RESPIRATORY FAILURE: COHORT STUDY

CLINICAL OBSERVATION

- 181** Eduard T. Ambarchyan, Anastasiya D. Kuzminova, Totuy K. Eldarova, Vladislav V. Ivanchikov, Nataliya V. Zhurkova, Nato D. Vashakmadze
ICHTHYOSIS FOLLICULARIS, ATRICHIA, AND PHOTOPHOBIA (IFAP) SYNDROME, TYPE 2: CLINICAL CASE
- 188** Nataliya V. Zhurkova, Nato V. Vashakmadze, Andrey N. Surkov, Tatiana V. Turti, Kristina V. Bogdanova, Yuliya Yu. Kotalevskaya, Ekaterina Yu. Zakharova, Leyla S. Namazova-Baranova
NIEMANN-PICK DISEASE, TYPE A: CLINICAL CASE OF 5 MONTHS OLD PATIENT

А.Л. Кунгурцева, А.В. Витебская

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

Прогероидный синдром Коккейна

Контактная информация:

Кунгурцева Анастасия Леонидовна, аспирант кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: +7 (499) 248-64-79, e-mail: kungurtseva.al@mail.ru

Статья поступила: 15.02.2024, принята к печати: 16.06.2024

Синдром Коккейна — редкое генетическое заболевание из группы синдромов преждевременного старения, связанное с нарушением репарации ДНК. Синдром характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования и вызван патогенными вариантами генов *ERCC8*, *ERCC6*, *XPB* (*ERCC3*), *XPB* (*ERCC2*) и *XPG* (*ERCC5*). Распространенность составляет 1 случай на 2,5 млн населения. Клиническая картина проявляется нарушением работы нервной и сердечно-сосудистой систем, опорно-двигательного аппарата, тяжелой задержкой роста и дефицитом массы тела. Средняя продолжительность жизни пациентов варьирует от 5 до 30 лет и зависит от типа и тяжести заболевания. Патогенетическое лечение не разработано. В статье представлены результаты последних исследований по вопросам диагностики и лечения заболевания.

Ключевые слова: синдром Коккейна, синдромы преждевременного старения, нарушение репарации ДНК, УФ-излучение

Для цитирования: Кунгурцева А.Л., Витебская А.В. Прогероидный синдром Коккейна. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(3):124–130. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i3.2767>

124

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Коккейна — редкое генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызванное патогенными вариантами в генах *ERCC8* (синдром типа А) и *ERCC6* (синдром типа В), а также в генах *XPB* (*ERCC3*), *XPB* (*ERCC2*) и *XPG* (*ERCC5*) [1, 2]. Последние три приводят к редкому сочетанию синдрома Коккейна с пигментной ксеродермой [1, 3]. Заболевание характеризуется аномальной фоточувствительностью, низкорослостью, поражением центральной и периферической нервной системы, когнитивным дефицитом, а также нарушениями зрения и слуха [1–3]. Кроме того, синдром Коккейна ассоциирован с преждевременным старением, в связи с чем заболевание относят к группе сегментарных прогероидных синдромов, вызванных нарушением репарации ДНК [4]. Распространенность составляет 1 случай на 2,5 млн населения [1].

История изучения заболевания началась в 1936 г., когда английский педиатр Эдвард Коккейн (Edward Cockayne) описал двух сибсов (девочка 7 лет 11 мес и мальчик 6 лет 3 мес) с микроцефалией, низкорослостью и диспропорциональным строением, умственной

отсталостью, снижением слуха и зрения. Он назвал свою работу «Карликовость с атрофией сетчатки и глухотой» [5]. Спустя 10 лет, в 1946 г., Эдвард Коккейн опубликовал работу, посвященную наблюдению за теми же пациентами с прогрессирующей потерей слуха, зрительными нарушениями и контрактурами суставов [6]. Позже, в 1950 г., английские педиатры Мария Дингуолл (Mary Dingwall) и Кэтрин Нил (Catherine Neill) в своей работе «Синдром, напоминающий прогерия» описали сибсов с микроцефалией, карликовостью, кальцинатами головного мозга, задержкой психомоторного развития, тугоухостью и вальгусной деформацией стоп, отметив сходство как с описанным в 1946 г. синдромом Коккейна, так и с синдромом Хатчинсона – Гилфорда (детская прогерия). Впоследствии заболевание также получило название «синдром Нил – Дингуолл» [7]. В декабре 1995 г. впервые был описан третий тип синдрома Коккейна. Венгерские генетики Эндрю Чеизел (Andrew Czeizel) и Марта Марчалко (Marta Marchalko) представили описание пациентки с характерными симптомами синдрома Коккейна, но с нормальным ростом и высоким уровнем интеллекта (IQ 128) [8].

Anastasiya L. Kungurtseva, Alisa V. Vitebskaya

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Progeroid Cockayne Syndrome

Cockayne syndrome is a rare genetic disease from the group of premature aging syndromes associated with impaired DNA repair. The syndrome is autosomal recessive, and it is caused by pathogenic variants in *ERCC8*, *ERCC6*, *XPB* (*ERCC3*), *XPB* (*ERCC2*), and *XPG* (*ERCC5*) genes. Its prevalence is 1 case per 2.5 million people. The clinical signs include nervous, cardiovascular and musculoskeletal systems impairments, severe growth retardation, and body weight deficiency. The average life expectancy of these patients varies from 5 to 30 years and depends on the disease type and severity. There is no pathogenetic treatment. This article presents the results of the latest research on the disease diagnosis and management.

Keywords: Cockayne syndrome, premature aging syndromes, impaired DNA repair, UV radiation

For citation: Kungurtseva Anastasiya L., Vitebskaya Alisa V. Progeroid Cockayne Syndrome. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2024;23(3):124–130. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i3.2767>

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Синдром Коккейна типов А и В наследуется аутомно-рецессивно и вызван биаллельными вариантами в генах *ERCC8* (5q12-q31) и *ERCC6* (10q11) соответственно. Мутации могут быть обнаружены по всей последовательности гена и представлены почти всеми типами (инсерция, делеция, мутации сайта сплайсинга, нонсенс- и миссенс-мутации). По разным данным, от 62 до 80% случаев синдрома Коккейна вызвано изменениями гена *ERCC6* [9, 10]. Известно также, что биаллельные варианты в гене *ERCC6* являются причиной 70% случаев цереброокулофациоскелетного синдрома (англ. cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome; COFS), который имеет сходные с синдромом Коккейна клинические проявления, в связи с чем некоторые авторы считают его одним из типов синдрома Коккейна, проявляющимся еще во внутриутробном периоде [11, 12].

Патогенные варианты в генах *XPB* (*ERCC3*, 2q14.3), *XPD* (*ERCC2*, 19q13.32) и *XPG* (*ERCC5*, 13q33.1) вызывают редкие сочетания синдрома Коккейна с пигментной ксеродермой, а также характерны для синдрома чувствительности к ультрафиолетовому излучению (англ. ultraviolet sensitivity syndrome; UVSS), который, по мнению разных авторов, также считается частью спектра синдрома Коккейна [9, 12]. Установлено, что указанные гены кодируют белки, участвующие в эксцизионной репарации нуклеотидов (англ. nucleotide excision repair; NER) — универсальном механизме репарации ДНК. В норме эти белки действуют в такой последовательности: распознают повреждение — раскручивают молекулы ДНК — удаляют олигонуклеотид, содержащий поврежденный нуклеотид, — восстанавливают нуклеотидную последовательность [13, 14]. Распознавание повреждений происходит посредством глобальной геномной NER (англ. global genome nucleotide excision repair; GG-NER), удаляющей повреждения во всем геноме, включая нетранскрибируемую нить и «молчащую» структуру хроматина, и транскрипционной NER (англ. transcription-coupled nucleotide excision repair; TC-NER), участвующей в устранении повреждений в транскрибируемых участках генома [14, 15].

В патогенезе синдрома Коккейна TC-NER принимает непосредственное участие. Доказано, что гены *ERCC8* и *ERCC6* кодируют белки CSA (Cockayne syndrome A) и CSB (Cockayne syndrome B) соответственно, необходимые для осуществления TC-NER. В норме TC-NER запускается остановкой РНК-полимеразы II (по данным разных авторов, возможно также воздействие на РНК-полимеразу I и III) в ответ на поврежденный участок ДНК. Далее белки CSA и CSB вытесняют РНК-полимеразу, а на поврежденном участке ДНК формируется мультифункциональный транскрипционный фактор (англ. multi-functional transcription factor; TFIIH), контролирующий и поддерживающий работу геликаз — ферментов, разделяющих цепи двухцепочечных молекул ДНК. Лигирование сформированного участка осуществляют ДНК-лигаза I, ДНК-лигаза IIIa и XRCC1 (белок, являющийся интегральным регулятором эксцизионной репарации оснований). По окончании процесса репарации к ДНК вновь присоединяются CSA и CSB, и транскрипция РНК-полимеразным комплексом продолжается [15, 16].

При мутациях в генах *ERCC8* и *ERCC6* у пациентов с синдромом Коккейна возникает дефект механизма эксцизионной репарации нуклеотидов, который вызван повреждением транскрипционно активной ДНК ультрафиолетовым излучением. Как известно, все пациенты

с синдромом Коккейна имеют гиперчувствительность к ультрафиолетовому излучению, а преждевременное старение обусловлено ультрафиолет-индуцированным повреждением ДНК и преждевременным апоптозом клеток. При облучении ультрафиолетом фибробластов кожи больных с синдромом Коккейна процесс репарации ДНК замедляется [15–17].

В группе синдромов преждевременного старения синдром Коккейна объединен с пигментной ксеродермой и трихотриодистрофией, патогенез которых также связан с TC-NER [15]. Однако синдром Коккейна, в отличие от остальных заболеваний этой группы, не ассоциирован с высоким риском злокачественных новообразований, что связывают с ингибированием клеточного роста из-за апоптоза клеток с поврежденной ДНК [18]. В настоящее время данный вопрос остается предметом дискуссий [18].

Синдром Коккейна также связан с митохондриальной дисфункцией. Есть мнение, что белки CSB помогают рекрутировать, стабилизировать и/или удерживать белки эксцизионной репарации оснований (англ. base excision repair; BER) в репарационных комплексах, связанных с внутренней митохондриальной мембраной [19]. Предполагается, что при патологических изменениях в гене *ERCC6* фенотип заболевания обусловлен митохондриальной дисфункцией с повышенными потреблением кислорода, мембранным потенциалом и продукцией активных форм кислорода (АФК). Белок CSB действует через репарацию нуклеотидов ДНК, связанную с транскрипцией. Дефект вызывает активацию поли-АДФ-рибозополимеразы I (poly(ADP-ribose) polymerase 1; PARP1). Поли-АДФ-рибозилирование — это энергозатратный процесс, приводящий к увеличению потребления АФК и, следовательно, к снижению их количества. Чтобы увеличить выработку энергии в митохондриях, клетки уменьшают количество митохондриальных белков. Это ведет к повышению мембранного потенциала и, следовательно, к увеличению образования АФК, которые еще больше повреждают ДНК [20].

В 2023 г. были опубликованы результаты изучения ДНК генома фибробластов кожи, выделенных у семи пациентов с синдромом Коккейна. Выявлены значительные изменения метилирования ДНК в масштабах всего генома, существенно опережающие календарный (паспортный) возраст пациентов [21]. Кроме того, отмечено резкое увеличение эпигенетического возраста фибробластов (биологический возраст, оцениваемый в том числе по выраженности метилирования ДНК) больных синдромом Коккейна. При сравнении с результатами исследований пациентов с другими синдромами преждевременного старения обнаружено, что эпигенетическая сигнатура при синдроме Коккейна ближе к физиологическому старению, чем у пациентов с синдромом Хатчинсона — Гилфорда или синдромом Вернера, что позволяет рассматривать синдром Коккейна как модель ускоренного физиологического старения [21]. При этом известно, что у пациентов с синдромом Коккейна не нарушены длина теломер (концевые участки хромосом, образованные одноцепочечной ДНК и состоящие из множества повторяющихся единиц последовательности GGGTTA) и/или активность теломеразы [22, 23].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Исторически выделяют четыре типа синдрома Коккейна, хотя ряд исследователей полагают, что четких различий между типами нет [2, 24]. Считается, что тип I — это классический вариант синдрома, при кото-

ром основные клинические признаки заболевания возникают на первом-втором году жизни, степень тяжести — умеренная [2]. Тип II — тяжелая форма синдрома, признаки заболевания проявляются с рождения [2, 25]. Прогрессирующей формой типа II синдрома Коккейна (по мнению некоторых авторов) является цереброокулофациоскелетный синдром [12]. Тип III — наиболее легкая форма синдрома с поздним началом клинических проявлений (после 2 лет) [2, 25]. Четвертым типом синдрома Коккейна считается его сочетание с пигментной ксеродермой — крайне редкое состояние с тяжелым прогрессирующим течением [26]. В настоящее время считается, что генотип синдрома Коккейна типа A (*ERCC8*) проявляется фенотипом типа I, а типа B (*ERCC6*) — фенотипом типа II [27].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Выраженность клинических проявлений синдрома Коккейна зависит от типа заболевания. Так, при типе I при рождении отмечаются преимущественно нормальные массо-ростовые показатели, специфический фенотип отсутствует. Больные приобретают навыки самостоятельной ходьбы, прогрессирует речевое развитие, однако впоследствии отмечается регресс психомоторного развития [1, 2, 34]. Заболевание проявляется на первом-втором году жизни, характеризуется формированием специфического фенотипа (микроцефалия, глубоко посаженные глаза, «сморщенная» кожа, микрогнатия нижней челюсти, длинные пальцы рук и ног), светочувствительностью кожи, снижением темпов роста и набора массы тела (между 5 и 22 мес жизни) с последующей тяжелой задержкой роста ($< 2,5$ SD) и дефицитом массы, прогрессирующим снижением слуха и ухудшением зрения (в том числе развитием катаракты), поражением центральной и периферической нервной системы, нарушением работы сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата. Средняя продолжительность жизни — 16 лет [26, 27].

При типе II в большинстве случаев отмечаются пре- и постнатальная задержка роста, микроцефалия, прогрессирующий дефицит массы тела, врожденная катаракта, неонатальные контрактуры позвоночника и суставов, неврологические нарушения с тяжелой задержкой психомоторного развития, а также специфический фенотип (микроцефалия, запавшие глаза). По мере роста и развития сохраняются тяжелый дефицит массы и задержка роста с прогрессирующими симптомами и признаками поражения нервной и сердечно-сосудистой систем, опорно-двигательного аппарата, нарушения зрения и слуха, светочувствительность кожи. Средняя продолжительность жизни — около 5 лет [1, 2, 27].

Цереброокулофациоскелетный синдром манифестирует пренатально, является тяжелым, прогрессирующим вариантом типа II синдрома Коккейна [11]. Клинически проявляется тяжелой внутриутробной задержкой роста, пренатальной микроцефалией, артрогрипозом с последующей постнатальной задержкой роста и дефицитом массы тела, врожденной катарактой, микрогнатией, сгибательными контрактурами локтевых и коленных суставов, генерализованным остеопорозом. Как правило, пациенты погибают в первые 3 года жизни [11, 12].

Основные симптомы синдрома Коккейна типа III проявляются после 2-летнего возраста, часто в подростковом периоде [1]. Отмечается задержка роста с легкими неврологическими нарушениями, прогрессирующей атаксией и светочувствительностью кожи. Известно, что

при типе III заболевания возможны нормальное речевое развитие и сохранение интеллекта [28, 29].

Сочетание пигментной ксеродермы и синдрома Коккейна отличается определенной корреляцией «генотип — фенотип». Так, при генетических вариантах в гене *XPB* (*ERCC3*) пациенты имеют более легкий фенотип заболевания: запавшие глаза, крючкообразный нос, пигментные изменения кожи, нормальные рост и масса, гипогонадизм, выраженная поздняя нейропатия со смешанными демиелинизирующими и аксональными признаками, у некоторых больных развивается рак кожи. Продолжительность жизни — ≥ 50 лет [30, 31]. При мутациях в гене *XPB* (*ERCC2*) отмечается тяжелый фенотип заболевания, характеризующийся задержкой внутриутробного развития, пренатальной микроцефалией, крипторхизмом, врожденной катарактой, тяжелыми нарушениями работы нервной системы, пигментными изменениями и атрофией кожи. Описаны случаи развития множественных опухолей кожи. Средняя продолжительность жизни неизвестна [32]. Мутации в гене *XPG* (*ERCC5*), так же как и в гене *XPB* (*ERCC2*), вызывают развитие тяжелого фенотипа заболевания с похожими клиническими признаками, однако существует мало данных об опухолевых процессах кожи при данной форме синдрома Коккейна [32].

Нарушение слуха

Нейросенсорная тугоухость — один из главных клинических симптомов синдрома Коккейна, описанный еще Эдвардом Коккейном в 1936 г. [5]. Выраженность снижения слуха напрямую связана с тяжестью клинических проявлений и типом синдрома. У большинства пациентов снижение слуха отмечается на втором-третьем году жизни с последующим прогрессированием. При тяжелом течении синдрома наблюдается неонатальная потеря слуха. При более легком течении, наоборот, снижение слуха может манифестировать относительно поздно — в подростковом возрасте [25, 33]. Патогенез потери слуха в полной мере не изучен. В числе причин отмечают поражение волосковых клеток улитки, поражение слуховых путей ствола мозга, замедление или отсутствие слуховых реакций ствола мозга [1, 34].

Нарушение зрения

При синдроме Коккейна описаны врожденная катаракта, дистрофия сетчатки, энофтальм, атрофия зрительных нервов, нистагм, псевдопапиллоэдема, ксерофтальмия, косоглазие, дальновзоркость и помутнение роговицы. Врожденная катаракта и дистрофия сетчатки являются классическими проявлениями синдрома Коккейна и имеют разные сроки манифестации в зависимости от типа заболевания [1, 35]. Катаракта, проявляющаяся в первые 3 года жизни, — признак легкой или умеренной тяжести заболевания. Напротив, врожденная катаракта — предиктор типа II синдрома Коккейна. Оперативное вмешательство по удалению врожденной катаракты в первые 3 мес жизни существенно снижает риски прогрессирующей потери зрения, однако может представлять технические трудности из-за энофтальма [36]. После операции у большинства пациентов развивается помутнение задней части хрусталика, что может потребовать повторного оперативного вмешательства [36]. Зачастую назначение интраокулярных линз невозможно из-за анатомических аномалий, в связи с чем возможна только очковая коррекция [37]. Еще одним классическим нарушением при синдроме Коккейна является дистрофия сетчатки, которая в боль-

шинстве случаев проявляется аномальной пигментацией типа «соль с перцем» и прогрессирует на протяжении всей жизни пациентов [33].

Нервная система

Значительная часть клинических проявлений синдрома Коккейна представлена неврологическими нарушениями, которые во многом определяют тяжесть течения заболевания. Одним из классических проявлений фенотипа при синдроме Коккейна является микроцефалия. В большинстве случаев при рождении отмечается нормальная окружность головы, а микроцефалия проявляется в процессе роста и развития вследствие низких темпов увеличения окружности головы до полной остановки в возрасте до 2 лет [37]. Средняя окружность головы пациентов с синдромом Коккейна типа I значительно ниже нормы [37]. Микроцефалия при рождении свидетельствует о тяжелом течении заболевания [37].

Типичным для пациентов с синдромом Коккейна является первичное повреждение олигодендроцитов и шванновских клеток (леммоцитов) [38]. С течением жизни возникают точечная потеря миелина («тигроидная лейкодистрофия») и сегментарная демиелинизирующая периферическая нейропатия [38]. Лейкодистрофия развивается в коре головного мозга, мозолистом теле, внутренней капсуле головного мозга, менее затрагивает мозжечок и ствол головного мозга. Полное отсутствие миелинизации наблюдается при тяжелом типе синдрома Коккейна и его подтипе — цереброокулофациоскелетном синдроме [1, 11]. Кроме того, при магнитно-резонансной томографии головного мозга у большинства (до 95%) пациентов с синдромом Коккейна может быть обнаружена двусторонняя кальцификация базальных ганглиев, зубчатого ядра и подкоркового белого вещества, в большинстве случаев развивающаяся после 3 лет жизни [38, 39]. Течение болезни сопровождается прогрессирующей атрофией головного мозга, нарастанием периферической нейропатии, приводящей к мышечной гипотонии, нейрогенному мочевому пузырю, гипер- и арефлексии, судорожным расстройствам и тремору; возможны инсульты и субдуральные кровоизлияния, вентрикуломегалия [38, 40].

Тяжелые поражения нервной системы, особенно в совокупности с поражением слуха и зрения, приводят к формированию прогрессирующей когнитивной дисфункции и умственной отсталости [1, 38, 40].

Сердечно-сосудистая система

У пациентов часто отмечается атеросклероз, характерный для возраст-ассоциированных заболеваний [41]. Описаны случаи фиброзных и кальцифицирующих васкулопатий, артериальной гипертензии, кардиомиопатии, расширение аорты. Возрастные изменения сосудов головного мозга незначительны, однако тяжелый атеро- и артериолосклероз могут стать причиной инсульта [38, 41].

Опорно-двигательный аппарат

У всех больных наблюдаются контрактуры крупных и мелких суставов, кифосколиоз. При тяжелом типе синдрома Коккейна отмечаются неонатальные контрактуры позвоночника и суставов [1, 24].

Эндокринная система

Нарушения функций гипоталамо-гипофизарной системы, щитовидной железы и надпочечников у больных с синдромом Коккейна не описаны. При легком тече-

нии заболевания и дожитии до подросткового возраста появление вторичных половых признаков происходит в соответствующие возрасту сроки. Имеется единичное описание рождения ребенка пациенткой с синдромом Коккейна [41].

Зубочелюстная система

У большинства пациентов отмечаются различные зубочелюстные аномалии: ретрогнатия, микрогнатия, высоко изогнутое узкое небо, скученность зубов, гиподонтия (преимущественно отсутствие постоянного бокового резца, вторых премоляров), резцы отверткообразной формы, микродонтия, радикуломегалия, множественный кариес зубов (связан преимущественно с аномалиями эмали) и гипоплазия эмали. Прорезывание зубов обычно происходит в соответствующие возрасту сроки [42].

Пищеварительная система

У пациентов с синдромом Коккейна описаны гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, поражение печени, варьирующее от умеренного повышения уровня печеночных ферментов до холестатической болезни печени и печеночно-клеточной недостаточности [1, 2]. Описана серия случаев развития осложнений со стороны пищеварительной системы у пациентов с синдромом Коккейна, принимавших метронидазол. У 8 пациентов (8% от всей когорты) после терапии метронидазолом развилась острая печеночная недостаточность, в 3 случаях — с летальным исходом. Интервал между первоначальным введением препарата и смертью составил от 6 до 11 сут. Механизм гепатотоксичности неизвестен. В настоящее время синдром Коккейна рассматривается как абсолютное противопоказание к применению метронидазола [43].

Функция почек

Примерно у 60–70% пациентов отмечаются заболевания почек [44, 45]. Описаны случаи гиперfiltrации, микроальбуминурии, гиперальдостеронизма без почечной недостаточности или стеноза почечных артерий, кистозно-очагового сегментарного гломерулосклероза, артериосклероза, тубулоинтерстициального фиброза и канальцевой атрофии; почечная недостаточность. Прогноз для жизни при развитии заболевания почек у больных с синдромом Коккейна крайне неблагоприятный [45–47].

На сегодняшний день определены диагностические критерии синдрома Коккейна, из которых основными («большими») критериями являются прогрессирующая микроцефалия, задержка роста и психомоторного развития, а второстепенными («малыми») — прогрессирующая нейросенсорная тугоухость, пигментная ретинопатия и/или катаракта, кожная фоточувствительность, гипоплазия эмали и энофтальмия [1].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

На наш взгляд, дифференциальная диагностика с синдромом Хатчинсона — Гилфорда, синдромом Блума и синдромом Ротмунда — Томсона невозможна ввиду различий патогенеза, фенотипа, клинических проявлений заболеваний, подходов к наблюдению и лечению, притом что перечисленные синдромы также отнесены к синдрому преждевременного старения. Дифференциальная диагностика синдрома Коккейна проводится с синдромом чувствительности к ультрафиолетовому излучению, пигментной ксеродермой, синдромом Айкарди — Гутьереса и синдромом Секкеля.

Синдром чувствительности к ультрафиолетовому излучению

Ультраорфанное заболевание, связанное с биаллельными вариантами в гене *UVSSA*, приводящими к дефициту репарации ДНК. Последний связан с транскрипцией и иссечением нуклеотидов (TC-NER), устраняющими повреждение ДНК в активно транскрибируемых генах [48]. При синдроме чувствительности к ультрафиолетовому излучению, в отличие от синдрома Коккейна, не отмечено случаев неврологических нарушений, отклонений в развитии или онкологических заболеваний. В 2005 г. было выдвинуто предположение, что CSB-клетки, в отличие от UVSS-клеток, испытывают сложности в реактивации поврежденных плазмид окислительными основаниями, что объясняет данные различия [49, 50].

В 2022 г. была использована система CRISPR-Cas9 (система редактирования генома) для разрушения экзона 1 гена *UVSSA* в линии клеток эмбриональной почки человека HEK293 [51]. Нокаутированные клетки продемонстрировали предсказанную чувствительность к повреждениям, блокирующим транскрипцию, вызванным ультрафиолетовым излучением, точно так же, как в клеточных линиях пациентов с синдромом Коккейна. Остановка транскрипции в линии клеток с нокаутом *UVSSA* привела к ATM- (серин/треонинная протеинкиназа) -зависимому фосфорилированию H2Aх (гистон репарации ДНК) и задержке синтеза ДНК, устраняемой ингибитором ATM. Потеря белка *UVSSA* не повышала чувствительность к окислительному повреждению или к ингибиторам поли-АДФ-рибозополимеразы, в отличие от клеток больных с синдромом Коккейна [52].

Пигментная ксеродерма

Редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, связанное с мутациями в генах *XPA*, *XPB* (*ERCC3*), *XPC*, *XPD* (*ERCC2*), *XPE* (*DDB2*), *XPF* (*ERCC4*), *XPB* (*ERCC5*) и *XPV* (*POLH*) [51].

Клинические проявления пигментной ксеродермы напрямую зависят от типа мутации, а также тяжести и длительности воздействия солнечного света [51]. Манифестирует заболевание в среднем с 2 лет, но представлены описания солнечных ожогов у пациентов с пигментной ксеродермой и в первые недели жизни [51, 53]. Реакция на солнечный свет в большинстве случаев проявляется множественной веснушчатой пигментацией на открытых участках кожи [51, 53]. При отсутствии защиты от солнечного излучения отмечается появление признаков фотостарения кожи — прогрессирующие сухость, огрубление и атрофичность кожных покровов, их гипер- и гипопигментация [51, 53].

В отличие от синдрома Коккейна, пигментная ксеродерма характеризуется высоким риском развития онкологических заболеваний. Риск меланомного рака кожи при данном заболевании в 10 тыс. раз выше, чем у здоровых людей [54]. Помимо этого, отмечается 50-кратное увеличение риска развития висцеральных злокачественных новообразований, особенно центральной нервной системы [54]. Высоким является и риск развития плоскоклеточного рака кончика языка [54].

Воздействие солнечного света при пигментной ксеродерме вызывает поражение органов зрения. Развивается тяжелый кератит, приводящий к помутнению и васкуляризации роговицы, а также к развитию злокачественных новообразований век и меланоме глаза [55]. У большинства пациентов наблюдается светобоязнь [55].

У 30% пациентов отмечаются неврологические симптомы и умственная отсталость [56]. Неврологические

нарушения являются результатом прогрессирующей дегенерации нейронов, что впоследствии приводит к нейро-сенсорной глухоте, атаксии, арефлексии, микроцефалии и умственной отсталости, что характерно и для синдрома Коккейна. У пациентов с патогенными вариантами в генах *XPC*, *XPE* и *XPV* редко наблюдаются сильные реакции на солнечные ожоги и/или неврологические нарушения, что связано с их особым влиянием на NER [56].

Синдром Айкарди – Гутьереса

Редкое нейродегенеративное наследственное ауто-иммунное заболевание, связанное с нарушением ответа на интерферон при вирусных инфекциях и вызванное генетическими изменениями в генах *TREX1*, *RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *SAMHD1*, *ADAR*, *IFIH*, *LSM11*, *RNU7-1* [57, 58]. Клинические проявления включают в себя задержку психомоторного развития, прогрессирующую микроцефалию, кальцификацию базальных ганглиев, кистозные образования белого вещества головного мозга, спастичность и дистонию. У большинства пациентов развивается эритема со светочувствительностью, которая и напоминает симптомы синдрома Коккейна [57, 58].

Синдром Секкеля

Редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное генетическими вариантами в генах *ATR*, *RBBP8*, *CENPJ*, *CEP152*, *CEP63*, *NIN*, *DNA2*, *TRAP1* и *NSMCE2* [59, 60]. Синдром Секкеля характеризуется пре- и постнатальной задержкой роста и дефицитом массы тела, тяжелой микроцефалией, микрогнатией, низко посаженными ушами, клювовидным носом с сопутствующими тяжелыми неврологическими нарушениями и умственной отсталостью, что требует дифференциальной диагностики с синдромом Коккейна типа II, который также проявляется с рождения [59, 60].

ЛЕЧЕНИЕ

Пациентам с синдромом Коккейна необходимо наблюдаться междисциплинарной командой врачей (детский эндокринолог, невролог, офтальмолог, оториноларинголог, сурдолог, ортопед) с целью своевременного обнаружения осложнений и их коррекции. Полный спектр специалистов и кратность наблюдений определяются по показаниям. В настоящее время патогенетическое лечение синдрома Коккейна отсутствует, однако ведется разработка генотерапевтических препаратов. Так, в 2020 г. S. Wang и соавт. опубликовали результаты работы по генерации индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) из фибробластов пациента с синдромом Коккейна с гетерозиготными мутациями в гене *ERCC6* (с.643G>T в экзоне 4 и с.3776C>A в экзоне 18) [61]. Далее они получили ИПСК с генной коррекцией (GC-iPSC), используя метод генного редактирования CRISPR/Cas9. ИПСК и GC-iPSCs были дифференцированы в мезенхимальные стволовые клетки (МСК) и нервные стволовые клетки (НСК). Генная коррекция привела к восстановлению способности к репарации ДНК, снижению преждевременного апоптоза и, как следствие, отсрочила преждевременное старение, в том числе после воздействия ультрафиолетового облучения или репликативного стресса. Полученные из CS-iPSC МСК с генной коррекцией продемонстрировали высокую жизнеспособность по сравнению с пораженными клетками, сохранили высокую стабильность генома и не образовывали опухолей *in vivo*. Результаты этого исследования демонстрируют потенциал терапии

больных с синдромом Коккейна с использованием ауто-логичных стволовых клеток [61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с редкостью синдрома Коккейна необходимы дополнительные исследования клинических проявлений заболевания. Учитывая вариабельность фенотипа болезни, наличие патологии органов зрения, слуха, поражения опорно-двигательного аппарата и нарушение работы нервной, пищеварительной и сердечно-сосудистой систем, сложна и дифференциальная диагностика данного заболевания, что приводит к ошибочным диагнозам и неверной тактике ведения 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.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.Л. Кунгурцева — выработка концепции, работа с данными и анализ данных, написание и редакционная подготовка рукописи.

А.В. Витебская — выработка концепции, работа с данными и анализ данных, редакционная подготовка рукописи, руководство.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anastasiya L. Kungurtseva — conception, data processing data analysis, manuscript writing and editing.

Alisa V. Vitebskaya — conception, data processing data analysis, manuscript editing, guidance.

ORCID

А.Л. Кунгурцева

<https://orcid.org/0000-0001-7363-3093>

А.В. Витебская

<https://orcid.org/0000-0001-5689-0194>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Karikkineth AC, Scheibye-Knudsen M, Fivenson E, et al. Cockayne syndrome: Clinical features, model systems and pathways. *Ageing Res Rev.* 2017;33:3–17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.08.002>
- Hafsi W, Saleh HM. Cockayne Syndrome. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525998>. Accessed on June 09, 2024.
- Chikhaoui A, Kraoua I, Calmels N, et al. Heterogeneous clinical features in Cockayne syndrome patients and siblings carrying the same CSA mutations. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):121. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02257-1>
- Milosic F, Hengstschiäger M, Osmanagic-Myers S. Premature aging in genetic diseases: what conclusions can be drawn for physiological aging. *Front Aging.* 2024;4:1327833. doi: <https://doi.org/10.3389/fragi.2023.1327833>
- Cockayne EA. Dwarfism with retinal atrophy and deafness. *Arch Dis Child.* 1936;11(61):1–8. doi: <https://doi.org/10.1136/ad.11.61.1>
- Cockayne EA. Dwarfism with Retinal Atrophy and Deafness. *Arch Dis Child.* 1946;21(105):52–54.
- Neill CA, Dingwall MM. A syndrome resembling progeria: A review of two cases. *Arch Dis Child.* 1950;25(123):213–223. doi: <https://doi.org/10.1136/ad.25.123.213>
- Czeizel AE, Marchalkó M. Cockayne syndrome type III with high intelligence. *Clin Genet.* 1995;48(6):331–333. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1995.tb04121.x>
- Calmels N, Botta E, Jia N, et al. Functional and clinical relevance of novel mutations in a large cohort of patients with Cockayne syndrome. *J Med Genet.* 2018;55(5):329–343. doi: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-104877>
- Kashiyama K, Nakazawa Y, Pilz DT, et al. Malfunction of nuclease ERCC1-XPF results in diverse clinical manifestations and causes Cockayne syndrome, xeroderma pigmentosum, and Fanconi anemia. *Am J Hum Genet.* 2013;92(5):807–819. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.04.007>
- Sirchia F, Fantasia I, Feresin A, et al. Prenatal findings of cataract and arthrogryposis: recurrence of cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome and review of differential diagnosis. *BMC Med Genomics.* 2021;14(1):89. doi: <https://doi.org/10.1186/s12920-021-00939-6>
- Le Van Quyen P, Calmels N, Bonnière M, et al. Prenatal diagnosis of cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome: Report of three fetuses and review of the literature. *Am J Med Genet A.* 2020;182(5):1236–1242. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61520>

- Гуцол Л.О., Минакина Л.Н., Непомнящих С.Ф. и др. Основные белки эксцизионной репарации нуклеотидов у человека // *Байкальский медицинский журнал.* — 2015. — Т. 137. — № 6. — С. 33–36. [Gutsol LO, Minakina LN, Nepomniashikh SF. Key Nucleotide Excision Repair Proteins in Humans. *Baikal Medical Journal.* 2015;137(6):33–36. (In Russ).]
- Петрусева И.О., Евдокимов А.Н., Лаврик О.И. Молекулярные механизмы действия системы общегеномной эксцизионной репарации нуклеотидов // *Acta Naturae.* — 2014. — Т. 6. — № 1. — С. 24–36. [Petruseva IO, Evdokimov AN, Lavrik OI. Molekulyarnye mekhanizmy deistviya sistemy obshchegenomnoi eksstzionnoi reparatsii nukleotidov. *Acta Naturae.* 2014;6(1):24–36. (In Russ).]
- Hoag A, Duan M, Mao P. The role of Transcription Factor IIF complex in nucleotide excision repair. *Environ Mol Mutagen.* 2024;65(Suppl 1):72–81. doi: <https://doi.org/10.1002/em.22568>
- Theil AF, Häckes D, Lans H. TFIIH central activity in nucleotide excision repair to prevent disease. *DNA Repair (Amst).* 2023;132:103568. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2023.103568>
- Venema J, Mullenders LH, Natarajan AT, et al. The genetic defect in Cockayne syndrome is associated with a defect in repair of UV-induced DNA damage in transcriptionally active DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87(12):4707–4711. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.87.12.4707>
- Caputo M, Frontini M, Velez-Cruz R, et al. The CSB repair factor is overexpressed in cancer cells, increases apoptotic resistance, and promotes tumor growth. *DNA Repair (Amst).* 2013;12(4):293–299. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2013.01.008>
- Scheibye-Knudsen M, Scheibye-Alsing K, Canugovi C, et al. A novel diagnostic tool reveals mitochondrial pathology in human diseases and aging. *Aging (Albany NY).* 2013;5(3):192–208. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.100546>
- Boetefuer EL, Lake RJ, Dreval K, Fan HY. Poly(ADP-ribose) polymerase 1 (PARP1) promotes oxidative stress-induced association of Cockayne syndrome group B protein with chromatin. *J Biol Chem.* 2018;293(46):17863–17874. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.004548>
- Crochemore C, Chica C, Garagnani P, et al. Epigenomic signature of accelerated ageing in progeroid Cockayne syndrome. *Aging Cell.* 2023;22(10):e13959. doi: <https://doi.org/10.1111/acel.13959>
- Giardini MA, Segatto M, da Silva MS, et al. Telomere and telomerase biology. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2014;125:1–40. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397898-1.00001-3>
- Revy P, Kannengiesser C, Bertuch AA. Genetics of human telomere biology disorders. *Nat Rev Genet.* 2023;24(2):86–108. doi: <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00527-z>

24. Moriwaki S. Cockayne Syndrome. *Brain Nerve*. 2019;71(4):390–393. doi: <https://doi.org/10.11477/mf.1416201282>
25. Laugel V. Cockayne syndrome: the expanding clinical and mutational spectrum. *Mech Ageing Dev*. 2013;134(5-6):161–170. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2013.02.006>
26. Wilson BT, Stark Z, Sutton RE, et al. The Cockayne Syndrome Natural History (CoSynH) study: clinical findings in 102 individuals and recommendations for care. *Genet Med*. 2016;18(5):483–493. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.110>
27. Baer S, Tuzin N, Kang PB, et al. Growth charts in Cockayne syndrome type 1 and type 2. *Eur J Med Genet*. 2021;64(1):104105. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.104105>
28. Natale V. A comprehensive description of the severity groups in Cockayne syndrome. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(5):1081–1095. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33933>
29. Spitz MA, Severac F, Obringer C, et al. Diagnostic and severity scores for Cockayne syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):63. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01686-8>
30. Dev N, Aggarwal P. Xeroderma pigmentosum-Cockayne syndrome complex. *Indian J Med Res*. 2020;152(Suppl 1):S74–S75. doi: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_2097_19
31. Piccione M, Belloni Fortina A, Ferri G, et al. Xeroderma Pigmentosum: General Aspects and Management. *J Pers Med*. 2021;11(11):1146. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm11111146>
32. Natale V, Raquer H. Xeroderma pigmentosum-Cockayne syndrome complex. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):65. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0616-2>
33. Sartorelli J, Travaglini L, Macchiaiolo M, et al. Spectrum of ERCC6-Related Cockayne Syndrome (Type B): From Mild to Severe Forms. *Genes (Basel)*. 2024;15(4):508. doi: <https://doi.org/10.3390/genes15040508>
34. Iwasaki S, Kaga K. Chronological changes of auditory brainstem responses in Cockayne's syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1994;30(3):211–221. doi: [https://doi.org/10.1016/0165-5876\(94\)90062-0](https://doi.org/10.1016/0165-5876(94)90062-0)
35. Brodsky MC, Renaud DL. Pseudopapilledema in Cockayne syndrome. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2021;22:101035. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2021.101035>
36. McElvanney AM, Wooldridge WJ, Khan AA, et al. Ophthalmic management of Cockayne's syndrome. *Eye (Lond)*. 1996;10(Pt 1):61–64. doi: <https://doi.org/10.1038/eye.1996.9>
37. Nance MA, Berry SA. Cockayne syndrome: review of 140 cases. *Am J Med Genet*. 1992;42(1):68–84. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320420115>
38. Rajamani G, Stafki SA, Daugherty AL, et al. Cognitive Decline and Other Late-Stage Neurologic Complications in Cockayne Syndrome. *Neurol Clin Pract*. 2024;14(4):e200309. doi: <https://doi.org/10.1212/CPJ.000000000000200309>
39. Koob M, Laugel V, Durand M, et al. Neuroimaging in Cockayne syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31(9):1623–1630. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2135>
40. Scaioli V, D'Arrigo S, Pantaleoni C. Unusual neurophysiological features in Cockayne's syndrome: a report of two cases as a contribution to diagnosis and classification. *Brain Dev*. 2004;26(4):273–280. doi: [https://doi.org/10.1016/S0387-7604\(03\)00130-X](https://doi.org/10.1016/S0387-7604(03)00130-X)
41. Hayashi M, Miwa-Saito N, Tanuma N, et al. Brain vascular changes in Cockayne syndrome. *Neuropathology*. 2012;32(2):113–117. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.2011.01241.x>
42. Tamura A, Yamaguchi K, Yanagida R, et al. Physical, oral, and swallowing functions of three patients with type a xeroderma pigmentosum: a report of three cases. *BMC Oral Health*. 2024;24(1):163. doi: <https://doi.org/10.1186/s12903-024-03933-3>
43. Wilson BT, Strong A, O'Kelly S, et al. Metronidazole Toxicity in Cockayne Syndrome: A Case Series. *Pediatrics*. 2015;136(3):e706–e708. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0531>
44. Stern-Delfils A, Spitz MA, Durand M, et al. Renal disease in Cockayne syndrome. *Eur J Med Genet*. 2020;63(1):103612. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.01.002>
45. Kubota M, Ohta S, Ando A, et al. Nationwide survey of Cockayne syndrome in Japan: Incidence, clinical course and prognosis. *Pediatr Int*. 2015;57(3):339–347. doi: <https://doi.org/10.1111/ped.12635>
46. Ben Chehida A, Ghali N, Ben Abdelaziz R, et al. Renal Involvement in 2 Siblings With Cockayne Syndrome. *Iran J Kidney Dis*. 2017;11(3):253–255.
47. Muzammal M, Ali MZ, Ahmad S, et al. The molecular genetics of UV-Sensitive syndrome: A rare dermal anomaly. *J Pak Med Assoc*. 2021;71(10):2391–2396. doi: <https://doi.org/10.47391/JPMA.03-476>
48. Yew YW, Giordano CN, Spivak G, Lim HW. Understanding photodermatoses associated with defective DNA repair: Photosensitive syndromes without associated cancer predisposition. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(5):873–882. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.03.044>
49. Spivak G. UV-sensitive syndrome. *Mutat Res*. 2005;577(1-2):162–169. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2005.03.017>
50. Kordon MM, Arron S, Cleaver JE, et al. The UVSSA protein is part of a genome integrity homeostasis network with links to transcription-coupled DNA repair and ATM signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(11):e2116254119. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.2116254119>
51. Brambullo T, Colonna MR, Vindigni V, et al. Xeroderma Pigmentosum: A Genetic Condition Skin Cancer Correlated-A Systematic Review. *Biomed Res Int*. 2022;2022:8549532. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/8549532>
52. Black JO. Xeroderma Pigmentosum. *Head Neck Pathol*. 2016;10(2):139–144. doi: <https://doi.org/10.1007/s12105-016-0707-8>
53. Stefanini M, Kraemer KHK. Xeroderma pigmentosum. In: *Neurocutaneous Diseases*. Ruggieri M, Pascual-Castroviejo I, Di Rocco C, eds. Wien; New York: Springer; 2008. pp. 771–792.
54. Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, et al. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair. *J Med Genet*. 2011;48(3):168–176. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.2010.083022>
55. Ramkumar HL, Brooks BP, Cao X, et al. Ophthalmic manifestations and histopathology of xeroderma pigmentosum: two clinicopathological cases and a review of the literature. *Surv Ophthalmol*. 2011;56(4):348–361. doi: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2011.03.001>
56. Garcia-Moreno H, Langbehn DR, Abiona A, et al. Neurological disease in xeroderma pigmentosum: prospective cohort study of its features and progression. *Brain*. 2023;146(12):5044–5059. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awad266>
57. Oleksy B, Mierzewska H, Tryfon J, et al. Aicardi-Goutières Syndrome due to a SAMHD1 Mutation Presenting with Deep White Matter Cysts. *Mol Syndromol*. 2022;13(2):132–138. doi: <https://doi.org/10.1159/000518941>
58. Senju C, Nakazawa Y, Shimada M, et al. Aicardi-Goutières syndrome with SAMHD1 deficiency can be diagnosed by unscheduled DNA synthesis test. *Front Pediatr*. 2022;10:1048002. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1048002>
59. Ouattara ABL, Barro M, Nacro SF, et al. The Seckel syndrome: A case observed in the pediatric department of the University Hospital Center Sourou Sanou (Burkina Faso). *Pediatr Rep*. 2020;12(1):8231. doi: <https://doi.org/10.4081/pr.2020.8231>
60. Saeidi M, Shahbandari M. A Child with Seckel Syndrome and Arterial Stenosis: Case Report and Literature Review. *Int Med Case Rep J*. 2020;13:159–163. doi: <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S241601>
61. Wang S, Min Z, Ji Q, et al. Rescue of premature aging defects in Cockayne syndrome stem cells by CRISPR/Cas9-mediated gene correction. *Protein Cell*. 2020;11(1):1–22. doi: <https://doi.org/10.1007/s13238-019-0623-2>

В.П. Лелик, М.Д. Дьячкова, С.В. Дорофеева

Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Российская Федерация

Инструменты оценки речевого и языкового развития детей дошкольного и младшего школьного возраста: обзор литературы

Контактная информация:

Лелик Валерия Павловна, стажер-исследователь, Центр языка и мозга Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики» (НИУ ВШЭ)

Адрес: 101000, Москва, Кривоколенный пер., д. 3, КЗ-309, e-mail: lelikvaleriya@gmail.com

Статья поступила: 12.02.2024, принята к печати: 16.06.2024

Для оценки речевого и языкового развития детей предложен широкий спектр методик, в связи с чем задача выбора подходящего инструмента оценки не всегда тривиальна. В настоящей статье представлен обзор методик, применимых для обследования русскоговорящих детей, выделены параметры, необходимые для их сравнения и, соответственно, выбора. Обзор может быть полезен исследователям в области детского речевого и языкового развития, специалистам, использующим инструменты оценки детской речи на практике (педиатрам, логопедам, дефектологам), а также педагогам и родителям.

Ключевые слова: речевое развитие, дети, дошкольный возраст, младший школьный возраст, нарушения речи, нарушения языка, диагностика

Для цитирования: Лелик В.П., Дьячкова М.Д., Дорофеева С.В. Инструменты оценки речевого и языкового развития детей дошкольного и младшего школьного возраста: обзор литературы. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(3):131–144. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i3.2752>

ВВЕДЕНИЕ

Речь является основным средством общения людей и формой человеческого мышления, поэтому успешность речевого развития детей влияет на многие аспекты их последующей жизни [1]. Речь как процесс и как индивидуальное психофизическое явление — результат активного использования языка или языковой системы. Поэтому для формирования полной и объективной картины динамики развития ребенка необходимо оценивать в совокупности и внешние поведенческие проявления — речь, и уровень развития языковых компетенций, который связан с успешностью формирования нейрональной языко-

вой сети [2]. Не вызывает сомнений, что язык и речь в развитии человека представляют собой многомерное явление, и это находит отражение в выделении отдельно нарушений языка (англ. language disorder) и нарушений речи (англ. speech disorder) [3].

Для диагностики у ребенка речевых и/или языковых нарушений необходимо подобрать соответствующие возрасту инструменты оценки развития языковой системы или развития речи, формат и процедура применения которых должны подходить для условий проведения тестирования. Кроме того, для определения нормы, риска или нарушения необходимы референсные данные и контрольные (пороговые) значения.

Valeriya P. Lelik, Maria D. Dyachkova, Svetlana V. Dorofeeva

National Research University Higher School of Economics, Moscow, Russian Federation

Speech and Language Assessment Tools for Preschool and Primary School Children: Literature Review

The wide range of methods has been suggested for assessing the speech and language development in children. Therefore, the choice of suitable assessment tool is not always trivial. This article provides the overview of the methods used to examine Russian-speaking children, emphasises the parameters crucial for their comparison and, finally, choice itself. This review can be useful for researchers in the field of children's speech and language development, specialists using various tools for assessing children's speech in practice (pediatricians, speech pathologists, defectologists), as well as teachers and parents.

Keywords: speech development, children, preschool age, primary school age, speech disorders, language disorders, diagnosis

For citation: Lelik Valeriya P., Dyachkova Maria D., Dorofeeva Svetlana V. Speech and Language Assessment Tools for Preschool and Primary School Children: Literature Review. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(3):131–144. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i3.2752>

Самым первым методом исследования детской речи принято считать дневниковый метод. Внутри этого метода родителям предлагается в свободном порядке вести дневниковые записи об усвоении языка их детьми, например отмечать новые слова и грамматические формы в речи ребенка. Важным трудом в этом направлении является работа А.Н. Гвоздева, основанная на наблюдениях автора за своим сыном [4].

Другой достаточно распространенный метод изучения детской речи — опросники. В них родителю предлагается отвечать на вопросы о речи своего ребенка, отмечать, какие слова и фразы из закрытого списка присутствуют в его речи. Самый известный из таких опросников, Макартуровский [5], был адаптирован и нормирован для русского языка [6].

Однако и дневники, и опросники являются достаточно субъективными способами оценки речевого развития ребенка. Этот недостаток решается корпусным методом оценки детской речи. Внутри этого метода родители ведут лонгитюдные видео- или аудиозаписи спонтанной речи ребенка в естественной для него обстановке, исследователи позже расшифровывают записи и получают возможность проводить анализ и делать выводы о различных аспектах усвоения языка: от фонетики до синтаксиса. Этот метод является более объективным, однако и более затратным (требуются оборудование для аудио- или видеозаписи, а также дополнительное время и усилия для создания, обработки и расшифровки таких записей).

В последние десятилетия предложены стандартизированные тесты и батареи тестов для оценки речевого и языкового развития детей. Они позволяют объективно оценивать как более сложные навыки, такие как понимание и порождение речи в целом, так и более низкоуровневые, например фонематическое восприятие, словарный запас. Исследователи стремятся стандартизировать условия прохождения этих тестов, поэтому разрабатываются компьютеризированные приложения с батареями тестов, которые позволяют обеспечить соблюдение одинаковой процедуры для всех участников, фиксировать ответы участников и при этом упрощают сбор данных.

В настоящее время имеется широкий спектр методов оценки речевого и/или языкового развития и для русского языка. Однако значительное количество таких инструментов затрудняет выбор даже опытного специалиста. Не всегда легко выбрать эффективный тест, подходящий одновременно по ряду критериев: полнота, надежность, валидность, временные и материальные затраты на использование, соответствие возрасту ребенка. При этом внутренние элементы теста должны быть взаимосвязаны с финальным результатом (внутренняя согласованность), результаты теста должны воспроизводиться, если тестирование проводится на той же выборке через некоторое время (ретестовая надежность), результаты тестирования не должны меняться в зависимости от того, какой исследователь проводит его (межэкспертная надежность). Соблюдение этих и других условий важно для того, чтобы выводы о языковом и/или речевом развитии ребенка были максимально объективными и надежными.

В ранее опубликованных обзорах инструментов оценки детской речи уже предлагались варианты их сравнения и, соответственно, выбора. Однако указанные рабо-

ты имеют ряд недостатков, ограничивающих применение их результатов для принятия решения о выборе инструмента для диагностики речевых нарушений, в том числе и у русскоговорящих детей. Например, в работе [7] представлен обзор зарубежных диагностических методик: общепсихологических, нейропсихологических, речевых. При этом методики оценки именно речевого развития представлены в виде очень кратких описаний, без выделения параметров для сравнения инструментов между собой. В обзорной работе [8] рассматриваются методики, выполненные в рамках лингвистического и психолингвистического подходов, а также методики, основанные на психологическом и психофизиологическом подходах. При этом автор не предлагает критериев для выбора методики в зависимости от целей диагностики. В работе [9] приведен обзор трех групп методик для оценки речевых нарушений: традиционно используемых в российской практике методик, адаптированных для русского языка зарубежных методик и современных российских методик. Авторы рассматривают обширный список методик, представив их краткое описание с указанием объекта и предмета исследования, а также адресата (субъекта, который может воспользоваться каждой из методик). Вместе с тем авторы не предоставили информации о наличии нормативных данных, надежности и валидности методик, ресурсах, необходимых для проведения диагностики. В обзорной статье [10] приводятся описание зарубежных и отечественных инструментов оценки детской речи, а также подробная таблица с кратким описанием содержания методик, информацией о возрасте применения, валидации инструмента и недостатках каждой методики. На наш взгляд, подход с вынесением ключевых параметров в сводные таблицы является удобным для сравнения и анализа методик с целью выбора подходящего инструментария, однако в работе [10] представлены по большей части зарубежные, не адаптированные для русского языка методики.

Опираясь на опыт авторов ранее опубликованных обзоров, мы провели анализ методик оценки детской речи, разработанных или адаптированных для русского языка, дополнив их описание критериями, полезными, на наш взгляд, как исследователям в области детского речевого и языкового развития, так и специалистам, непосредственно использующим инструменты на практике (педиатрам, логопедам, дефектологам). В частности, мы приводим информацию об уровнях языка и аспектах речевого развития, которые позволяют оценить методики, информацию о наличии опубликованных нормативных данных, данных о валидности и надежности методик, о способе фиксации результатов и возможности перепроверки, о временных и материальных затратах, что необходимо для принятия решения об использовании конкретного инструмента на практике. Этот материал может быть полезен и родителям, интересующимся речевым развитием своих детей.

ЭТАПЫ СТАНОВЛЕНИЯ ЯЗЫКА И РЕЧИ У ДЕТЕЙ

Согласно классификации А.Н. Леонтьева, использующейся и современными авторами [11], становление речи детей происходит в 4 этапа: подготовительный (до года), преддошкольный (до 3 лет), дошкольный (от 3 до 7 лет) и школьный (от 7 до 17 лет). Во время подготовительного этапа ребенок начинает осваивать фонологическую

систему языка, в его речи появляются первые звуки и слоги. Преддошкольный этап первоначального овладения языком характеризуется сначала появлением в речи первых осмысленных слов, а затем быстрым наращиванием объема словарного запаса и формированием грамматического строя речи. В дошкольном периоде происходят улучшение звукопроизношения, увеличение словарного запаса и усложнение используемой в речи морфологии и синтаксиса. Во время школьного этапа происходит освоение грамматических правил построения предложений, овладение письменной речью, постепенное приближение речи ребенка к речи взрослых.

Каждый из вышеописанных этапов речевого развития у отдельно взятого ребенка может протекать как в пределах установленных возрастных диапазонов, так и с задержкой во времени или с признаками общего несоответствия принятой норме. Речевые нарушения могут быть вызваны физиологическими особенностями развития, а также недостаточной сформированностью именно языковых представлений на разных уровнях языка (фонологическом, морфологическом, лексическом, синтаксическом, дискурсивном) и могут по-разному проявляться в разных модальностях (понимание, повторение и порождение речи).

КЛАССИФИКАЦИИ НАРУШЕНИЙ ЯЗЫКА И РЕЧИ У ДЕТЕЙ

В настоящее время используются три основные классификации речевых нарушений [11]: психолого-педагогическая, клинико-педагогическая и согласно Международной классификации болезней (МКБ). Эти классификации предназначены преимущественно для оценки внешней стороны речевого процесса, то есть собственно речи. Фокусируясь на таких важных ее характеристиках, как скорость и темп, плавность, тембр, четкость артикуляции, принятые классификации, на наш взгляд, уделяют недостаточно внимания внутренней стороне речевого процесса, то есть языку. Тем не менее, важно помнить, что язык — это многоуровневая система (фонетика, морфология, синтаксис и т.д.), и нарушения могут возникнуть на любом из этих уровней. Хорошо известно, что обработка речевой информации происходит преимущественно (но не только) в левом полушарии, при этом ранние стадии обработки звучащей речи задействуют первичную слуховую кору и верхнюю височную извилину. Задачи фонологической обработки, планирования артикуляции, повторения речи, порождения речи обеспечивает преимущественно дорсальный поток, соединяющий височно-теменную кору с премоторной и нижней лобной корой. За понимание речи, включая ее концептуальную, комбинаторно-семантическую и лексико-семантическую обработку, ответственным является вентральный поток, соединяющий нижнюю лобную кору и левые передневисочные области, а также затылочно-височную кору как справа, так и слева. Кроме того, в задачи обработки речи могут быть вовлечены некоторые подкорковые области и мозжечок (подробнее о вовлечении отдельных мозговых структур и нейрональных сетей в обработку разных уровней языка см. в [2]). Знание устройства языковой системы необходимо для определения уровня, на котором у ребенка возникают трудности, чтобы с учетом этого формировать программу коррекционных мероприятий.

Психолого-педагогическая классификация

В основе психолого-педагогической классификации лежат психологические и лингвистические характеристики речевой функции в развитии. Классификация предполагает единый педагогический подход к детям с разной этиологией речевых нарушений, но в то же время объединяет в категории общие отклонения в фонетико-фонематическом и лексико-грамматическом строе речи. В соответствии с этой классификацией выделяют следующие категории нарушений: фонетико-фонематическое недоразвитие речи (нарушение формирования произносительной системы родного языка у детей с речевыми нарушениями, вызванными дефектами в восприятии и произношении звуков), общее недоразвитие речи (серьезные нарушения речи, при которых затронуты все аспекты речевой системы, включая звуковые и семантические компоненты), задержка речевого развития и заикание (нарушение способности к коммуникации, несмотря на корректно развитые средства общения).

Клинико-педагогическая классификация

Клинико-педагогическая классификация [12] построена на психолого-лингвистических критериях. Классификация выделяет две группы речевых нарушений: нарушения устной речи и нарушения письменной речи. Первые — это:

- дисфония — отсутствие или нарушение произношения звуков из-за патологических изменений в голосовом аппарате;
- тахилалия — речь с патологически ускоренным темпом (20–30 звуков/с, норма — 8–12 звуков/с);
- брадилалия — речь с патологически замедленным темпом (4–6 звуков/с);
- заикание — расстройство речи, вызванное судорожным состоянием мышц речевого аппарата и нарушением темпо-ритмической организации;
- дислалия — нарушение артикуляции при нормальной слуховой функции и сохранной иннервации речевого аппарата;
- дизартрия — расстройство артикуляции, вызванное недостаточной иннервацией речевого аппарата;
- ринология — изменения в тембре голоса и артикуляции, вызванные анатомо-физиологическими дефектами речевого аппарата;
- алалия — отсутствие речи или ее недоразвитие из-за повреждения речевых зон коры головного мозга во внутриутробном или раннем периоде развития ребенка;
- афазия — полная или частичная утрата уже сформированной речи, вызванная локальными повреждениями головного мозга.

В числе нарушений письменной речи выделяют дислексию (частичное специфическое нарушение навыков чтения) и дисграфию (частичное специфическое нарушение навыков письма). В некоторых источниках выделяют также дизорфографию: стойкое нарушение усвоения орфографических знаний, умений и навыков, обусловленное недоразвитием высших психических функций, контролирующих этот процесс у детей [13].

Международная классификация болезней

В медицинской практике в России с 1999 г. используется классификация речевых нарушений, описанная

в МКБ 10-го пересмотра (МКБ-10). В этом нормативном документе содержится информация о заболеваниях с описанием симптомов нарушений речевых процессов. Так, в разделе «Специфические расстройства развития речи и языка» (F80) выделены специфические расстройства речевой артикуляции (связанные с развитием: физиологическое расстройство и расстройство речевой артикуляции; дислалия; функциональное расстройство речевой артикуляции; лепет), расстройства экспрессивной речи (связанная с развитием дисфазия; афазия экспрессивного типа), расстройства рецептивной речи (врожденная неспособность слухового восприятия; связанные с развитием: дисфазия или афазия рецептивного типа, афазия Вернике; невосприятие слов), приобретенная афазия с эпилепсией, другие расстройства развития речи и языка (сюсюканье), расстройства развития речи и языка неуточненные. В 2019 г. МКБ-10 была пересмотрена, однако переход на новую систему (МКБ-11) приостановлен, в связи с чем в России принято использовать предыдущую версию. В МКБ-11 речевые нарушения также включены в отдельный раздел «Расстройства развития языка и речи» (6A01), который включает в себя следующие подразделы: расстройство развития звукопроизношения, расстройство развития плавности речи, расстройство развития языка (расстройство развития языка с нарушением рецептивного и экспрессивного (речевого) компонентов, расстройство развития языка с преимущественным нарушением его экспрессивного компонента (речи), расстройство развития языка с преимущественным нарушением коммуникативного (прагматического) его компонента (речи), расстройство развития языка наряду с другим уточненным нарушением речи), другие уточненные расстройства речи и языка, расстройства развития речи и языка неуточненные.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ РЕЧЕВЫХ И ЯЗЫКОВЫХ НАРУШЕНИЙ

Ниже представлено описание основных методов оценки уровня речевого и языкового развития детей дошкольного и младшего школьного возраста.

Дневниковый метод

Дневниковый метод предполагает ведение родителями дневника, в котором они последовательно отражают развитие речевых процессов ребенка (например, появление первых слов, первых фраз, определенных форм (множественное число существительных, падежные формы и др.)). Так, в начале XX в. Вильгельмом и Кларой Штерн [14] была издана книга *Die Kindersprache* (рус. Детская речь), основанная на дневниковых записях авторов об их детях. Дневниковые записи о своих детях вел и И.А. Бодуэн де Куртенэ, в 60-х гг. в Кракове их сбором руководил профессор Шуман [15]. В России одним из первых лонгитюдные исследования дневниковых записей стал проводить А.Н. Гвоздев, который вел дневник наблюдений за речью своего сына. На основе собранного корпуса дневниковых записей о детской речи А.Н. Гвоздевым была написана работа «Формирование у ребенка грамматического строя русского языка» [4]. В указанных выше работах авторы прослеживают постепенное развитие детской речи, выделяя в ней этапы. Метод дневниковых записей до сих пор используется в изучении детской речи, при этом, делая выводы о тех

или иных процессах в становлении языка у детей, исследователи все чаще стараются добавлять к материалам дневников и другие сведения, например данные лонгитюдных записей детской речи [16].

Опросники

Для изучения детской речи широко используются опросники, которые представляют собой списки слов или конструкций, напротив которых взрослым (родителем или логопедом) должны делаться отметки о появлении указанных элементов в речи ребенка. Самым известным опросником является MacArthur-Bates Communicative Development Inventories (рус. Макаруровский опросник) [5]. Он содержит такие категории, как первые признаки понимания речи (отклик на свое имя, понимание слов «мама» и «папа»), понимание простых фраз (посмотри, остановись), начало говорения (повторение слов за родителями). Большая категория посвящена словарному запасу и включает подкатегории, соответствующие семантическим группам и частям речи (люди, одежда, животные, игрушки, а также предлоги, вопросительные слова, местоимения, квантификаторы). Еще одна часть опросника посвящена действиям и жестам, сопровождающим речевую коммуникацию (разделы, содержащие информацию о первых коммуникативных жестах, играх и повседневных действиях, действиях с объектами, имитации действий взрослых).

Для русского языка были адаптированы две версии Макаруровского опросника — для оценки детской речи в возрасте от 8 до 18 мес и от 18 до 36 мес соответственно [6]. Версия для более раннего возраста (8–18 мес) состоит из двух частей. В первой части опросника регистрируются первые признаки понимания слов и фраз, имитации и интереса к называнию, собственно первые слова, подразделяющиеся на тематические группы. Важным является разделение лексикона на пассивный и активный (необходимо отдельно отметить понимание и говорение). Вторая часть этой версии опросника посвящена оценке действий и жестов (первые коммуникативные жесты, игры и потешки, действия с предметами, подражание родителям, имитация действий взрослых и использование предметов понарошку). Версия Макаруровского опросника для более позднего возраста (18–36 мес) содержит раздел «Первые слова», дополненный новыми словами внутри тематических групп, однако содержащий только раздел «Говорение», а также включает раздел «Грамматика». Последний включает пункты для проверки умений ребенка отвечать на вопросы с изменением формы слова или без него, три самых длинных предложения, наличие в речи ребенка предложений из двух или более слов, выбор из двух пар предложений — грамматически аморфных или грамматически оформленных, а также морфологические инновации при образовании форм глагола и существительного. Дополнительно (по сравнению с оригинальной англоязычной версией опросника) включены вводные слова и детские словообразовательные окказионализмы. В опросник включен и пункт об использовании воображаемых предметов и предметов-заместителей. В результате опроса взрослого (родителя или логопеда) заполняется бланк речевого профиля ребенка с учетом его пола, который сопоставляется с нормами речевого и языкового развития, полученными в результате анализа 768 опросников для детей от 8 до 18 мес (416 маль-

чиков, 352 девочки) и 1037 опросников для детей от 18 до 36 мес (487 мальчиков, 550 девочек).

Одним из самых известных опросников для логопедов на русском языке является «Скрининг речевого развития старших дошкольников» [17]. Опросник включает в себя список из 14 утверждений, для каждого из которых необходимо указать степень соответствия детской речи конкретному утверждению (да, частично, нет). Так, например, утверждения проверяют заинтересованность в общении («ребенок заинтересован в общении со взрослыми и сверстниками, задает вопросы, участвует в беседе»), плавность речи («речь ребенка плавная, без судорожных запинок»), словарный запас («ребенок имеет словарный запас шире обиходного»), навыки пересказа и рассказа («ребенок умеет пересказывать, используя сложносочиненные и сложноподчиненные предложения»), «ребенок умеет составлять рассказы о предметах, о содержании картины, по серии картинок с последовательно развивающимся действием с выделением причинно-следственных связей»). Авторы опросника предлагают двухэтапную систему его использования: сначала опросник заполняет воспитатель дошкольного учреждения, затем в формате блиц-опроса с ребенком работает логопед, проверяющий все компоненты речевой и языковой системы.

Широко используемым на практике методом оценки речевого развития детей в формате опроса являются логопедические карты, предназначенные для комплексной диагностики речевых и неречевых функций. Вопросы и задания в составе карт могут быть предназначены, например, для оценки моторной сферы, речевого аппарата, фонематического слуха, развития лексики и грамматики, способности к составлению связного текста [18]. Большую часть карт составляют вопросы, подразумевающие краткий ответ с выбором подходящего варианта (например, выбор темпа речи: норма, замедленный, ускоренный, дисритмия) [19]. Карты содержат также и примеры конкретных заданий для детей, выполнение которых помогает логопеду оценить характер развития речи (например, список слов для произношения, выявляющих проблемы в воспроизведении конкретных звуков, задания на пересказ текста или составление рассказа).

Следует отметить, что на основании результатов формализованного опроса (с применением опросников и логопедических карт) сложно выделить детей с высоким риском нарушений: за каждый выполненный ребенком раздел ставится определенное количество баллов, однако в самих подразделах часто отсутствует точное количество слов или конструкций, которое должен воспроизвести ребенок для начисления баллов (например, богатство синтаксиса и лексики оценивается как бедное или богатое на усмотрение логопеда). Поэтому очень многое зависит от личного опыта логопедов, которые принимают решение. Более того, насколько нам известно, апробацию определенного варианта логопедических карт на большой группе детей ранее не проводили (в недавних исследованиях методика применялась, например, в группах из 18 [20] и 20 детей [21]), поэтому сделать вывод о надежности, валидности и наличии референсных данных для инструмента не представляется возможным. В связи с этим важно разрабатывать метрики и диагностические инструменты, позволяющие делать более строгие выводы. В настоящее время все большее внимание уделяется лингвистической подготов-

ке педагогов и логопедов, которая способствует лучшему пониманию языковых механизмов и делает возможным применение лингвистически обоснованных тестов для точной и детальной оценки языковых компетенций ребенка [22].

Корпусные методы

При оценке развития языковой системы ребенка важную роль играют исследования записей спонтанной детской речи в естественных условиях. Такие записи сочетают преимущества экологической валидности (соответствия тестовой задачи реальной жизненной задаче, которая служила прототипом теста) и надежности (устойчивости к погрешностям измерения). Необходимые данные можно получить и проанализировать путем создания баз данных (корпусов), содержащих лонгитюдные записи естественной речи детей. Одним из самых известных подобных корпусов является база данных CHILDES (<https://childes.talkbank.org>), разработанная К. Snow и В. MacWhinney (Университет Питтсбурга, США) в 80-е гг. прошлого века [23]. В настоящее время корпус CHILDES содержит стенограммы, аудио- и видеозаписи на более чем 26 языках. Они собраны из более чем ста различных подкорпусов и все открыты для доступа по всему миру. Тексты в корпусе транскрибированы в едином формате CHAT [24] с помощью программы CLAN [25], что делает возможным использование различных программ для дальнейшего анализа материала. Имеются в базе и данные русскоговорящих детей, например блок устных рассказов *Frog where are you?*, включающий 170 историй, и два корпуса с лонгитюдными данными русскоговорящих детей Вари (корпус Protassova) и Тани (корпус Tanja).

Существует также корпус BiRCh (Corpus of Bilingual Russian Child Speech — корпус билингвальной русской детской речи) [26], содержащий данные детей из монолингвальных и билингвальных русскоязычных семей. Проект, который ведет группа ученых из Университета Брандейса (США), включает записи детей из России, Украины, Германии, США и Канады. Семьи, участвовавшие в проекте, делали аудиозаписи речи детей в возрасте от 5 до 10 лет и согласились предоставить открытый доступ к записям и стенограммам. Все материалы обрабатываются в соответствии с общим протоколом, который включает в себя следующие этапы: выбор информативных фрагментов, их расшифровку в программе ELAN (<https://archive.mpi.nl/tla/elan>), анонимизацию (присвоение псевдонимов всем именам и исключение личной информации), морфологический и синтаксический разбор. Цель проекта — создание грамматически обработанного, синхронизированного с аудиозаписями и свободно доступного в сети Интернет-корпуса речи детей, изучающих русский язык в одноязычных и двуязычных семьях. Используя данные вышеописанных корпусов, можно следить за постепенным развитием спонтанной детской речи, разрабатывать, проверять и использовать объективные методы ее оценки, например те, которые мы описываем ниже.

Метрикой для общей оценки детской речи на корпусных данных служит средняя длина высказывания (англ. mean length of utterance; MLU). Метод оценки основан на подсчете среднего количества морфем в высказываниях спонтанной речи ребенка [27]. Этот метод широко используется для оценки речи англоговорящих детей.

В недавнем исследовании [28] авторы на основе собственного собранного корпуса спонтанной речи 27 русскоязычных детей в возрасте от 2 лет 9 мес до 5 лет 7 мес подсчитывали среднюю длину высказывания в словах, словообразующих морфемах, словоизменительных морфемах, буквах и слогах на первых 100 высказываниях каждого ребенка. Было показано, что инструмент обеспечивает надежную оценку развития детской речи в период от 3 лет до 3 лет 6 мес, что делает возможным его применение в анализе речи русскоговорящих детей в этом возрасте.

Метрикой, отражающей морфологическую сложность речи ребенка, является средний размер парадигмы (англ. mean size of paradigm; MSP) [29]. MSP определяется как отношение доли уникальных словоформ в выборке к количеству уникальных лемм (начальных форм слова) в той же выборке. Авторы этой метрики подсчитывали кумулятивный MSP, т.е. если в течение первого месяца наблюдений ребенок произносил слова *am* и *has*, это рассчитывалось как $MSP\ 2/2 = 1$ (две уникальные словоформы и две уникальные леммы). Если в течение второго месяца ребенок произносил слово *have*, MSP рассчитывался как $3/2 = 1,5$ (три уникальные словоформы, но 2 уникальные леммы, так как словоформы *has* и *have* относятся к одной лемме). Большие значения MSP указывают на большее морфологическое богатство речи ребенка. На примере девяти детей в возрасте 14–36 мес, говорящих на разных языках, показано, что степень морфологического богатства речи, обращенной к ребенку, положительно коррелирует со скоростью развития морфологии существительных и глаголов в детской речи [29].

Для оценки синтаксической сложности речи англоговорящего ребенка предложен индекс продуктивности синтаксиса (англ. index of productive syntax; IPS) [30]. Для оценки учитываются появление или наличие в детской речи различных типов элементов синтаксических конструкций. Так, например, для существительных предложены такие конструкции, как существительное, местоимение, модификаторы, трехсловные именные группы и другие. Опубликована версия этого метода, адаптированная для русского языка [31]. В ней использованы конструкции, релевантные для русского языка (например, двусловные именные группы с управлением, двусловные именные группы с примыканием). Методика была протестирована на корпусных данных, показана применимость такого способа оценки детской речи (оценки положительно коррелировали с возрастом детей).

Тесты и батареи тестов

Для оценки уровня речевого и языкового развития детей применяются также и стандартизированные тесты и батареи (комбинации) тестов. Важными особенностями таких тестов являются лингвистически обоснованный подбор стимулов, стандартизированная процедура проведения и наличие референсных данных (включая контрольные уровни для принятия решений в процессе диагностики).

Батарея тестов, реализованная в приложении КОРАБЛИК (Клиническая Оценка РАЗвития Базовых Лингвистических Компетенций), разработана для оценки различных аспектов языковой системы русскоязычных детей в возрасте от 3 лет [32]. Эта батарея тестов включает задания на понимание (различение звуков, понимание

существительных, понимание глаголов, понимание предложений, понимание текста) и порождение речи (повторение псевдослов, называние объектов, называние действий, составление предложений, повторение предложений, рассказ по рисунку). Тестирование проводится с использованием планшета, что позволяет включать в процесс оценки визуальные и аудиостимулы. Задания на понимание оцениваются автоматически, в заданиях на порождение ведется автоматическая запись ответов ребенка, которая требует дальнейшей оценки тестирующим по протоколу. Тест был стандартизирован на группе типично развивающихся детей в возрасте 3–11 лет, а также опробован на детях с расстройствами аутистического спектра и с общим недоразвитием речи [33].

Навыки понимания и порождения речи (включая коммуникативные навыки) могут быть протестированы с использованием методики PLS (Preschool Language Scales — языковые шкалы для дошкольников) [34]. Тест включает шкалы Auditory Comprehension (рус. Слуховое восприятие) и Expressive Communication (рус. Экспрессивная коммуникация), а также 9 разделов: внимание, игра, жесты, речевое развитие, социальная коммуникация, семантика (словарное развитие, количественные, качественные, пространственные и временные концепты, представления о последовательности), языковая структура (морфология и синтаксис), интегративные языковые навыки и зачатки грамотности. Тест предназначен для оценки речи у детей от рождения до 7 лет включительно, задания в нем разделены по сложности в соответствии с возрастом ребенка. Для русскоговорящих детей методика была адаптирована группой исследователей из Санкт-Петербургского университета [35, 36], было также проведено исследование, подтвердившее надежность и валидность этой версии теста [35].

Для оценки слухоречевой памяти у детей широко используется тест RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test — тест Рея). Оригинальный тест был разработан для взрослых с целью проверки кратковременной вербальной памяти, вербального обучения, постинтерференционного вспоминания и распознавания визуально представленного материала [37]. Для русскоговорящих лиц наряду с взрослой версией была адаптирована и версия теста для детей [38]. Прохождение теста осуществляется с использованием планшета. Версия теста для детей включает восемь проб: пять проб для запоминания списка слов на слух и их последующего называния, шестую пробу с предъявлением другого списка слов и их последующим называнием. Затем после 20-минутного перерыва участникам предлагается седьмая проба, включающая задачу воспроизведения слов из первого списка, и восьмая — со зрительным предъявлением слов из первого и второго списков, дополненных новыми словами, среди которых необходимо выбрать названные ранее на слух. Для этого теста имеются референсные данные для возраста от 5 до 18 лет.

Для комплексной оценки навыков фонологической обработки предназначена батарея тестов ЗАРЯ (Звуковой Анализ Русского Языка) [39]. Тест был разработан для оценки этого навыка у детей, испытывающих систематические трудности с чтением. Батарея включает 7 субтестов: дискриминация фонем, лексическое решение, повторение псевдослов, определение наличия звука в слове, называние первого звука в слове, подсчет

количества звуков в слове, замена звука в псевдослове. Задания выполняются в порядке от самого простого (дискриминация фонем) до самого сложного (замена звука в псевдослове) [40]. Батарея реализована в виде приложения для планшета, все стимулы были предварительно записаны диктором. Такая форма обеспечивает стандартизированное предъявление всех проб всем участникам тестирования. Для батареи тестов ЗАРЯ опубликованы референсные данные для детей в возрасте 7–11 лет [40]. Кроме того, была проведена оценка межэкспертной и ретестовой надежности [39], обнаружены высокие показатели по этим параметрам.

Для оценки пассивного словарного запаса разработан тест Peabody Picture Vocabulary Test (рус. тест пассивного словарного запаса с картинками Пибоди) [41]. Тест подходит для использования у детей в возрасте 2,5 лет и старше и представляет собой 228 наборов из четырех картинок, разделенных на 19 серий. Задача тестирования: испытуемый должен указать на картинку, которую вслух называет экспериментатор. Тест завершается при достижении испытуемым «предельной серии», т.е. серии, в которой количество ошибок превысит 8. При оценке результатов учитываются номер предельной серии, общее количество ошибок и предварительная оценка (разница между предельным значением и суммой ошибок). Тест был стандартизирован для английского и испанского языков, были созданы версии для многих других языков, также проводилось исследование, в ходе которого была адаптирована русскоязычная версия [42]. Последняя находится в процессе валидации, поэтому практическое использование теста Пибоди в России в настоящее время пока не представляется возможным.

ПАРАМЕТРЫ ОЦЕНКИ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ ИНСТРУМЕНТОВ

Понимание достоинств и ограничений методов оценивания чрезвычайно важно для принятия обоснованных решений о выборе метода и интерпретации его результатов. Как правило, эксперты оценивают диагностические характеристики методов с точки зрения их надежности по показателю погрешности измерения [43]. Надежность теста, в частности, проявляется в его внутренней согласованности: взаимосвязи каждого из элементов теста с его финальным результатом. Для оценки внутренней согласованности теста и отдельных тестовых шкал используется коэффициент «альфа Кронбаха» или его эквиваленты [43]. Кроме того, оценивается надежность параллельных форм (проверка эквивалентности различных вариантов одного теста), ретестовая надежность (проверка результатов теста на той же выборке через определенное время) и межэкспертная надежность (показатель того, насколько эксперт, проводящий тестирование, влияет на результаты участников теста) [43]. Другим важным критерием для оценки диагностических инструментов является валидность — соответствие содержания методики предмету ее оценки. Валидность теста подразделяется на внешнюю (соответствие цели теста его фактическому содержанию), содержательную (проверка процедуры разработки и ее обоснованность), конструктивную (соответствие теоретическим утверждениям, положенным в основу теста), критериальную (взаимосвязь результатов теста с внешними критериями), конкурентную или диагностическую (соответствие результатов теста неза-

висимому критерию, часто рассчитывается путем сопоставления результатов нового теста и теста с известной валидностью). Отдельно выделяют экологическую валидность — соответствие тестовой задачи реальной жизненной задаче, которая служила прототипом теста [43]. Оценка параметров тестов проводится также с учетом репрезентативности (представительности выборки, на которой проверяется метод: размер, критерии включения и исключения), достоверности (требования к процедуре проведения: исключение необъективных результатов, например полученных вследствие неаккуратного тестирования) и наличия референсных данных (данных о средних значениях и стандартных отклонениях, полученных на группе типично развивающихся детей).

Помимо вышеперечисленных критериев, важно учитывать возможность и целесообразность применения инструмента на практике. Так, для педагогов и логопедов при выборе инструмента оценки важно понимать, какие уровни языка включаются в методику (фонология, морфология, лексика, синтаксис, дискурс), а также возраст, в котором уместно применение инструмента. Кроме того, необходимо заранее оценивать временные и материальные затраты на проведение оценивания. Для большей объективности полезно включать в методику объективную фиксацию результатов (письменно, с помощью видео или аудио) для последующей перепроверки (при необходимости). Ожидается, что существенно повысить межэкспертную надежность и сократить затраты времени на проведение тестирования может автоматическая оценка результатов в приложении (например, запись времени реакции и расчет средней точности ответов при проведении тестов на понимание речи). После завершения тестирования в таких приложениях результаты обычно выводятся на экран и/или могут быть выгружены отдельным файлом.

В табл. 1–3 представлена систематизированная информация, которая может быть полезной при принятии решений относительно выбора той или иной методики для оценки речевого и языкового развития у детей с учетом совокупности обстоятельств. Для того чтобы методики было удобнее сравнивать между собой, выделен и описан ряд ключевых диагностических параметров для каждой из рассмотренных выше методик. В первую очередь для каждой методики мы указываем возраст применения, а также уровни и аспекты речевого и языкового развития, которые позволяет оценить методика. После этого приводим информацию о наличии нормативных данных, надежности (внутренняя согласованность, ретестовая надежность, межэкспертная надежность), достоверности и валидности. Поскольку не для всех инструментов доступны данные о валидности, мы сделали одну строку «валидность» в таблице для информации о внешней, конструктивной, конкурентной и диагностической валидности и вносили имеющиеся данные с указанием деталей, если таковые имелись. Информация об экологической валидности, очень важная для инструментов оценки именно раннего речевого и языкового развития, представлена отдельной строкой. Кроме того, в таблицах представлено описание таких параметров, как временные и материальные затраты на оценивание, возможность фиксации результатов и перепроверки, что может быть важным для практического применения приведенных методов.

Таблица 1. Дневниковый метод, опросники

Table 1. Diary method, questionnaires

Параметры метода	Дневниковый метод	Макатуровский опросник	Метод скрининга речевого развития старших дошкольников	Логопедические карты
Возраст применения	Без ограничений	8–36 мес	7 лет	До 7 лет
Оцениваемые уровни языка и аспекты речевого развития	Все уровни и модальности языка (фонетика, морфология, синтаксис, семантика, дискурс; понимание и порождение речи)	Невербальный, лексический (пассив и актив), морфологический, синтаксический, когнитивный, фонетический	Все компоненты речи: фонетика, фонематика, грамматика, лексика, синтаксис, дискурс	Фонетика, лексика, морфология, синтаксис
Наличие референсных данных	Отсутствуют (и не могут быть собраны)	Опубликованы [6]	Нет в открытом доступе	Нет в открытом доступе
Внутренняя согласованность	Невозможно оценить	Высокая [6]	Высокая [17]	Не оценивалась
Ретестовая надежность	Невозможно оценить развитие ребенка несколько раз и сравнить результаты, вся серия наблюдений за ребенком и становится общей оценкой	Неприменимо	Не оценивалась	Не оценивалась
Межэкспертная надежность	Невозможно оценить	Не оценивалась	Не оценивалась	Не оценивалась
Достоверность	Используется субъективная оценка наблюдателя	Используется субъективная оценка родителя	По каждой пробе фиксируется соответствие/несоответствие речевого поведения ребенка вопросу опросника с точки зрения логопеда	Субъективная оценка логопеда
Валидность	Неприменимо	Подтверждена внешняя валидность русской версии [6]	Валидность подтверждена в пилотном исследовании [17]	Не оценивалась
Экологическая валидность	Оценивается речь ребенка в естественных условиях	Оценивается речь ребенка в естественных условиях	Оценивается естественная речь, но в условиях школы или логопедического кабинета	Оценивается естественная речь, но в условиях школы или логопедического кабинета
Временные затраты	Требуется большой объем регулярных записей	Опросник заполняется по результатам наблюдения родителя за ребенком в течение недели; время заполнения — около часа	Около 5 мин (первый этап) + около 20 мин (второй этап) [17]	Экономичны по времени (до часа)
Материальные затраты	Дополнительных материальных затрат не требуется, наблюдения могут быть записаны на любой бумажный или электронный носитель	Бланки опросников, обработка заполненных опросников вручную, заполнение бланка речевого профиля ребенка с сопоставлением со стандартизированными нормами речевого развития	Единые бланки опросников	Единые бланки опросников
Фиксация результатов и возможность перепроверки	Фиксируются наблюдения за речью, а не сама речь, нет возможности перепроверки	Фиксация результатов в письменном виде	Фиксация результатов только в письменном виде, нет аудио или видео	Фиксация результатов только в письменном виде, нет аудио или видео

Примечание. Ретестовая надежность — воспроизводимость результатов методики, если тестирование проводится на той же выборке через некоторое время; межэкспертная надежность — неизменность результатов тестирования вне зависимости от того, какой исследователь проводит его; достоверность — требования к процедуре проведения: исключение необъективных результатов, например полученных вследствие неаккуратного тестирования; валидность — соответствие содержания методики предмету ее оценки; экологическая валидность — соответствие тестовой задачи реальной жизненной задаче, которая служила прототипом теста.

Note. Test-retest reliability is reproducibility of method's results if testing is carried out on the same sample over time; inter-rater reliability is consistency of test results regardless of which researcher conducts it; accuracy is requirements for the procedure: exclusion of biased results, such as obtained in inaccurate testing; validity is compliance of procedure content to the assessed subject; ecological validity is compliance of test task to real life task served as test prototype.

Таблица 2. Корпусные методы

Table 2. Corpus methods

Параметры метода	Средняя длина высказывания (англ. mean length of utterance; MLU)	Средний размер парадигмы (англ. mean size of paradigm; MSP)	Индекс продуктивности синтаксиса (англ. index of productive syntax; IPS)
Возраст применения	до 3–3,5 лет	14–36 мес	20–32 мес
Оцениваемые уровни языка и аспекты речевого развития	Общая оценка языкового развития, морфология	Морфология	Морфология, синтаксис
Наличие референсных данных	Для русского языка отсутствуют	Для русского языка отсутствуют	Для русского языка отсутствуют
Внутренняя согласованность	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо
Ретестовая надежность	Высокая надежность для английского языка [44], для русского языка — не оценивалась	Не оценивалась	Не оценивалась
Межэкспертная надежность	Высокая надежность для английского языка [45], для русского языка — не оценивалась	Не оценивалась	Высокая надежность для английского языка [30], для русского языка — не оценивалась
Достоверность	Единые процедуры оценки применяются ко всем данным	Единые процедуры оценки применяются ко всем данным	Единые процедуры оценки применяются ко всем данным
Валидность	Для русскоязычной версии подтверждено, что результаты коррелируют с возрастом до 3–3,5 года [28]	Не оценивалась	Для русского языка валидность подтверждена в пилотном исследовании [31]
Экологическая валидность	Оценивается речь в естественной для ребенка обстановке	Оценивается речь в естественной для ребенка обстановке	Оценивается речь в естественной для ребенка обстановке
Временные затраты	Для надежных результатов требуется запись не менее 100 осмысленных высказываний ребенка	Для надежных результатов требуется большой объем регулярных записей (от 40 мин ежемесячно)	Для надежных результатов требуется запись не менее 100 осмысленных высказываний ребенка
Материальные затраты	Необходимо оборудование для записи и автоматического подсчета (при подсчете вручную могут существенно возрасти временные затраты)	Необходимо оборудование для записи и программа для автоматического подсчета	Необходимо оборудование для записи и программа для автоматического подсчета
Фиксация результатов и возможность перепроверки	Все данные фиксируются в видео или аудио, возможна перепроверка	Все данные фиксируются в видео или аудио, возможна перепроверка	Все данные фиксируются в видео или аудио, возможна перепроверка

Примечание. Ретестовая надежность — воспроизводимость результатов методики, если тестирование проводится на той же выборке через некоторое время; межэкспертная надежность — неизменность результатов тестирования вне зависимости от того, какой исследователь проводит его; достоверность — требования к процедуре проведения: исключение необъективных результатов, например полученных вследствие неаккуратного тестирования; валидность — соответствие содержания методики предмету ее оценки; экологическая валидность — соответствие тестовой задачи реальной жизненной задаче, которая служила прототипом теста.

Note. Test-retest reliability is reproducibility of method's results if testing is carried out on the same sample over time; inter-rater reliability is consistency of test results regardless of which researcher conducts it; accuracy is requirements for the procedure: exclusion of biased results, such as obtained in inaccurate testing; validity is compliance of procedure content to the assessed subject; ecological validity is compliance of test task to real life task served as test prototype.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей статье мы описали основные типы инструментов, используемых для оценки уровня развития речевых и языковых навыков у детей дошкольного и младшего школьного возраста. Приведены примеры методик, адаптированных или разработанных для русскоговорящих детей, описаны критерии, по которым можно проводить их сравнительный анализ. Ключевые в их числе — это возраст применения, уровень языка или аспекты речевого развития. Важными являются кри-

терии надежности и валидности, а также наличие референсных данных. Кроме того, необходимо учитывать временные и материальные затраты, чтобы провести оценку речи у большого количества детей в сжатые сроки. Обзор может быть полезен для ознакомления с современными методами оценки как речевого, так и языкового развития детей, а приведенные таблицы с выделенными параметрами оценивания помогут оперативно проводить сравнение методик и подбирать подходящие для конкретной ситуации инструменты.

Таблица 3. Тесты и батареи тестов
Table 3. Tests and test batteries

Параметры метода	Тест пассивного словарного запаса с картинками Пибоди (англ. Peabody Picture Vocabulary Test)	Языковые шкалы для дошкольников (англ. Preschool Language Scales)	Тест Рея (англ. Rey Auditory Verbal Learning Test; RAVLT)	Батарея тестов КОРАБЛИК (Клиническая Оценка Развития Базовых Лингвистических Компетенций)	Батарея тестов ЗАРЯ (Звуковой Анализ Русского Языка)
Возраст применения	От 2 лет 6 мес	От рождения до 7 лет включительно	5–18 лет	3–11 лет	5–11 лет
Оцениваемые уровни языка и аспекты речевого развития	Лексика	Морфология, лексика, синтаксис	Слухоречевая память	Фонология, лексика, морфосинтаксис, Дискурс	Фонологическая обработка разного уровня сложности
Наличие референсных данных	Нет в открытом доступе	Нет в открытом доступе	Нормы рассчитаны для возрастов 5–18 лет [38]	Собраны для детей 3–11 лет и используются в приложении (доступно в https://apps.rustore.ru/), но отсутствуют в открытом доступе	Опубликованы для детей 7–11 лет [39], собраны (но не опубликованы) для детей 5–6 лет
Внутренняя согласованность	Высокая внутренняя согласованность англоязычной версии [46], для русского языка — не проверялась	Высокая [47]	Не проверялась	Не оценивалась	Не оценивалась
Ретестовая надежность	Высокая надежность англоязычной версии [46], для русского языка — не проверялась	Не оценивалась	Не проверялась	Высокая (данные не опубликованы)	Высокая (ни по одному из субтестов нет значимой разницы результатов первого и повторного тестирования) [40]
Межэкспертная надежность	Высокая надежность [46] англоязычной версии, для русского языка — не проверялась	Не оценивалась	Не проверялась	Высокая (данные не опубликованы)	В субтестах на понимание — максимальная (результаты оцениваются автоматически приложением). В субтестах на порождение — высокая (от 96 до 99% в зависимости от субтеста) [40]
Достоверность	Субъективность оценки минимизирована: подсчитываются ответы (единственно правильные для каждого задания), данные ребенком	Субъективность оценки насколько возможно минимизирована: проведение PLS-5 осуществлялось специалистами, прошедшими обучение и достигшими высокого уровня схожести результатов с опытными супервизорами. Методика требует обучения специалиста для проведения.	Стимулы представляются одинаковым образом с планшета всем участникам	Результаты субтестов на понимание — высокая степень достоверности, ответы фиксируются и оцениваются автоматически. В субтестах на порождение делается аудиозапись ответов, эти записи оцениваются тестирующими	Результаты тестов на понимание — высокая степень достоверности, ответы фиксируются и оцениваются автоматически. В тестах на порождение делается аудиозапись ответов, эти записи оцениваются тестирующими

Таблица 3. Продолжение
Table 3. Continuation

Параметры метода	Тест пассивного словарного запаса с картинками Пибоди (англ. Peabody Picture Vocabulary Test)	Языковые шкалы для дошкольников (англ. Preschool Language Scales)	Тест Рея (англ. Rey Auditory Verbal Learning Test; RAVLT)	Батарея тестов КОРАБЛИК (Клиническая Оценка Развития Базовых Лингвистических Компетенций)	Батарея тестов ЗАРЯ (Звуковой Анализ Русского Языка)
Валидность	Высокая конструктивная валидность англоязычной версии [46], для русского языка — проведено пилотное исследование [42]	Подтвержденная конкурентная валидность русской версии [36] (результаты сравнивались с оценкой речи при использовании русскоязычной версии Макартуровского опросника)	Не проверялась	Высокая диагностическая валидность (результаты используются в приложении, доступном в https://apps.rustore.ru/)	Тест прошел оценку диагностической валидности для выявления детей с дислексией (специфичность — 93–99%, чувствительность — 4–49% в зависимости от субтеста). Оценить диагностическую валидность для выявления нарушений фонологической обработки невозможно ввиду отсутствия для русского языка эталонного теста («золотого стандарта»)
Экологическая валидность	Оценка речи в условиях теста может снижаться (могут влиять факторы общения с исследователем, а не родителем, нахождение в среде, отличной от домашней)	Оценка речи в условиях теста может снижаться (могут влиять факторы общения с исследователем, а не родителем, нахождение в среде, отличной от домашней)	Оценка речи в условиях теста может снижаться (могут влиять факторы общения с исследователем, а не родителем, нахождение в среде, отличной от домашней)	На результаты оценки могут влиять факторы общения с исследователем, а не родителем, нахождение в среде, отличной от домашней	Оценка речи в условиях теста может снижаться (могут влиять факторы общения с исследователем, а не родителем, нахождение в среде, отличной от домашней)
Временные затраты	Для английского и испанского языков — 5–7 мин. Для русского языка, по данным пилотного исследования, — до 20 мин [42]	От 25 до 50 мин в зависимости от возраста ребенка	Около 40 мин (с учетом перерыва в 20 мин после седьмой пробы)	От 20 до 60 мин в зависимости от возраста ребенка	От 25 до 45 мин в зависимости от возраста ребенка и уровня развития навыков фонологической обработки
Материальные затраты	Требуется набор картинок	Требуется стандартизированный набор игрушек и руководство с картинками	Планшет с установленным приложением	Планшет с установленным приложением	Планшет с установленным приложением
Фиксация результатов и возможность перепроверки	Нет фиксации ответов на аудио, но ведется запись выбранных вариантов ответа	Письменная фиксация ответов	Автоматическая фиксация результатов в приложении	Автоматическая фиксация выбранных ответов в тестах на понимание, в тестах на порождение речи фиксируется аудиозапись ответов ребенка	В субтестах на понимание речи проводится автоматическая фиксация точности ответов и времени реакции, в субтестах на порождение речи проводится аудиозапись ответов для дальнейшей разметки и оценки специалистом

Примечание. Ретестовая надежность — воспроизводимость результатов методики, если тестирование проводится на той же выборке через некоторое время; межэкспертная надежность — неизменность результатов тестирования вне зависимости от того, какой исследователь проводит его; достоверность — требования к процедуре проведения; исключение необъективных результатов, например полученных вследствие неадекватного тестирования; валидность — соответствие содержания методики предмету ее оценки; экологическая валидность — соответствие тестовой задачи реальной жизненной задаче, которая служила прототипом теста.

Note. Test-retest reliability is reproducibility of method's results if testing is carried out on the same sample over time; inter-rater reliability is consistency of test results regardless of which researcher conducts it; accuracy is requirements for the procedure; exclusion of biased results, such as obtained in inaccurate testing; validity is compliance of procedure content to the assessed subject; ecological validity is compliance of test task to real life task served as test prototype.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы благодарны за обратную связь и ценные комментарии разработчикам и авторам/соавторам некоторых из рассмотренных в статье методик, а именно: О.В. Буйволовой, М.А. Гомозовой, М.Б. Елисеевой, Н.А. Картушиной, О.И. Таланцевой, М.Н. Русецкой. Мы очень ценим уделенное нам время и внимание!

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are grateful for the feedback and valuable comments to the developers and authors/co-authors of the methods covered in this article, specifically: O.V. Buyvolova, M.A. Gomoza, M.B. Eliseeva, N.A. Kartushina, O.I. Talantseva, M.N. Rusetskaya. We really appreciate your time and attention!

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья подготовлена в ходе проведения работы в рамках Программы фундаментальных исследований Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики» (НИУ ВШЭ).

FINANCING SOURCE

This article is an output of a research project implemented as part of the Basic Research Program at the National Research University Higher School of Economics (HSE University).

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

В.П. Лелик является разработчиком адаптации для русского языка диагностического инструмента «Средний размер парадигмы» (англ. Mean Size of Paradigm; MSP), упомянутого в статье.

М.Д. Дьячкова является разработчиком адаптации для русского языка диагностического инструмента «Индекс продуктивности синтаксиса» (англ. Index of Productive Syntax; IPS), упомянутого в статье.

С.В. Дорофеева является разработчиком диагностического инструмента «Батарея тестов ЗАРЯ», упомянутого в статье.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Valeriya P. Lelik is the developer of the diagnostic tool “Mean Size of Paradigm” (MSP) adaptation (mentioned in the article) for Russian language.

Maria D. Dyachkova is the developer of the diagnostic tool “Index of Productive Syntax” (IPS) adaptation (mentioned in the article) for Russian language.

Svetlana V. Dorofeeva is the developer of the diagnostic tool “Test Battery ZARYA” (mentioned in the article).

ВКЛАД АВТОРОВ

В.П. Лелик — концептуализация, администрирование проекта, написание: подготовка черновика рукописи, редактирование.

М.Д. Дьячкова — концептуализация, написание: подготовка черновика рукописи, редактирование.

С.В. Дорофеева — концептуализация, ресурсы, научное руководство исследованием, написание: рецензирование и редактирование.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Valeriya P. Lelik — conceptualisation, project administration, manuscript writing (drafting), editing.

Maria D. Dyachkova — conceptualisation, manuscript writing (drafting), editing.

Svetlana V. Dorofeeva — conceptualisation, resources, scientific management, writing, reviewing and editing.

ORCID

В.П. Лелик

<https://orcid.org/0000-0001-8343-7782>

М.Д. Дьячкова

<https://orcid.org/0009-0003-3786-5032>

С.В. Дорофеева

<https://orcid.org/0000-0002-4299-3069>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Rose E, Lehl S, Ebert S, Weinert S. Long-term relations between children's language, the home literacy environment, and socioemotional development from ages 3 to 8. *Early Education and Development*. 2018;29(3):342–356. doi: <https://doi.org/10.1080/10409289.2017.1409096>
- Turker S, Kuhnke P, Eickhoff SB, et al. Cortical, subcortical, and cerebellar contributions to language processing: A meta-analytic review of 403 neuroimaging experiments. *Psychol Bull*. 2023. doi: <https://doi.org/10.1037/bul0000403>
- Eriksson M, Myrberg K. How the communicative development inventories can contribute to clinical assessments of children with speech and language disorders. *Front Psychol*. 2023;14:1176028. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1176028>
- Гвоздев А.Н. *Формирование у ребенка грамматического строя русского языка*. — М.: РГБ; 2008. [Gvozdev AN. *Formirovanie u rebenka grammaticheskogo stroya russkogo yazyka*. Moscow: RSL; 2008. (In Russ).]
- Marchman VA, Dale PS. The MacArthur-bates communicative development inventories: updates from the CDI advisory board. *Front Psychol*. 2023;14:1170303. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1170303>
- Елисеева М.Б., Рыскина В.Л., Вершинина Е.А. *Макартуровский опросник: русская версия. Оценка речевого и коммуникативного развития детей раннего возраста. Нормы развития. Образцы анализа. Комментарии*. — 3-е изд., испр. и доп. — Иваново: ЛИСТОС; 2021. [Eliseeva MB, Ryskina VL, Vershinina EA. *Makarturovskii oprosnik: russkaya versiya. Otsenka rechevogo i kommunikativnogo razvitiya detei rannego vozrasta. Normy razvitiya. Obraztsy analiza. Kommentarii*. 3rd edn. Ivanovo: LISTOS; 2021. (In Russ).]
- Ощепкова Е.С. Оценка развития речи у детей: обзор зарубежных методик // *Вопросы психолингвистики*. — 2020. — № 2. — С. 110–123. — doi: <https://doi.org/10.30982/2077-5911-2020-44-2-110-123> [Oshchepkova ES. Children language assessment: a foreign batteries review. *Journal of Psycholinguistics*. 2020;(2):110–123. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.30982/2077-5911-2020-44-2-110-123>]
- Баева А.А. Обзор методов диагностики раннего речевого развития // *Новое в психолого-педагогических исследованиях*. — 2019. — № 1. — С. 5–12. [Baeva AA. Early speech development diagnosis methods review. *New in Psychological and Pedagogical Research*. 2019;(1):5–12. (In Russ).]
- Коломиец С.В., Шот Ю.С. Валидный инструментальный оценки когнитивных функций и речевого статуса детей с различными патологиями // *Научный диалог*. — 2023. — Т. 12. — № 4. — С. 106–129. — doi: <https://doi.org/10.24224/2227-1295-2023->

- муникативного развития детей раннего возраста. Нормы развития. Образцы анализа. Комментарии. — 3-е изд., испр. и доп. — Иваново: ЛИСТОС; 2021. [Eliseeva MB, Ryskina VL, Vershinina EA. *Makarturovskii oprosnik: russkaya versiya. Otsenka rechevogo i kommunikativnogo razvitiya detei rannego vozrasta. Normy razvitiya. Obraztsy analiza. Kommentarii*. 3rd edn. Ivanovo: LISTOS; 2021. (In Russ).]
- Ощепкова Е.С. Оценка развития речи у детей: обзор зарубежных методик // *Вопросы психолингвистики*. — 2020. — № 2. — С. 110–123. — doi: <https://doi.org/10.30982/2077-5911-2020-44-2-110-123> [Oshchepkova ES. Children language assessment: a foreign batteries review. *Journal of Psycholinguistics*. 2020;(2):110–123. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.30982/2077-5911-2020-44-2-110-123>]
- Баева А.А. Обзор методов диагностики раннего речевого развития // *Новое в психолого-педагогических исследованиях*. — 2019. — № 1. — С. 5–12. [Baeva AA. Early speech development diagnosis methods review. *New in Psychological and Pedagogical Research*. 2019;(1):5–12. (In Russ).]
- Коломиец С.В., Шот Ю.С. Валидный инструментальный оценки когнитивных функций и речевого статуса детей с различными патологиями // *Научный диалог*. — 2023. — Т. 12. — № 4. — С. 106–129. — doi: <https://doi.org/10.24224/2227-1295-2023->

- 12-4-106-129 [Kolomiets SV, SHot YuS. Valid Toolkit for Assessing Cognitive Functions and Speech Status of Children with Various Pathologies. *Nauchnyi dialog*. 2023;12(4):106–129. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24224/2227-1295-2023-12-4-106-129>]
10. Коткова А.В., Баландина О.В., Альбицкая Ж.В. и др. Методы диагностики речевых расстройств у детей (обзор литературы) // *Вопросы психического здоровья детей и подростков*. — 2022. — Т. 22. — № 2. — С. 102–114. [Kotkova AV, Balandina OV, Albitskaya ZhV, et al. Methods of diagnosis of speech disorders in children (literature review). *Voprosy psikhicheskogo zdorov'ya detey i podrostkov*. 2022;22(2):102–114. (In Russ).]
11. Браудо Т.Е., Бобылова М.Ю., Казакова М.В. Онтогенез речевого развития // *Русский журнал детской неврологии*. — 2017. — Т. 12. — № 1. — С. 41–46. — doi: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2017-12-1-41-46> [Braudo TE, Bobylova MYu, Kazakova MV. The ontogenesis of speech development. *Russian Journal of Child Neurology*. 2017;12(1):41–46. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2017-12-1-41-46>]
12. Адер Л. Б. Значимость и актуальность проблемы классификации речевых нарушений в специальной педагогике-логопедии // *Вестник Псковского государственного университета. Серия: Психолого-педагогические науки*. — 2017. — № 5. — С. 3–11. [Ader L. The importance and urgency of the problem classification of speech disorders in special pedagogy — speech therapy. *Vestnik Pskovskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Psikhologo-pedagogicheskie nauki*. 2017;(5):3–11. (In Russ).]
13. Балашкина Е.Д. Логопедическая диагностика дизорфографии у младших школьников // *Современные научные исследования и разработки*. — 2018. — Т. 3. — № 4. — С. 184–185. [Balashkina ED. Logopedic diagnosis of dysorforography in younger schoolchildren. *Sovremennye nauchnye issledovaniya i razrabotki*. 2018;3(4):184–185. (In Russ).]
14. Stern C, Stern W. *Die Kindersprache: eine psychologische und sprachtheoretische Untersuchung*. Leipzig: Johann Ambrosius Barth; 1907. Vol. 1.
15. Бодуэн де Куртенэ И.А. *Избранные труды по общему языкознанию*. — М.: Изд-во Академии наук СССР; 1963. [Baudouin de Courtenay IA. *Izbrannye trudy po obshchemu yazykoznaniiyu*. Moscow: Publishing House of the USSR Academy of Sciences; 1963. (In Russ).]
16. Цейтлин С.Н., Воейкова М.Д. Санкт-Петербургская школа онтолингвистики // *Вопросы психоллингвистики*. — 2019. — № 1 (39). — С. 182–205. — doi: <https://doi.org/10.30982/2077-5911-2019-39-1-182-205> [Tseitlin SN, Voeikova MD. Saint Petersburg school of ontolinguistics. *Journal of Psycholinguistics*. 2019;(1):182–205. (In Russ).]
17. Русецкая М.Н., Величенкова О.А., Ушакова Е.В., Преснова О.В. Разработка и апробация скрининга речевого развития старших дошкольников // *Современное дошкольное образование*. — 2021. — № 5. — С. 70–80. — doi: <https://doi.org/10.24412/1997-9657-2021-5107-70-80> [Rusetskaya MN, Velichenkova OA, Ushakova EV, Presnova OV. Development and testing of speech progress screening for older preschoolers. *Preschool Education Today*. 2021;(5):70–80. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24412/1997-9657-2021-5107-70-80>]
18. Макарова А.Б., Юнг И.Н. Диагностический материал для логопедического обследования — речевая карта с инструментарием // *Становление психологии и педагогики как междисциплинарных наук*. — Магнитогорск: Аетерна; 2021. — С. 158–160. [Makarova AB, Yung IN. Diagnosticheskii material dlya logopedicheskogo obsledovaniya — rechevaya karta s instrumentariem. *Stanovlenie psikhologii i pedagogiki kak mezhdistsiplinarnykh nauk*. Magnitogorsk: Aeterna; 2021. pp. 158–160. (In Russ).]
19. Илюк М., Волкова Г. *Речевая карта для обследования ребенка дошкольного возраста с общим недоразвитием речи*. — СПб.: КАРО; 2016. [Ilyuk M, Volkova G. *Rechevaya karta dlya obsledovaniya rebenka doshkol'nogo vozrasta s obshchim nedorazvitiem rechi*. St. Petersburg: KARO; 2016. (In Russ).]
20. Медведева Е.Ю., Ольхина Е.А. К вопросу об особенностях письма у обучающихся с алалией // *Проблемы современного педагогического образования*. — 2020. — № 69-3. — С. 216–219. [Medvedev EYu, Olkhina EA. On the peculiarities of writing for students with alalia. *Problemy sovremennoogo pedagogicheskogo obrazovaniya*. 2020;(69-3):216–219. (In Russ).]
21. Попкова Е.Н., Селиванова Ю.В. Особенности усвоения лексико-грамматических категорий детьми с нарушением интеллекта // *Специальное образование и социокультурная интеграция*. — 2021. — № 4. — С. 234–239. [Popkova EN, SelivanovaYuV. Assimilation of lexical and grammatical categories by children with special educational needs. *Special Education and Sociocultural Integration*. 2021;(4):234–239. (In Russ).]
22. Алмазова А.А. Актуальные направления профессиональной лингвистической подготовки логопедов // *Специфические языковые расстройства у детей: вопросы диагностики и коррекционно-развивающего воздействия*. — М.: Логомаг; 2018. — С. 26–29. [Almazova AA. Actual trends of the professional linguistic training of speech therapists. *Specific Language Impairment in Children: Assessment & Intervention Outcomes*. Moscow: Logomag; 2018. pp. 26–29. (In Russ).]
23. MacWhinney B. *The CHILDES project: Tools for analyzing talk. Volume I: Transcription format and programs*. Psychology Press; 2000.
24. MacWhinney B. *Tools for analyzing talk, part 1: The chat transcription format*. Carnegie; 2017. p. 16.
25. MacWhinney B. *Tools for analyzing talk part 2: The CLAN program*. In: *Talkbank.org*. 2024. doi: <https://doi.org/10.21415/T5G10R>
26. Luu A, Koval P, Malamud SA, Dubinina IY. Creating a Large-Scale Audio-Aligned Parsed Corpus of Bilingual Russian Child and Child-Directed Speech (BiRCh): Challenges, Solutions, and Implications for Research. *Bakhtiniana: revista de estudos do discurso*. 2022;17(4):223–261. doi: <https://doi.org/10.1590/2176-4573e55831>
27. Brown R. *A first language: The early stages*. Harvard University Press; 1973.
28. Tomas E, Dorofeeva S. Mean length of utterance and other quantitative measures of spontaneous speech in Russian-speaking children. *J Speech Lang Hear Res*. 2019;62(12):4483–4496. doi: https://doi.org/10.1044/2019_jslhr-18-0339
29. Xanthos A, Laaha S, Gillis S, et al. On the role of morphological richness in the early development of noun and verb inflection. *First Language*. 2011;31(4):461–479. doi: <https://doi.org/10.1177/0142723711409976>
30. Scarborough HS. Index of productive syntax. *Appl Psycholinguist*. 1990;11(1):1–22. doi: <https://doi.org/10.1017/S0142716400008262>
31. Дьячкова М.Д., Секерина И.А., Дорофеева С.Д. Разработка и апробация Индекса продуктивности синтаксиса при освоении именных групп русскоговорящими детьми // *Когнитивная наука в Москве: новые исследования: материалы конференции, 21–22 июня 2023 г.* / под ред. Е.В. Печенковой, М.В. Фаликман, А.Я. Койфман. — М.: ООО «Буки Веди», Московский институт психоанализа; 2023. — С. 583–587. [Dyachkova MD, Sekerina IA, Dorofeeva SD. Development and approval of the Index of productive syntax in noun phrase acquisition by Russian-speaking children. In: *Kognitivnaya nauka v Moskve: novye issledovaniya: Materialy konferentsii 21–22 Jun 2023*. Moscow: OOO “Buki Vedi”, MIP; 2023. (In Russ).]
32. Гомозова М.А., Арутюнян В.Г., Лопухина А.А., Драгой О.В. Инструмент для комплексного обследования речевых навыков КОРАБЛИК и опыт его применения в группе младших школьников с РАС // *Аутизм и нарушения развития*. — 2021. — Т. 19. — № 4. — С. 24–31. — <https://doi.org/10.17759/autdd.2021190403> [Gomozova MA, Arutiunyan VG, Lopukhina AA, Dragoy OV. Russian Child Language Assessment Battery (RuCLAB) and its Application in Primary School Children with ASD. *Autism and Developmental Disorders*. 2021;19(4):24–31. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17759/autdd.2021190403>]
33. Gomozova M, Lezzhova V, Dragoy O, Lopukhina A. Testing the Continuum/Spectrum Model in Russian-Speaking Children With and Without Developmental Language Disorder. *J Speech Lang Hear Res*. 2024;67(5):1461–1477. doi: https://doi.org/10.1044/2024_JSLHR-23-00596

34. Zimmerman IL, Steiner VG, Pond RE. *Preschool Language Scale, Fourth Edition (PLS-4)*. APA PsycTests; 2002.
35. Таланцева О.И., Ан Ю.О., Жукова М.А. и др. Психометрические свойства русскоязычной версии «Языковых шкал для дошкольников» пятого пересмотра (PLS-5): исследование с помощью классической теории тестов и современной теории тестирования // *Клиническая и специальная психология*. — 2022. — Т. 11. — № 2. — С. 174–195. — doi: <https://doi.org/10.17759/cpse.2022110211> [Talantseva OI, An YuO, Zhukova MA, et al. Psychometric properties of the preschool language scales, fifth edition (PLS-5) in Russian-speaking children: a classical and item response theory study. *Clinical Psychology and Special Education*. 2022;11(2):174–195. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17759/cpse.2022110211>]
36. Жукова М.А., Корнилов С.А., Симмонс Э.Ш., Григоренко Е.Л. Диагностика развития языка и речи с помощью «Языковых шкал для дошкольников» (Preschool Language Scales): анализ индивидуального случая // *Вопросы психологии*. — 2016. — № 5. — С. 154–164. [Zhukova MA, Kornilov SA, Simmons E, Grigorenko EL. Diagnosing speech development with the help of “Preschool Language Scales”: a case analysis. *Voprosy Psychologii*. 2016;(5):154–164. (In Russ).]
37. Rey A. L'examen clinique en psychologie. *Les Etudes Philosophiques*. 1958; 13 (4): 561-562.
38. Тест Рея: разработка мультязычного цифрового приложения для диагностики нарушений памяти у детей // *Единая государственная информационная система учета научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ гражданского назначения (ЕГИСУ НИОКТР)*: официальный сайт. 17 февраля 2023. [Test Reya: razrabotka mul'tiyazychnogo tsifrovogo prilozheniya dlya diagnostiki narushenii pamyati u detei. In: *Edinaya gosudarstvennaya informatsionnaya sistema ucheta nauchno-issledovatel'skikh, opytно-konstruktor'skikh i tekhnologicheskikh rabot grazhdanskogo naznacheniya*: Official website. (In Russ).] Доступно по: <https://www.rosrid.ru/ikrbs/detail/1VAXAUGETROS37LT1RMTYHSN>. Ссылка активна на 25.01.2024.
39. Dorofeeva SV, Laurinavichyute A, Reshetnikova V, et al. Complex phonological tasks predict reading in 7 to 11 years of age typically developing Russian children. *Journal of Research in Reading*. 2020;43(4):516–535. doi: <https://doi.org/10.1111/1467-9817.12327>
40. Дорофеева С.В., Драгой О.В. Методическое руководство к батарее тестов для оценки навыков фонологической обработки ЗАРЯ (Звуковой Анализ Русского Языка) // *Высшая школа экономики: официальный сайт*. [Dorofeeva SV, Dragoy OV. Metodicheskoe rukovodstvo k bataree testov dlya otsenki navykov fonologicheskoi obrabotki ZARYA (Zvukovoi Analiz Russkogo Yazyka). In: *High School of Economics: Official website*. (In Russ).] Доступно по: https://www.hse.ru/data/2021/08/25/1414837805/RuToPP_manual.pdf. Ссылка активна на 10.12.2023.
41. Dunn LM, Dunn DM. *Peabody picture vocabulary test, Fourth Edition (PPVT-4)*. Bloomington, MN: Pearson; 2007.
42. Картушина Н.А., Ощепкова Е.С., Алмазова О.В., Бухаленкова Д.А. Опыт использования методики Пибоди в оценке пассивного словарного запаса дошкольников // *Клиническая и специальная психология*. — 2022. — Т. 11. — № 4. — С. 205–232. — doi: <https://doi.org/10.17759/cpse.2022110409> [Kartushina NA, Oshchepkova ES, Almazova OV, Bukhalenkova DA. The use of Peabody tool in the assessment of passive vocabulary in preschoolers. *Clinical Psychology and Special Education*. 2022;11(4):205–232. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17759/cpse.2022110409>]
43. Denman D, Speyer R, Munro N, et al. Psychometric properties of language assessments for children aged 4–12 years: A systematic review. *Front Psychol*. 2017;8:1–28. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01515>
44. Pavelko SL, Price LR, Owens RE Jr. Revisiting reliability: Using Sampling Utterances and Grammatical Analysis Revised (SUGAR) to compare 25-and 50-utterance language samples. *Lang Speech Hear Serv Sch*. 2020;51(3):778–794. doi: https://doi.org/10.1044/2020_LSHSS-19-00026
45. Hernandez M, Ronderos J, Castilla-Earls AP. Diagnostic accuracy of grammaticality and utterance length in bilingual children. *Lang Speech Hear Serv Sch*. 2024;55(2):577–597. doi: https://doi.org/10.1044/2024_LSHSS-23-00100
46. Güngör B, Önder A. Development of English picture vocabulary test as an assessment tool for very young EFL learners' receptive and expressive language skills. *Early Education and Development*. 2023;34(2):572–589. doi: <https://doi.org/10.1080/10409289.2022.2043134>
47. Жукова М.А. *Психологические и психофизиологические особенности языкового развития детей и взрослых с опытом институционализации*: дис. ... канд. психол. наук. — СПб.; 2018. — 166 с. [Zhukova MA. *Psikhologicheskie i psikhofiziologicheskie osobennosti yazykovogo razvitiya detei i vzroslykh s opyтом institutsionalizatsii*. [dissertation]. St. Petersburg; 2018. 166 p. (In Russ).]

А.И. Хавкин^{1, 2}, А.А. Пермякова³, М.О. Цепилова³, А.В. Каплина⁴, С.И. Ситкин^{4, 5}, А.Н. Сурков^{6, 7}, С.Д. Гетманов⁷

¹ НИКИ детства, Мытищи, Российская Федерация

² НИУ «БелГУ», Белгород, Российская Федерация

³ СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

⁷ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Современные представления о воспалительных заболеваниях кишечника у детей с очень ранним и ранним началом

Контактная информация:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А.В. Мазурина, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии НИКИ детства Минздрава Московской области, профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ» Минобрнауки России
Адрес: 115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62, тел.: +7 (499) 237-02-23, e-mail: gastropedclin@gmail.com

Статья поступила: 01.04.2024, принята к печати: 16.06.2024

На сегодняшний день актуальной проблемой детской гастроэнтерологии является изучение воспалительных заболеваний кишечника с очень ранним началом (ВЗК-ОРН), которые имеют уникальные генетические, клинические, иммунологические, морфологические, лабораторные признаки. Считается, что ВЗК-ОРН зачастую является моногенным заболеванием, особенно в сочетании с врожденными дефектами иммунитета, что приводит к трудностям диагностики и лечения этой патологии. Несмотря на это, систематизация сведений о данной группе нозологических форм ВЗК практически не проводится. В статье представлен обзор имеющейся информации об этиологических факторах, вариантах течения и возможностях терапии ВЗК-ОРН.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника с ранним началом, воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом, болезнь Крона, язвенный колит, недифференцированный колит, некротизирующий энтероколит

Для цитирования: Хавкин А.И., Пермякова А.А., Цепилова М.О., Каплина А.В., Ситкин С.И., Сурков А.Н., Гетманов С.Д. Современные представления о воспалительных заболеваниях кишечника у детей с очень ранним и ранним началом. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(3):145–151. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i3.2768>

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включающие в себя язвенный колит (ЯК), болезнь Крона (БК) и недифференцируемый (неопределенный, неуточненный) колит, представляют собой группу патологических состояний, в основе развития которых лежит совокупность патологических вариантов различных генов и негативного влияния факторов окружающей среды, что приводит к нарушению регуляции иммунного ответа на комменсальные или патогенные микроорганизмы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. Среди этой гетерогенной группы особо следует выделить пациентов с очень ранним началом ВЗК (ВЗК-ОРН), у которых может наблюдаться иной фенотип заболевания, включающий в себя обширное поражение толстой кишки и более тяжелое течение, чем у детей старшего возраста и взрослых [2].

ВЗК развивается в любом возрасте, но чаще дебютируют до 30 лет, основной пик заболеваемости приходится на 14–24 года, второй, меньший, отмечается в 50–70 лет, однако в этой группе могут выявляться случаи ишемического колита, не имеющего отношения к ВЗК [1, 2].

Заболеваемость и распространенность ВЗК в педиатрической когорте пациентов продолжает расти, в том числе и в очень раннем возрасте. Хотя ВЗК с ранним началом остаются относительно редкими и встречаются примерно в 6–15% случаев у детей младше 6 лет, а на первом году жизни — еще реже [3].

В структуре ВЗК-ОРН чаще диагностируют ЯК (от 35 до 59%) по сравнению с детьми старше 6 лет и взрослыми, у которых более распространена БК (55 до 60%). В свою очередь, БК у пациентов с ранним ВЗК верифицируют примерно в 30–35% случаев. Поскольку ВЗК с ранним началом нередко протекают с обширным поражением толстой кишки, а при панколите весьма затруднительно дифференцировать ЯК от БК, в таких случаях устанавливают диагноз «неопределенный колит», который, однако, чаще выявляют у детей старше 6 лет (от 11 до 22%) по сравнению с ВЗК-ОРН (от 4 до 10%) [4].

КЛАССИФИКАЦИЯ ВЗК С ОЧЕНЬ РАНЫМ НАЧАЛОМ

Согласно Парижской классификации, к ВЗК-ОРН относят подгруппу пациентов, у которых заболевание

диагностировано в возрасте до 6 лет. Внутри этой когорты отдельно выделяют ВЗК с инфантильным началом, если диагноз установлен до 2 лет, и с неонатальным началом, если диагноз верифицирован в возрасте до 28 сут жизни. Раннее начало ВЗК (ВЗК-Р) устанавливается у детей в возрасте до 10 лет. С 10-летнего возраста принято говорить о классических вариантах ВЗК [5, 6].

КИШЕЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

ВЗК с ранним началом характеризуются тяжелым агрессивным прогрессирующим течением и слабой реакцией на большинство традиционных методов лечения. К наиболее частым проявлениям заболевания относят гемоколит (93%), диарею (78%) и абдоминальный болевой синдром (52%). Напротив, перианальные поражения, такие как трещины заднего прохода, крупные гипертрофированные анальные бахромки (т.н. “elephant ears” — от англ. «слоновые уши») и свищи, встречаются реже и обычно связаны с моногенной, более тяжело протекающей формой заболевания [7, 8]. При вовлечении в процесс верхних отделов ЖКТ у некоторых пациентов могут отмечаться жалобы на диспепсию, тошноту и рвоту [9, 10].

Локализация поражения часто зависит от генетической предрасположенности. Так, L.V. Collen и соавт. показали, что у пациентов с моногенным заболеванием чаще наблюдалось преимущественное поражение толстой кишки, тогда как илеит в большей степени встречался в немонагенной группе больных. Аналогичная картина наблюдалась в отношении стриктурирующих и пенетрирующих форм БК, а также поражения верхних отделов ЖКТ. Напротив, перианальная и орофациальная формы у пациентов с моногенным заболеванием выявлялись гораздо реже: 1,4 и 0,5% случаев соответственно [11].

ВНЕКИШЕЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Внекишечные симптомы могут включать в себя перемежающуюся лихорадку, артрит, артралгии, увеит, кожные высыпания, фолликулит, отставание в росте. Кроме того,

описаны проявления недостаточности питания: периферические отеки ввиду гипоальбуминемии, ангулярный хейлит на фоне дефицита железа и витаминов, а также перианальные и периорифициальные высыпания, напоминающие энтеропатический акродерматит [1].

При ВЗК-ОРН чаще, чем у более старшей возрастной группы, наблюдается узловатая эритема (4% против 2%), гангренозная пиодермия (2 и 1%), артрит (20 и 7%), спондилоартропатия (5 и 1%), увеит (4 и 2%). В то же время первичный склерозирующий холангит у детей до 6 лет встречается реже, чем в более старшем возрасте (2% против 15%) [12, 13].

Дополнительные симптомы, которые могут позволить заподозрить моногенную этиологию ВЗК-ОРН, включают в себя дисморфические черты лица, гепатомегалию и/или спленомегалию, буллезный эпидермолиз, атопический дерматит, гиперкератоз, альбинизм и др. [11].

Доказано, что на развитие некоторых внекишечных проявлений ВЗК оказывают влияние дефекты иммунной системы. Так, основными событиями иммунопатогенеза при развитии первичного склерозирующего холангита или спондилоартрита считают миграцию иммунных клеток из лимфоидных структур кишечника в печень и синовиальную жидкость, соответственно, презентацию холангито- и артритогенных структур и активацию иммунного воспаления в желчных протоках и синовии. В патологический процесс вовлекается сходный спектр провоспалительных цитокинов. На указанные особенности значительное влияние оказывают аллели главного комплекса гистосовместимости [12].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В первую очередь следует исключить более распространенные варианты патологии, имеющие сходную с ВЗК симптоматику, например непереносимость белка коровьего молока или другие формы пищевой аллергии, инфекционные заболевания, целиакию, недостаточность питания и др. [1, 2].

Anatoly I. Khavkin^{1, 2}, Anastasiya A. Permyakova³, Mariya O. Tsepilova³, Aleksandra V. Kaplina⁴, Stanislav I. Sitkin^{4, 5}, Andrey N. Surkov^{6, 7}, Stanislav D. Getmanov⁷

¹ Research and Clinical Institute for Children, Mytishchi, Russian Federation

² Belgorod State University, Belgorod, Russian Federation

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

⁵ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

⁶ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

⁷ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Modern View on Very Early Onset and Early Onset Inflammatory Bowel Diseases in Children

Nowadays, an urgent problem of pediatric gastroenterology is the study of inflammatory bowel diseases with very early onset (VEO-IBD), which have unique genetic, clinical, immunological, morphological, and laboratory signs. Early VEO-IBD is usually considered as monogenic disease, especially in combination with congenital immune defects, which leads to difficulties in diagnosis and management this pathology. Despite this, systematization of information about this group of nosological forms of IBD is practically not carried out. This article presents a review of the available information on etiological factors, course variants, and therapeutic options for VEO-IBD.

Keywords: early onset inflammatory bowel disease, very early onset inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, indeterminate colitis, necrotizing enterocolitis

For citation: Khavkin Anatoly I., Permyakova Anastasiya A., Tsepilova Mariya O., Kaplina Aleksandra V., Sitkin Stanislav I., Surkov Andrey N., Getmanov Stanislav D. Modern View on Very Early Onset and Early Onset Inflammatory Bowel Diseases in Children. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(3):145–151. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i3.2768>

Также необходимо дифференцировать ВЗК и от диарей невоспалительной этиологии. К ним относятся различные врожденные дефекты кишечного транспорта, такие как специфическая мальабсорбция углеводов, нарушения ассимиляции белков, жиров, аминокислот, витаминов, электролитов. В отличие от невоспалительных диарей, ВЗК чаще проявляется в виде кровавой диареи. Кроме того, положительные маркеры воспаления в крови и кале могут помочь отличить ВЗК-ОРН от заболеваний невоспалительной этиологии [1].

Следует подчеркнуть, что некоторые редкие заболевания могут маскироваться под ВЗК с ранним началом — например, эозинофильный энтероколит, хроническая гранулематозная болезнь, системные иммунопатологические процессы и состояния после трансплантации органов и гемопоэтических клеток (например, реакция «трансплантат против хозяина», цитомегаловирусный или лекарственный колит) [14].

Среди аутоиммунных состояний, с которыми также нужно проводить дифференциальную диагностику, необходимо выделить аутоиммунную энтеропатию — достаточно редкое заболевание, характеризующееся тяжелой диареей и иммуноопосредованным повреждением слизистой оболочки кишечника. Диагноз может быть верифицирован на основании выявления антител против энтероцитов или бокаловидных клеток в сыворотке крови [12].

Дифференциальная диагностика между БК и ЯК затруднена в связи с отсутствием четких разграничений в клинической картине заболеваний, а иногда и по протяженности поражения кишечника. Также у детей с ВЗК-ОРН определение титров антител к сахаромикетам (ASCA) и антиэнтерофильных цитоплазматических антител (ANCA) в сыворотке крови и фекального кальпротектина (до 18 мес он повышается и у здоровых детей) обладает низкой специфичностью, и в этих случаях может быть установлен диагноз «неопределенный колит» [14].

Еще одно заболевание, представляющее интерес как с точки зрения некоторой общности патогенеза, так и с позиции дифференциальной диагностики с ВЗК, — некротизирующий (некротический) энтероколит (НЭК) [15]. НЭК развивается, как правило, у недоношенных новорожденных (реже — у новорожденных с критическими врожденными пороками сердца) и характеризуется тяжелым течением с высокой летальностью, достигающей 30–40% [16, 17]. Хотя подробное описание сходства и различий между НЭК и ВЗК выходит за рамки настоящей статьи и требует отдельного рассмотрения, авторы разделяют мнение D.J. Nascam и соавт., что представление о НЭК как о варианте ВЗК, наблюдаемом у недоношенных детей, является ошибочным, и, несмотря на схожие клинические особенности этих заболеваний, каждое из них представляет собой уникальное состояние [18].

ДИАГНОСТИКА

Для комплексного обследования пациентов с ВЗК-ОРН необходим междисциплинарный подход с участием врача-гастроэнтеролога, врача-патологоанатома, врача-аллерголога-иммунолога, врача-генетика и др. У детей с подозрением на ВЗК в первую очередь следует исключить кишечные инфекции. Необходимо выполнить лабораторные исследования, включая общий анализ крови, исследование сывороточных маркеров воспаления, концентраций альбумина, печеночных трансаминаз, гамма-глутамилтрансферазы, а также определение фекального кальпротектина и бактериологический анализ кала [19, 20].

В настоящее время существующие диагностические панели, оценивающие методом проточной цитометрии популяции Т-, В-лимфоцитов и NK-клеток, а также содержание иммуноглобулинов в сыворотке, позволяют выявить классические дефекты адаптивного иммуните-

та [21]. Специфические нарушения могут быть обнаружены с помощью оценки метаболизма нейтрофилов и респираторного взрыва, различных молекулярно-генетических панелей (например, X-сцепленные иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия и энтеропатия — IPEX-синдром) или определения цитокинового профиля [1, 3].

Эндоскопия верхних отделов ЖКТ и колоноскопия с гистологическим исследованием полученных биоптатов слизистой оболочки являются основными диагностическими методами, выполняемыми при подозрении на ВЗК. Для большинства пациентов также требуется уточнить, вовлечена ли в процесс тонкая кишка, что возможно выполнить с помощью магнитно-резонансной или компьютерной томографической энтерографии [19].

Гистологическая диагностика ВЗК основывается на выявлении определенных патологических признаков [12], включающих в себя воспалительные изменения слизистой оболочки ЖКТ, наличие криптита, крипт-абсцессов, гранулем, аномалии архитектоники крипт (деформация, ветвление, атрофия), эпителиальных нарушений (истощение муцина, метаплазия), а также активных процессов регенерации. Следует отметить, что результаты микроморфологического исследования в популяции субъектов с ВЗК-ОРН и моногенными ВЗК часто неспецифичны, хотя наличие апоптоза и тяжелых хронических изменений архитектоники должно вызывать подозрение на моногенную природу заболевания [11]. Одним из относительно специфических признаков ВЗК-ОРН по сравнению с ВЗК у более старших детей и взрослых принято считать эозинофильную инфильтрацию в криптах. С другой стороны, обнаружение эозинофилов в биоптате может привести к гипердиагностике аллергии или эозинофильного гастроэнтерита [22]. Гистологические изменения тонкой кишки при ВЗК-ОРН гораздо менее изучены, однако имеются сообщения о том, что суб- и атрофия ворсин может быть специфическим признаком примерно у 20% детей [22].

Тщательная оценка генетического профиля имеет решающее значение, особенно при ВЗК с неонатальным и инфантильным началом, поскольку доля пациентов с ВЗК-ОРН, в основе которого лежит моногенная этиология, достигает 20% [3]. Доказано, что за возникновение моногенных форм ВЗК у детей могут отвечать более 50 различных генов. Передовым методом идентификации патологических вариантов, вызывающих заболевание, в настоящее время является секвенирование нового поколения (целевые панели генов, секвенирование всего генома или экзозома). В попытке идентифицировать новые гены и патологические их варианты, которые приводят к развитию соответствующей патологии, все чаще проводятся многоцентровые исследования, например International Early Onset Paediatrics IBD Cohort Study (NEOPICS, Канада) и проект «100 000 геномов» (Великобритания), нацеленные на более эффективное выявление пациентов с ВЗК-ОРН [22, 23].

Существуют сертифицированные генетические панели Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) для идентификации ВЗК-ОРН, позволяющие исследовать большое количество генов, патологические аллели в которых являются идентифицированной причиной развития ВЗК-ОРН [1].

Альтернативной методикой является проведение секвенирования следующего поколения (полногеномного или полноэкзомного). При выполнении исследования любые соответствующие результаты должны быть подтверждены CLIA, прежде чем будут переданы семье [24, 25].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Одной из наиболее важных особенностей ВЗК с ранним началом является зависимость от большого количе-

ства генетических вариаций. Учеными было проведено крупное исследование, в ходе которого выявлено, что отягощенный семейный анамнез в 25–30% случаев служит причиной возникновения ВЗК у потомков [1].

Ряд исследователей сообщают о преобладании моногенной этиологии в основе ВЗК-ОРН [5]. Однако J. Ouahed и соавт. [1], а также L. Charu и соавт. [26] опровергают данное утверждение. В своих исследованиях ученые обнаружили, что патологические аллели, связанные с ВЗК-ОРН, наблюдаются лишь у 3% детей младше 2 лет [1], моногенные ВЗК составляют всего 7,8% от ВЗК-ОРН [1, 26].

Стоит отметить, что многие из выявленных в настоящее время моногенных форм раннего ВЗК связаны с первичными иммунодефицитами (ПИД), в связи с чем таким пациентам необходимо проводить тщательное иммунологическое обследование для выявления возможных врожденных ошибок иммунитета. Особые группы риска составляют пациенты, имеющие в анамнезе:

- ≥ 4 случаев инфекционных отитов в год;
- ≥ 2 случаев тяжелых инфекций носовых пазух в год;
- ≥ 2 мес антибиотикотерапии без эффекта или с незначительным эффектом;
- ≥ 2 случаев пневмоний в год.

Кроме того, такие проявления, как недостаточная прибавка массы тела или задержка роста, рецидивирующие глубокие абсцессы кожи или внутренних органов, кандидоз ротовой полости, грибковое поражение кожи или отягощенный семейный анамнез, могут служить признаками ПИД [27].

На сегодняшний день моногенные заболевания можно разделить на следующие группы:

- 1) дефекты эпителиального барьера;
- 2) дефекты системы фагоцитоза;
- 3) дефекты Т- и В-клеточного звена;
- 4) дефекты Т-регуляторных клеток и передачи сигналов;
- 5) гипервоспалительные и аутовоспалительные состояния.

Моногенные дефекты нарушают кишечный иммунный гомеостаз через ряд механизмов. Это снижение барьерных функций эпителия и бактериального клиренса, склонность к неконтролируемому воспалению и аутоиммунному воспалению вследствие усиления активации Т- и В-лимфоцитов, а также нарушения контроля и иммунологической регуляции через регуляторные Т-клетки и др. [27].

Также мутации с потерей функции в лиганде и рецепторе интерлейкина-10 (IL-10) могут вызывать широкий спектр ВЗК-подобных заболеваний [28]. O.F. Beser и соавт. продемонстрировали данную взаимосвязь [29]. У 17 пациентов с диагнозом ВЗК-ОРН были выявлены патологические варианты гена IL-10. Оказалось, что у них имеется отягощенная наследственность по случаям ВЗК. Исследователи также установили более тяжелое течение и слабый ответ на терапию у пациентов с ВЗК-ОРН [30, 31].

A. Watson и соавт. рассмотрели взаимосвязь полиморфизма гена *NOD2* с повышенным риском развития ВЗК-ОРН. В исследование было включено 2 группы больных: 10 пациентов с ВЗК-ОРН с полиморфизмами гена *NOD2* (*NOD2+*), кодирующего белок, участвующий в регуляции воспалительных процессов в организме, и 16 пациентов с ВЗК-ОРН без патологических вариантов в *NOD2* или любых других генах восприимчивости к ВЗК-ОРН. В итоге в группе *NOD2+* был выявлен фенотип, подобный БК, с нарушением линейного роста и артропатиями. Однако эти результаты должны быть подтверждены в более крупных когортах [32].

ВЗК с ранним началом также характеризуется патологическими вариантами гена *CTLA4*, кодирующего один из регуляторных белков, обеспечивающих контроль над развитием иммунного ответа. Недавно открыта новая мутация Y60C, которая влияет на свертываемость белка и его

структурную стабильность. Кроме того, она вызывает нарушение димеризации *CTLA-4* и связывания *CD80*. У носителей Y60C ВЗК могут протекать бессимптомно, а также в крайне тяжелой форме. S. Zeissig и соавт. провели исследование, в ходе которого у носителей гена была выявлена патологически повышенная пролиферация Т-клеток [33]. Данный процесс ассоциирован с нарушением регуляции активации Т-клеток. Авторы считают, что варианты *CTLA4* приводят к развитию новой формы раннего начала БК, связанной с системным аутоиммунитетом [33].

Тетратрикопептидный повторяющийся домен 7A (*TTCT7A*) также влияет на возникновение тяжелых форм инфантильных ВЗК. Он кодирует белок, который способствует адекватной работе клеточного цикла, играет важную роль в построении шаперонов или каркасных белков, а также ответственен за дифференцировку и поляризацию эпителиальных клеток ЖКТ. Недавние исследования продемонстрировали появление множественной атрезии кишечника, возникшей в результате патологических аллелей *TTCT7A* [33].

Дефект ядерного фактора активированных Т-клеток 5 (*NFAT5*), кодирующего фактор транскрипции, ответственный за экспрессию генов, приводит к гиперосмолярности и гиперосмотическому стрессу в толстой кишке, вызывая ее воспаление. При ВЗК с ранним началом определяется повышенная осмолярность фекального содержимого в толстой кишке, что положительно коррелирует с тяжестью заболевания [34].

Дефекты в гене, кодирующем каспазу рекрутингового домена, *CARD9* могут являться предикторами развития раннего ВЗК, когда нарушается сигнал молекулы-адаптера для запуска активации NF-κB и участия в передаче сигналов апоптоза. Кроме того, данный ген играет важную роль в модуляции врожденных иммунных реакций на внутриклеточные патогены (вирусные, бактериальные и грибковые) [34].

ЛЕЧЕНИЕ

Установлено, что дети, у которых ВЗК диагностировано до достижения 6-летнего возраста, нуждались в меньшем количестве медицинских процедур и реже подвергались хирургическим вмешательствам, чем дети, у которых диагноз был верифицирован в возрасте 10 лет и старше [2]. В литературе описаны возможности лечения ВЗК-ОРН с применением кортикостероидов, генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов фактора некроза опухоли-α (*TNF-α*) в качестве терапии и индукции ремиссии у пациентов с ВЗК-ОРН и ВЗК-Р [26].

Существуют и другие варианты лечения, зависящие от конкретного затронутого гена. Так, например, у пациентов с ВЗК-ОРН и дефицитом передачи сигналов рецепторами IL-10 эффективность показала трансплантация костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток [29]. Также этот вид лечения применяется при таких моногенных причинах ВЗК-ОРН, как мутации генов, вызывающие хроническую гранулематозную болезнь и IPEX-синдром. С другой стороны, хотя трансплантация гемопоэтических стволовых клеток устраняет иммунный дефект, она не способна влиять на эпителиальные нарушения кишечника и, следовательно, не может улучшить течение процесса в кишке [1].

Также при дефиците IL-10 применяется трансплантация пуповинной крови. Однако у пациентов с X-сцепленной рецессивной эктодермальной дисплазией с иммунодефицитом к такому методу следует прибегать с осторожностью. По мнению некоторых авторов, детям с наличием противопоказаний к трансплантации или же находящимся в тяжелом состоянии, можно рекомендовать анакинру — антагонист рецепторов IL-1. Также было показано, что

блокирование IL-1 эффективно у пациентов с дефицитом мевалонаткиназы. На экспериментальном этапе это привело к заметному клиническому, эндоскопическому и гистологическому улучшению у части детей. Прекращение передачи сигналов IL-10 приводит к воспалению кишечника за счет повышенной продукции IL-1 клетками врожденного иммунитета, что в дальнейшем сопровождается активацией CD4⁺ Т-клеток. В соответствии с этим авторы сделали вывод о благоприятном воздействии агентов, блокирующих передачу сигналов IL-1, на течение ВЗК, вызванное дефицитом рецепторов IL-10 [35].

При дефиците CTLA4 и «липолисахарид-чувствительного и похожего на бежевый якорного белка» (LRBA) предлагается использовать абатацепт — растворимый белок, состоящий из внеклеточного домена антигена-4-цитотоксических Т-лимфоцитов, связанного с модифицированным Fc-фрагментом IgG1 человека. Абатацепт селективно модулирует ключевой костимулирующий сигнал, необходимый для полной активации Т-лимфоцитов (FOXP3⁺ Т-регуляторных клеток), экспрессирующих CD28, фьюжн-белок. Активированные Т-лимфоциты играют важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Для полной активации Т-лимфоцитов требуется 2 сигнала от антигенпрезентирующих клеток: первый — для распознавания специфического антигена рецепторами Т-клеток (сигнал 1); второй (неспецифический) костимулирующий сигнал предполагает связывание молекул CD80 и CD86 на поверхности антигенпрезентирующих клеток с рецептором CD28 на поверхности Т-лимфоцитов (сигнал 2). Абатацепт специфически связывается с CD80 и CD86, селективно ингибируя этот путь. Установлено, что абатацепт в большей степени влияет на ответ неактивированных (наивных) Т-лимфоцитов, чем Т-лимфоцитов памяти [35].

Абатацепт является представителем таргетной терапии при дефиците LRBA, характеризующимся очень низкой экспрессией CTLA4 и сопровождающимся энтеропатией и другими системными проявлениями. Однако информация о значительном улучшении состояния пациентов с ВЗК-ОРН отсутствует ввиду ограниченного количества исследований [35].

Еще одним возможным препаратом при дефиците CTLA4 является ведолизумаб. Он представляет собой кишечнотропное моноклональное антитело против α4β7 интегрина, предотвращающее миграцию Т-клеток в ткань толстой кишки, вследствие чего уменьшается выраженность воспаления кишечника. Исследования препарата проводились в основном у взрослых, и соответственно, ведолизумаб не рекомендован в качестве средства первой линии при ВЗК с ранним началом. Однако по мнению А.Е. Levine и соавт., ведолизумаб безопасен и эффективен при недифференцированном ВЗК-ОРН с частотой клинического ответа 56% к четвертому введению [21].

Ингибиторы кальциневрина, к которым относятся циклоспорин А и такролимус, подавляют транскрипцию генов IL-2, TNF-α и интерферона-γ (INF-γ) в Т-клетках и могут использоваться для индукции ремиссии при ВЗК у детей с резистентностью к стероидам. Однако исследования не дали однозначных результатов. В обзоре пациентов с дефицитом XIAP, получавших такролимус, было обнаружено, что более половины больных были рефрактерны к лечению комбинацией кортикостероидов и такролимуса, а также циклоспорином и азатиоприном [36]. Данные результаты нуждаются в дополнительном подтверждении в крупномасштабных исследованиях.

Ряд исследований демонстрируют несостоятельность стандартных методов лечения ВЗК-ОРН, особенно у пациентов до года. В стандартную терапию входят такие препараты, как 5-аминосалициловая кислота, иммуномодуля-

торы (6-меркаптопурин, азатиоприн, метотрексат), а также антитела против TNF. Было высказано предположение об эффективности приема антибиотиков у пациентов данной возрастной группы [37].

При недифференцированном ВЗК и раннем ВЗК широко используются препараты анти-TNF-α. С помощью инфликсимаба достигается высокий процент ремиссии к 10-й нед лечения. Однако в течение первого года терапии многим пациентам может потребоваться повышение терапевтической дозы препарата в связи с отсутствием ответа на терапию. У детей младшего возраста отмечается повышенный клиренс, что также является показанием для применения увеличенной дозы препарата. Следует проводить мониторинг терапевтического уровня препарата, чтобы следить за выработкой антител к инфликсимабу, что может привести к потере ответа на терапию [21].

Иммуномодуляторы азатиоприн и метотрексат часто используются в качестве монотерапии или в комбинации с биологическими препаратами для лечения раннего ВЗК. Азатиоприн останавливает развитие иммунных клеток в связи с блокировкой синтеза пуринов. Действие метотрексата сводится к ингибированию синтеза пуринов и пиримидинов [38]. В связи с применением больших доз препарата существует риск гепатотоксичности и недостаточности костного мозга. У маленьких детей с ВЗК-ОРН, которые нуждаются в повышенных дозах метотрексата, существует риск развития гепатоспленической Т-клеточной лимфомы с возможным летальным исходом при длительном применении. В связи с этими данными иммуномодуляторы не рекомендованы к применению сроком более двух лет [6, 39–41].

Кроме вышеперечисленных методов лечения, в литературе упоминается также о трансплантации фекальной микробиоты пациенту от донора. В исследованиях сообщается о достижении ремиссии заболевания через неделю после выполненной трансплантации, а через 3 мес анализ фекалий показал, что кишечная флора пациента идентична таковой в фекалиях донора, что говорит о восстановлении микробиоты. Такие результаты свидетельствуют о перспективности использования данного метода в будущем [42].

ПРОГНОЗ

Дебют ВЗК в возрасте до 6 лет ассоциирован с более высокой частотой назначения иммуномодулирующей терапии и, как следствие, длительной иммуносупрессией. В случае длительно текущего заболевания повышается риск развития онкологических процессов в связи с особенностями терапии и неполным купированием воспалительного процесса в кишке. Наиболее часто у детей развиваются лимфомы, колоректальный рак, а также рак кожи [43–45]. Некоторые исследования демонстрируют взаимосвязь развития онкологических патологий с длительной комбинированной терапией препаратами анти-TNF-α и тиопуринами. В литературе представлены противоречивые данные относительно связи возраста дебюта ВЗК и смертности, однако смертность среди пациентов с ранней манифестацией ВЗК достоверно выше, чем среди пожилых пациентов [8, 46–48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ВЗК с ранним началом имеет тяжелое течение с характерными только для этой группы нозологических форм проявлениями, на которые следует обратить внимание. Для комплексного обследования этих пациентов необходим междисциплинарный подход. Тема требует дальнейшего изучения в крупных когортах.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not declared.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

А.Н. Сурков — чтение лекций для компаний «ПитиСи Терапьютикс», ООО «Свикс Биофарма», «Санофи», «АстраЗенека», АО «Отисифарм», ООО «Опелла Хелскеа», «Леовит».

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

DISCLOSURE OF INTERESTS

Andrey N. Surkov — lecturing for pharmaceutical companies PTC Therapeutics, Swixx BioPharma, Sanofi Aventis Group, AstraZeneca, OTCPHarm, Opella Healthcare, Leovit.

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

ВКЛАД АВТОРОВ

А.И. Хавкин — концепция статьи, анализ литературы, редактирование.

А.А. Пермякова — поиск источников, перевод, участие в обсуждении.

М.О. Цепилова — поиск источников, перевод, участие в обсуждении.

А.В. Каплина — анализ литературы, перевод, участие в обсуждении.

С.И. Ситкин — анализ данных, обсуждение, написание.

А.Н. Сурков — концепция статьи, обсуждение, редактирование.

С.Д. Гетманов — анализ литературы, перевод, участие в обсуждении.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anatoly I. Khavkin — manuscript concept, literature analysis, editing.

Anastasiya A. Permyakova — literature search, translation, discussion.

Mariya O. Tsepilova — literature search, translation, discussion.

Aleksandra V. Kaplina — literature analysis, translation, discussion.

Stanislav I. Sitkin — data analysis, discussion, writing.

Andrey N. Surkov — manuscript concept, discussion, editing.

Stanislav D. Getmanov — literature analysis, translation, discussion.

ORCID

А.И. Хавкин

<https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

А.И. Пермякова

<https://orcid.org/0009-0002-7103-6468>

М.О. Цепилова

<https://orcid.org/0000-0002-6640-2155>

А.В. Каплина

<https://orcid.org/0000-0001-6939-6961>

С.И. Ситкин

<https://orcid.org/0000-0003-0331-0963>

А.Н. Сурков

<https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>

С.Д. Гетманов

<https://orcid.org/0009-0004-1751-1293>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ouahed J, Spencer E, Kotlarz D, et al. Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Approach With a Focus on the Role of Genetics and Underlying Immune Deficiencies. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(6):820–842. doi: <https://doi.org/10.1093/ibd/izz259>
2. Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, et al. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1147–1159.e4. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.12.282> 2022 Jan 5
3. Nameirakpam J, Rikhi R, Rawat SS, et al. Genetics on early onset inflammatory bowel disease: An update. *Genes Dis*. 2019;7(1): 93–106. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2019.10.003>
4. Cananzi M, Wohler E, Marzollo A, et al. IFIH1 loss-of-function variants contribute to very early-onset inflammatory bowel disease. *Hum Genet*. 2021;140(9):1299–1312. doi: <https://doi.org/10.1007/s00439-021-02300-4>
5. Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S, et al. The Diagnostic Approach to Monogenic Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2014;147(5):990–1007.e3. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.023>
6. Drabent P, Berrebi D. Pediatric very early onset inflammatory bowel disease: Role of pathology. *Ann Pathol*. 2023;43(3):202–212. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2023.02.003>
7. Шумилов П.В., Щиголева А.Е. Особенности воспалительных заболеваний кишечника с очень ранним началом: опыт федерального педиатрического центра // *Вопросы детской диетологии*. — 2021. — Т. 19. — № 3. — С. 5–13. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-3-5-13> [Shumilov PV, Shchigoleva AE. Features of very early-onset inflammatory bowel disease: the experience of the Federal Pediatric Center. *Voprosy detskoi dietologii = Pediatric Nutrition*. 2021;19(3):5–13. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-3-5-13>]
8. Щиголева А.Е., Шумилов П.В., Шумилов А.П. Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом //

- Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2018. — Т. 97. — № 6. — С. 141–146. — doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-6-141-146> [Shchigoleva AE, Shumilov PV, Shumilov AP. Inflammatory bowel diseases with very early onset. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2018;97(6):141–146. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-6-141-146>]
9. Moran CJ. Very early onset inflammatory bowel disease. *Semin Pediatr Surg*. 2017;26(6):356–359. doi: <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2017.10.004>
 10. Gupta N, Bostrom AG, Kirschner BS, et al. Presentation and disease course in early-compared to later-onset pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(8):2092–2098. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.02000.x>
 11. Collen LV, Kim DY, Field M, et al. Clinical Phenotypes and Outcomes in Monogenic Versus Non-monogenic Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2022;16(9): 1380–1396. doi: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac045>
 12. Новикова В.П., Хавкин А.И., Прокопьева Н.Э. ВЗК-подобные заболевания желудочно-кишечного тракта у детей // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2021. — № 4. — С. 161–169. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-161-169> [Novikova VP, Khavkin AI, Prokopyeva NE. IBD-like gastrointestinal disorders in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(4):161–169. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-161-169>]
 13. Усольцева О.В., Сурков А.Н., Мовсисян Г.Б., Потапов А.С., Кулебина Е.А., Куликов К.А., Черников В.В. Связь воспалительных заболеваний кишечника с выраженностью поражения печени при аутоиммунной гепатобилиарной патологии: одномоментное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. — 2022. — Т. 21. — № 2. — 105–112. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2407> [Usoltseva O.V., Surkov A.N., Movsisyan G.B., Potapov A.S., Kulebina E.A., Kulikov K.A., Chernikov V.V. Correlation of Inflammatory Bowel Diseases with Liver Involvement Severity in Autoimmune Hepatobiliary Pathology: Cross-Sectional Study.

- Current Pediatrics*. 2022;21(2):105–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2407>
14. Kelsen JR, Russo P, Sullivan KE. Early-Onset Inflammatory Bowel Disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019;39(1):63–79. doi: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2018.08.008>
 15. Петрова Н.А., Каплина А.В., Хавкин А.И. и др. Некротизирующий энтероколит: современные представления об этиопатогенезе с акцентом на микробиом и метаболиты // *Вопросы практической педиатрии*. — 2021. — Т. 16. — № 4. — С. 98–105. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-4-98-105> [Petrova NA, Kaplina AV, Khavkin AI, et al. Necrotizing enterocolitis: current concepts of etiopathogenesis with an emphasis on microbiome and metabolomics. *Voprosy prakticheskoi pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2021;16(4):98–105. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-4-98-105>]
 16. Kaplina A, Kononova S, Zaikova E, et al. Necrotizing Enterocolitis: The Role of Hypoxia, Gut Microbiome, and Microbial Metabolites. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2471. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24032471>
 17. Каплина А.В., Петрова Н.А., Никифоров В.Г. и др. Некротизирующий энтероколит у новорожденных с врожденными пороками сердца: частота и факторы риска // *Вопросы практической педиатрии*. — 2022. — Т. 17. — № 6. — С. 62–73. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-6-62-73> [Kaplina AV, Petrova NA, Nikiforov VG, et al. Necrotizing enterocolitis in newborns with congenital heart defects: incidence and risk factors. *Voprosy prakticheskoi pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2022;17(6):62–73. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-6-62-73>]
 18. Hackam DJ, Sodhi CP. Toll-Like Receptor-Mediated Intestinal Inflammatory Imbalance in the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2018;6(2):229–238.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.04.001>
 19. Ashton JJ, Ennis S, Beattie RM. Early-onset paediatric inflammatory bowel disease. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1(2):147–158. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(17\)30017-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(17)30017-2)
 20. Fuller MK. Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Special Considerations. *Surg Clin North Am*. 2019;99(6):1177–1183. doi: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.08.008>
 21. Levine AE, Mark D, Smith L, et al. Pharmacologic Management of Monogenic and Very Early Onset Inflammatory Bowel Diseases. *Pharmaceutics*. 2023;15(3):969. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030969>
 22. Zheng HB, De la Morena MT, Suskind DL. The growing need to understand very early onset inflammatory bowel disease. *Fron Immunol*. 2021;12:675186. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.675186>
 23. Nambu R, Warner N, Mulder DJ, et al. A Systematic Review of Monogenic Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(4):e653–e663. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.03.021>
 24. Arai K. Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Challenging Field for Pediatric Gastroenterologists. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020;23(5):411–422. doi: <https://doi.org/10.5223/pghn.2020.23.5.411>
 25. Shim JO. Recent Advance in Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019;22(1):41–49. doi: <https://doi.org/10.5223/pghn.2019.22.1.41>
 26. Chapuy L, Leduc B, Godin D, et al. Phenotype and outcomes of very early onset and early onset inflammatory bowel diseases in a Montreal pediatric cohort. *Front Pediatr*. 2023;11:1157025. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1157025>
 27. Kelsen JR, Conrad MA, Dawany N, et al. The Unique Disease Course of Children with Very Early onset-Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(6):909–918. doi: <https://doi.org/10.1093/ibd/izz214>
 28. Nemati S, Teimourian S. An Overview of Inflammatory Bowel Disease: General Consideration and Genetic Screening Approach in Diagnosis of Early Onset Subsets. *Middle East J Dig Dis*. 2017;9(2):69–80. doi: <https://doi.org/10.15171/mejdd.2017.54>
 29. Beser OF, Conde CD, Serwas NK, et al. Clinical features of interleukin 10 receptor gene mutations in children with very early-onset inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(3):332–338. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000621>
 30. Pigneur B, Escher J, Elawad M, et al. Phenotypic characterization of very early-onset IBD due to mutations in the IL10, IL10 receptor alpha or beta gene: a survey of the Genius Working Group. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(13):2820–2828. doi: <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000435439.22484.d3>
 31. Moran CJ, Walters TD, Guo CH, et al. IL-10R polymorphisms are associated with very-early-onset ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(1):115–123. doi: <https://doi.org/10.1002/ibd.22974>
 32. Watson A, Forbes Satter L, Reiland Saucedo A, et al. NOD2 Polymorphisms May Direct a Crohn Disease Phenotype in Patients With Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;77(6):748–752. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003846>
 33. Zeissig S, Petersen BS, Tomczak M, et al. Early-onset Crohn's disease and autoimmunity associated with a variant in CTLA-4. *Gut*. 2015;64(12):1889–1897. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308541>
 34. Moazzami B, Moazzami K, Rezaei N. Early onset inflammatory bowel disease: manifestations, genetics and diagnosis. *Turk J Pediatr*. 2019;61(5):637–647. doi: <https://doi.org/10.24953/turkped.2019.05.001>
 35. Shouval DS, Biswas A, Kang YH, et al. Interleukin 1 β Mediates Intestinal Inflammation in Mice and Patients With Interleukin 10 Receptor Deficiency. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1100–1104. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.08.055>
 36. Lekbua A, Ouahed J, O'Connell AE, et al. Risk-factors Associated With Poor Outcomes in VEO-IBD Secondary to XIAP Deficiency: A Case Report and Literature Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69(1):e13–e18. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002297>
 37. Turner D, Levine A, Kolho KL, et al. Combination of oral antibiotics may be effective in severe pediatric ulcerative colitis: a preliminary report. *J Crohns Colitis*. 2014;8(11):1464–1470. doi: <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.05.010>
 38. Bedoui Y, Guillot X, Selambarom J, et al. Methotrexate an Old Drug with New Tricks. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20):5023. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20205023>
 39. Kelsen JR, Sullivan KE, Rabizadeh S, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Evaluation and Management for Patients With Very Early-onset Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(3):389–403. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002567>
 40. Walker R, Kammermeier J, Vora R, Mutalib M. Azathioprine dosing and metabolite measurement in pediatric inflammatory bowel disease: Does one size fit all? *Ann Gastroenterol*. 2019;32(4):387–391. doi: <https://doi.org/10.20524/aog.2019.0381>
 41. Wilkins BJ, Kelsen JR, Conrad MA. A Pattern-based Pathology Approach to Very Early-onset Inflammatory Bowel Disease: Thinking Beyond Crohn Disease and Ulcerative Colitis. *Adv Anat Pathol*. 2022;29(1):62–70. doi: <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000327>
 42. Miró-González ÁA, Maldonado-Chaar SM, Zambrana-Valenzuela R, et al. Development of Very-Early-Onset Inflammatory Bowel Disease After Multiple Early-Life Antibiotic Exposures: A Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2023;15(1):e33813. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.33813>
 43. Grove Z. A narrative review of pitfall and progress in management of inflammatory bowel disease in child. *Pediatr Med*. 2023;6:10. doi: <https://doi.org/10.21037/pm-21-11>
 44. Grove Z. Predicting and preventing complications in children with inflammatory bowel disease. *Transl Pediatr*. 2019;8(1):70–76. doi: <https://doi.org/10.21037/tp.2019.01.03>
 45. Klamt J, de Laffolie J, Wirthgen E, et al. Predicting complications in pediatric Crohn's disease patients followed in CEDATAGPGE registry. *Front Pediatr*. 2023;11:1043067. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1043067>
 46. Dahmus J, Rosario M, Clarke K. Risk of Lymphoma Associated with Anti-TNF Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Implications for Therapy. *Clin Exp Gastroenterol*. 2020;13:339–350. doi: <https://doi.org/10.2147/CEG.S237646>
 47. Chen Y, Junlin H, Xiaowen H, et al. Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease Treated With Anti-tumour Necrosis Factor Alpha Agents: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2018;12(9):1042–1052. doi: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy065>
 48. Lemaître M, Kirchgessner J, Rudnichi A, et al. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA*. 2017;318(17):1679–1686. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.16071>

О.А. Ключкова¹, Д.А. Попков², А.М. Мамедъяров¹, У.Ф. Мамедов²¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация² НМИЦ травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова, Курган, Российская Федерация

Общие принципы реабилитации пациентов с церебральным параличом после одномоментных многоуровневых ортопедических операций (SEMLS)

Контактная информация:

Ключкова Ольга Андреевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом разработки научных подходов к ведению детей с двигательными нарушениями НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, тел.: +7 (499) 137-01-97, e-mail: dc.klochkova@gmail.com

Статья поступила: 20.04.2024, принята к печати: 16.06.2024

Одномоментные многоуровневые ортопедические операции (single-event multilevel surgery; SEMLS) — стандарт хирургической коррекции вторичных ортопедических деформаций при детском церебральном параличе (ДЦП). SEMLS включают в себя одномоментное устранение мягкотканых контрактур, костных деформаций, подвывихов и вывихов в суставах с целью восстановления походки и общей функциональной активности пациентов с церебральным параличом. Обширность вмешательства определяет необходимость проведения спланированной и долгосрочной послеоперационной реабилитации, однако нет согласованных рекомендаций, как российских, так и зарубежных, по ведению пациентов в послеоперационном периоде. В настоящем обзоре приведен анализ работ по реабилитации после SEMLS при ДЦП, предложены рекомендации по подготовке и поэтапному послеоперационному восстановлению двигательной функции, профилактике сопутствующих осложнений.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, многоуровневые ортопедические операции, спастичность, спастическая диплегия, анализ походки, реабилитация

Для цитирования: Ключкова О.А., Попков Д.А., Мамедъяров А.М., Мамедов У.Ф. Общие принципы реабилитации пациентов с церебральным параличом после одномоментных многоуровневых ортопедических операций (SEMLS). Вопросы современной педиатрии. 2024;23(3):152–161. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i3.2763>

ВВЕДЕНИЕ

Детский церебральный паралич (ДЦП) — наиболее частая причина инвалидирующих двигательных нарушений у детей во всем мире, частота которой, по разным данным, варьирует от 15 до 35 случаев на 10 тыс. живых новорожденных [1, 2]. Причиной ДЦП являются аномалия или повреждение развивающегося

головного мозга у внутриутробного или новорожденного ребенка, приводящие к стойким нарушениям развития моторики и поддержания позы, ограничивающим функциональную активность человека [3]. У пациентов с ДЦП нет ортопедических деформаций при рождении, но ранние нарушения центральной регуляции движений и постурального контроля приводят к формированию

Olga A. Klochkova¹, Dmitry A. Popkov², Ayaz M. Mamedyarov¹, Ulvi F. Mamedov²¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation² Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation

General Rehabilitation Principles for Patients with Cerebral Palsy After Single-Event Multilevel Surgery (SEMLS)

Single-Event Multilevel Surgery (SEMLS) is the standard for surgical correction of secondary orthopedic deformities in cerebral palsy (CP). SEMLS include simultaneous correction of soft tissue contractures, bone deformities, incomplete and complete joint dislocation to improve the gait and functional activity of patients with CP. The surgery volume determines the need for planned and long-term postoperative rehabilitation, however, there are no confirmed guidelines, neither Russian, nor foreign, on the patient's management during postoperative period. This review provides an analysis of rehabilitation approaches after SEMLS at CP, offers recommendations on preparation and step-by-step postoperative restoration of motor function, and prevention of any associated complications.

Key words: cerebral palsy, multilevel orthopedic surgeries, spasticity, spastic diplegia, gait analysis, rehabilitation

For citation: Klochkova Olga A., Popkov Dmitry A., Mamedyarov Ayaz M., Mamedov Ulvi F. General Rehabilitation Principles for Patients with Cerebral Palsy After Single-Event Multilevel Surgery (SEMLS). Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2024; 23(3):152–161. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i3.2763>

контрактур, торсионных и угловых деформаций костей, патологических установок в суставах по мере роста и увеличения массы тела ребенка [4]. Вторичные ортопедические осложнения ограничивают функциональную активность, мешают прогрессированию моторного развития и со временем приводят к утрате приобретенных двигательных навыков и социально-бытовой активности [5–7]. Ряд ортопедических проблем (вывихи бедер, деформации стоп и позвоночника) могут сопровождаться хроническим болевым синдромом и нарушением опорной функции, ухудшением возможности позиционирования даже при использовании технических средств реабилитации (ТСР) [4, 8].

Исторически ортопедические деформации при ДЦП корректировали последовательными операциями, начиная с наиболее выраженных нарушений. Пока ребенок восстанавливался от одной операции, успевали сформироваться (или уже были сформированы) деформации на другом уровне, что приводило к следующей операции и т.д. Детский ортопед M. Rang назвал данную ситуацию «синдромом дня рождения» (англ. birthday syndrome), поскольку на определенном этапе практически каждый год своей жизни ребенок с ДЦП встречал, готовясь к очередной операции или восстанавливаясь после нее [9]. Ситуация принципиально изменилась с формированием в 80–90-х гг. XX в. концепции одномоментных многоуровневых ортопедических операций (англ. single-event multilevel surgery; SEMLS) [10, 11].

Метод SEMLS предполагает два и более хирургических вмешательства на сухожильно-мышечном аппарате и/или костях, выполняемых в двух и более анатомических областях во время одной операции при одной госпитализации ребенка [12–14]. При большом объеме операция может быть выполнена последовательно на двух конечностях с перерывом в 2–4 нед, но во время одной госпитализации и с единым реабилитационным периодом [12–14]. Основная цель SEMLS — скорректировать параметры походки и постурального контроля как качественно, так и количественно за счет одномоментного хирургического устранения имеющихся вторичных ортопедических деформаций у пациентов с ДЦП [15]. В связи с этим SEMLS проводят преимущественно у пациентов, способных к самостоятельному перемещению (как с ТСР, так и без них), на этапе начала утраты двигательных навыков и стабильной опоры и/или появления болевого синдрома, быстрой утомляемости при перемещении (пациенты с GMFCS (Gross Motor Function Classification System — Система классификации больших моторных функций) II–III, реже — GMFCS I и IV). Проведение SEMLS имеет и экономические преимущества перед отдельными поэтапными операциями в виде снижения суммарных расходов на вмешательство, а также сокращения времени отсутствия ребенка в школе, а ухаживающих лиц — на работе [16].

На наш взгляд, распространению SEMLS способствовали:

- развитие 3D-анализа походки, позволяющего объективно оценить биомеханику нарушений и спланировать многоуровневое вмешательство, оценить его результаты [17];
- создание и распространение функциональной классификации двигательных нарушений при ДЦП (GMFCS), а также целеориентированной концепции реабили-

тации [18], что, по нашему мнению, позволяет опираться при выборе кандидатов для SEMLS на функциональный уровень и реабилитационный потенциал пациента, а не только на форму ДЦП;

- появление и распространение ботулинотерапии, позволяющей корректировать динамические деформации и откладывать хирургическое вмешательство до оптимального возраста [19];
- совершенствование технических возможностей проведения обширных операций, анестезиологического пособия и послеоперационной реабилитации [20].

Изучение отдаленных результатов SEMLS показало лечебную (функциональную) эффективность концепции, а также снижение социальной и экономической нагрузки на уровне как семьи, так и системы здравоохранения в целом [12, 21, 22]. В русскоязычной медицинской литературе также накоплены свидетельства в пользу эффективности [13, 14, 23–25] и социально-экономической целесообразности SEMLS у пациентов с ДЦП [26].

В большинстве исследований ближайших и отдаленных результатов SEMLS подчеркивается, что определяющим фактором эффективности и стабильности результатов вмешательства остаются не только корректный отбор пациентов, планирование и проведение операции, но и длительная послеоперационная реабилитация [27]. Вместе с тем, по результатам систематического обзора A.L. Guinet и соавт. (2022), в мировой практике по-прежнему не выработано единого подхода относительно интенсивности, частоты и типа реабилитационных мероприятий после SEMLS, равно как и периода иммобилизации или использования ортезов [28]. При анализе русскоязычных публикаций нами не было найдено ни одной работы, в полной мере описывающей порядок подготовки к операции и послеоперационной реабилитации при SEMLS. Зарубежные и отечественные специалисты подчеркивают необходимость ранней активизации и реабилитации пациентов, способствующих быстрому восстановлению двигательных функций и профилактике осложнений, описывают ранний (внутрибольничный) этап реабилитации, но не уделяют подробного внимания последующему, наиболее продолжительному, этапу восстановления [12, 14].

В связи с этим целью настоящего обзора были анализ имеющихся работ по реабилитации после SEMLS, определение основных принципов и этапов реабилитации.

ПРЕПЯТСТВИЯ К РАЗРАБОТКЕ ЕДИНОГО ПРОТОКОЛА РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ SEMLS

Отсутствие единого общепринятого протокола реабилитации после SEMLS определяется рядом объективных причин. Во-первых, SEMLS не является единой стандартной процедурой для всех пациентов с ДЦП. Хирургическое вмешательство определяется и планируется индивидуально для каждого пациента на основании клинических и инструментальных данных [12]. Характер и продолжительность послеоперационной иммобилизации и начала вертикальной нагрузки зависят от объема вмешательства (только сухожильно-мышечный аппарат или кости) [29]. Во-вторых, длительная и специфическая реабилитация после SEMLS дорогостояща, поэтому продолжительность и сроки стационарного и амбулаторного этапов реабилитации, их наполнение зависят от особенностей организации и финансирования

ния системы здравоохранения (наличия реабилитационных отделений при хирургических стационарах, доступности амбулаторных центров или специалистов по месту жительства ребенка, оплаты реабилитационных услуг и TCP за счет системы страхования или семьи) [28]. И в-третьих, созданию единого протокола реабилитации препятствуют ограниченное использование или недоступность в предоперационном периоде сложных и дорогостоящих лабораторий компьютерного анализа походки, позволяющих объективизировать и количественно оценить двигательные нарушения при планировании ортопедической операции [13, 30].

При планировании послеоперационной реабилитации после SEMLS мы предлагаем, основываясь на работах [28, 30, 31], выделять следующие ее этапы:

- 1) предоперационное планирование;
- 2) операция и ранний послеоперационный период (1–7-е сут после операции);
- 3) 2–6-я нед после операции;
- 4) 7-я нед – 3-й мес после операции;
- 5) 3–6-й мес после операции;
- 6) 6–12-й (18-й) мес после операции;
- 7) ≥ 18 мес после операции.

Продолжительность этапов может незначительно различаться в зависимости от перенесенного вмешательства [30], рекомендаций хирурга [31] и организации системы помощи в стране [28], поэтому мы считаем оптимальным ориентироваться не только на сроки, но и на цели каждого этапа.

ПРЕДОПЕРАЦИОННОЕ ПЛАНИРОВАНИЕ

Предоперационное планирование подразумевает объективную клиническую и инструментальную оценку исходного функционального состояния пациента и установление диагноза, обсуждение с семьей и пациентом целей операции и плана послеоперационного ведения, необходимых TCP [30]. Согласно рекомендациям Р. Thomason и Н.К. Graham, такая оценка включает в себя верификацию диагноза ДЦП, поскольку наличие других (прогрессирующих) причин спастической диплегии, например наследственной спастической параплегии, снижает эффективность и предсказуемость результатов SEMLS [30]. Также важно дифференцировать тип двигательных нарушений (спастичность, дистония, смешанные состояния), так как наличие сопутствующего дискинетического компонента может повлиять на послеоперационную реабилитацию, снижая предсказуемость и стабильность результатов операции [27]. Для объективной оценки функционального состояния пациента используют классификацию паттернов походки, а также стандартизованные клинические тесты и шкалы, подбираемые в зависимости от решаемой специалистом задачи и индивидуальных особенностей пациента [32]. Из инструментальных методов наиболее востребованы рентгенография (или компьютерная томография) тазобедренных, коленных суставов и стоп (при наличии показаний), а также 3D-компьютерный анализ походки с определением широкого спектра параметров движений при ходьбе [30]. На основании полученных данных определяются показания к вмешательствам на костных структурах и мышцах, выбирается оптимальный тип операции и производится предварительный расчет планируемых изменений [14].

Крайне важен подробный и открытый разговор с семьей и пациентом для оценки исходного функционального состояния и ожиданий от операции, предоставления об усилиях и времени, которые должны быть затрачены на послеоперационное восстановление. И если за младших детей с ДЦП решение о вмешательстве чаще всего принимают родители, то в ситуации с подростками и взрослыми с церебральным параличом крайне важно предоставить возможность выбора и осознанного (информированного) согласия на вмешательство самому пациенту. В противном случае высок риск развития депрессии и демотивации на этапе реабилитации [27]. В исследовании G. Dequeker и соавт. (2018) было показано, что пациенты сразу после SEMLS в значительной степени утрачивают имевшиеся двигательные навыки и большинство из них достигают предоперационного уровня лишь к 6-му мес после операции. На фоне реабилитации положительные изменения функциональной активности продолжаются до 18–24 мес [15]. Такая динамика восстановления не должна быть неожиданностью для семьи. На наш взгляд, своевременное и всестороннее информирование семьи и пациента о предстоящем вмешательстве и последующей реабилитации не только влияет на принятие решения об операции, но и может помочь равномерно распределить ресурсы для реабилитации.

Проведение SEMLS и последующей реабилитации — задача междисциплинарной команды специалистов, включающей как минимум ортопеда-хирурга, невролога, специалистов по двигательной реабилитации и эрготерапии, ортезиста и специалиста по подбору TCP [30]. Также в систематическом обзоре A.L. Guinet и соавт. обсуждается целесообразность включения в команду координатора / социального работника, помогающего семье во взаимодействии со всеми специалистами, планировании этапов лечения и получении TCP [28]. По нашему мнению, в российской клинической практике данную функцию чаще берут на себя родители пациентов либо лечащий врач (невролог, педиатр) или реабилитолог. В этом случае возможным решением может быть предварительное знакомство семьи и пациента с реабилитационной командой стационара, в котором будет проходить самый ранний восстановительный этап, или как минимум со стандартным планом послеоперационного ведения в данном стационаре после SEMLS [28].

Также еще до операции на основании оценки исходного функционального уровня, типа походки и плана вмешательства с междисциплинарной командой должны быть обсуждены ортезы и TCP, которые потребуются на всех этапах реабилитации. Поскольку их получение и изготовление требуют времени и/или значительных материальных затрат, а переходы от одного TCP к другому достаточно быстрые, семья должна иметь четкий план, договоренности и необходимые документы для последовательного получения или изготовления всех необходимых приспособлений. Для решения перечисленных вопросов в зарубежных клиниках, осуществляющих SEMLS, практикуют проведение амбулаторных предоперационных встреч междисциплинарной команды с семьями пациентов, использование подробных буклетов и чек-листов для пациентов, а также привлечение членов семей пациентов, прошедших SEMLS ранее, в качестве равных консультантов для тех, кто готовится к операции [33].

В случае отсутствия необходимых ТСР и возможности их своевременного получения или покупки либо неготовности семьи в данный момент к длительной и планомерной послеоперационной реабилитации, на наш взгляд, важно пересматривать сроки операции, сосредоточившись на консервативных поддерживающих методах. Это позволит избежать нивелирования результатов вмешательства или даже стойкого ухудшения функциональных возможностей пациентов, оставшихся без полноценной реабилитации.

ОПЕРАЦИЯ И РАННИЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

В зарубежных публикациях говорится о пребывании пациента в стационаре до 5–7 сут после операции и выписке домой при отсутствии осложнений [28, 30]. Первые 2–3-е сут после вмешательства, как правило, посвящены купированию болевого синдрома, контролю инфекционных осложнений, заживлению послеоперационных ран и профилактике формирования контрактур [30]. Пациент находится в горизонтальном положении, в том числе на кормление, с сохранением нейтрального положения в суставах за счет гипсовых повязок, туторов (в первую очередь наколенных) и позиционирующих подушек. Для профилактики контрактур проводят пассивную мобилизацию нижних конечностей, чередуют положение на спине и животе (не менее 1 ч в сутки для растяжения подвздошно-поясничных мышц) [34, 35].

После купирования выраженной боли и контроля состоятельности швов с 3–4-х сут пациенту разрешают на короткое время садиться с выпрямленными ногами, в том числе в заранее подготовленное кресло-коляску с горизонтальными опорами под ноги, постепенно увеличивая время сидения. Это также необходимо для пассивного растяжения мышц hamstring-группы. В это же время приступают к активным тренировкам мышц верхней половины тела [31]. Тренировки выстраивают таким образом, чтобы к концу 2-й нед после многоуровневой операции на нижних конечностях пациент был способен продолжительно и устойчиво сидеть с выпрямленными ногами [35].

В случае трансфера прямой мышцы бедра на сухожилие медиальных хамстрингов зарубежные специалисты уже на этом этапе рекомендуют дозированное пассивное и активное сгибание колена для предотвращения рубцевания и адгезии мышц и формирования разгибательной контрактуры колена: 30° сгибания к концу 1-й нед, 60° — к концу 2-й нед и 90° — к концу 3-й нед [30, 36].

Если пациенту не проводилось вмешательство на костях, то под контролем реабилитолога со 2–4-х сут после операции могут быть начаты тренировки перехода из положения сидя в положение стоя в гипсовых повязках и (при необходимости) туторах на коленные суставы [28].

В зависимости от уровня, объема и типа вмешательства после операции могут быть использованы различные сочетания гипсов и съемных ортезов на нижние конечности. В зарубежных публикациях говорится о возможности сочетания гипсовой повязки ниже колена со съемными туторами на коленные суставы при мягкотканых вмешательствах. Исключение составляют операции по укорочению собственной связки надколенника, когда требуются гипсовые повязки на всю ногу [28, 30]. При

вмешательствах только на мышцах голени, в том числе удлинении икроножных мышц, даже в сочетании с костными операциями на стопах и деротационной остеотомией большеберцовой кости, обходятся гипсовыми повязками ниже колена либо такими повязками в сочетании со съемными ортезами выше коленного сустава [30, 37].

При операциях на тазобедренных суставах иммобилизация зависит от техники вмешательства и стабильности фиксации костей таза и бедер. В отечественной практике используются гипсовые повязки с захватом таза и всех нижних конечностей, отведением бедер (кокситные повязки) с длительностью иммобилизации от 3 до 8 мес [38]. На наш взгляд, это обусловлено как техническими особенностями операций (особенности фиксирующих пластин), так и сложностями контроля транспортировки, реабилитации и позиционирования ребенка после выписки из стационара. В случае применения кокситных гипсовых повязок предпочтение отдается не удобству и ранней мобилизации пациента, а стабильности фиксации и профилактике вторичных смещений в отсутствие хорошего медицинского контроля и реабилитации. Однако современная международная практика [30], а также опыт некоторых российских специалистов [39] показывают, что применение блокируемых пластин с угловой стабильностью и грамотного послеоперационного сопровождения позволяет обходиться без длительных кокситных повязок — только использованием съемных А-образных туторов на обе ноги.

ВТОРАЯ-ШЕСТАЯ НЕДЕЛИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

Основные задачи данного этапа реабилитации — восстановление и увеличение мышечной силы, поддержание длины мышц и достигнутого положения в суставах и мотивация ребенка к переносу массы тела, стоянию и ходьбе [28].

Начиная со 2-й нед после SEMLS пассивные тренировки и поддержание объема движений в суставах постепенно дополняются более активными растяжками, продолжительным сидением и тренировкой силы мышц нижних конечностей в положении лежа (без нагрузки) с вовлечением в первую очередь ягодичных, четырехглавых, икроножных и прямых мышц живота, медиальных хамстрингов [30, 37].

Если операция была только на мягких тканях, то постепенная вертикализация с нагрузкой может быть начата со 2–4-х сут после операции. Если были вмешательства на костях, то оперировавший хирург должен указать рекомендованные сроки начала вертикализации, учитывая плотность костей, стабильность фиксации и другие индивидуальные особенности [30, 31]. Неоправданная задержка вертикализации замедляет восстановление и чревата вторичными осложнениями. Для пассивной вертикализации могут быть использованы параллельные брусья, подвесные системы и тренажеры, вертикализатор (с постепенным увеличением угла наклона) [30, 31].

Тренировку ходьбы начинают с использованием заднеопорных ходунков или многоопорных тростей — в зависимости от возраста, функционального и когнитивного уровня пациента. Постепенно увеличивают продолжительность и дистанцию под контролем реабилитолога, переходят к ТСР с меньшей площадью опоры (трости/костыли) [30]. На этом этапе важен контроль баланса и переноса массы тела в положении стоя. Реабилитолог

должен убедиться, что пациент хорошо контролирует положение коленных суставов и что при вертикализации нет компенсаторного увеличения поясничного лордоза [35]. Могут быть использованы проприоцептивные тренировки и домашние велотренажеры [33]. Как только достигнут стабильный контроль коленных суставов, можно постепенно убирать коленные туторы [30].

Время начала активной вертикализации и ходьбы — наиболее спорный вопрос при сравнении опыта разных центров. В ряде работ данный этап реабилитации рекомендуется начинать не со 2-й, а ближе к 4-й нед после операции, давая время для заживления мышц [28]. В этом случае 2-ю и 3-ю нед после операции пациент проводит преимущественно дома, продолжая под контролем реабилитолога позиционирование, тренировки переходов между разными положениями тела, разработку сгибания в коленных суставах и профилактику контрактур, а с 4-й нед направляется в реабилитационный центр для более интенсивных занятий [28, 40].

Примерно на 3-й нед после операции рекомендован контрольный осмотр пациента оперировавшим хирургом для оценки ближайших результатов SEMLS (состояния швов, положения суставов, реабилитационного прогресса) [30]. После осмотра должны быть даны рекомендации по дальнейшему увеличению нагрузок и вертикализации, а также снятию слепков для новых ортезов на голеностопные суставы AFO (ankle-foot orthosis), поскольку большинству пациентов после SEMLS требуется изготовление новых изделий с учетом изменившихся параметров [30]. После снятия слепков послеоперационные гипсовые повязки заменяют на более удобные и легкие пластиковые гипсы. Может быть рекомендован рентгенологический контроль для определения состоятельности костных структур и принятия обоснованного решения о начале вертикализации с нагрузкой [30].

СЕДЬМАЯ НЕДЕЛЯ — ТРЕТИЙ МЕСЯЦ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

Основные задачи данного этапа — интенсификация вертикальных нагрузок, адаптация пациента к новым функциональным возможностям, тренировка правильного паттерна ходьбы и постепенное уменьшение степени поддержки за счет TCP [28]. Для этого используют силовые тренировки, гидрореабилитацию, иппотерапию, велотренажеры и беговую дорожку. Могут быть рекомендованы тренировки с использованием биологической обратной связи и средств виртуальной реальности [41–43].

6-я нед после SEMLS — также важная контрольная точка для оценки мышечной силы, длины и положения суставов, снятия гипсовых повязок и их замены на изготовленные за это время ортезы для ходьбы [44]. При операциях на костях может потребоваться контрольная рентгенография для оценки формирования костной мозоли [30].

Снятие гипса и начало использования ортезов на голеностопные суставы позволяет расширить реабилитационную программу, дополнив ее занятиями в бассейне. В этом случае занятия на суше с вертикализацией должны проводиться только в ортезах (контроль и защита от нагрузки весом), а в бассейне аппараты можно снимать. К этому сроку, как правило, туторы на коленные суставы уже не используют, за исключением ситуаций, когда в положении стоя остается частичное сгибание коленей

или ребенок предпочитает спать с согнутыми ногами. В этом случае туторы на колени могут быть рекомендованы на время тренировок и сна [45]. Через 2–3 мес после операции и снятия гипсовых повязок по мере восстановления мышечной силы оперированных сегментов может быть рекомендована ботулинотерапия для создания условий для устранения персистирующих постиммобилизационных контрактур [13].

ТРЕТИЙ-ШЕСТОЙ МЕСЯЦЫ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

Основные задачи данного этапа реабилитации — восстановление биомеханических параметров ходьбы, повышение выносливости, независимости и участия пациента в повседневных активностях. На этом этапе приоритет постепенно смещается от функциональных тренировок к программам реабилитации, ориентированным на бытовые цели, уменьшается общая интенсивность и частота занятий, и большинство детей и подростков постепенно возвращаются к учебе и обычной социальной активности [28, 30].

На основании оценки параметров ходьбы большинство пациентов переводят на более функциональные варианты ортезов для ходьбы: разблокировка шарнира AFO у пациентов с исходным истинным эквинусом или подпрыгивающей походкой либо переход от GRAFO (англ. ground-reaction ankle-foot orthosis — ортез с реакцией опоры) к бесшарнирным AFO (см. далее раздел «Ортезирование после SEMLS»). Также продолжается постепенное снижение степени поддержки за счет TCP при ходьбе [46].

Важно, чтобы на этом этапе, с возобновлением учебы (или работы у взрослых), пациент продолжал активно и безопасно ходить в течение дня. Основная цель SEMLS — увеличение повседневной активности и выносливости, поэтому достигнутые на предыдущих этапах результаты должны закрепляться и поддерживаться повседневным применением освоенных навыков.

ШЕСТОЙ-ДВЕНАДЦАТЫЙ (ВОСЕМНАДЦАТЫЙ) МЕСЯЦЫ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

Основные задачи данного этапа: профилактика «выгорания» и демотивации от длительной реабилитации, поддержание мышечной силы и независимости в передвижении. Для этого уменьшают частоту и интенсивность занятий с реабилитологом, заменяя их на занятия спортом, танцами, длительные прогулки, езду на велосипеде, плавание и другие любимые ребенком активности. Подростки могут посещать тренажерный зал и бассейн со стандартным оборудованием для поддержания мышечной силы под контролем тренера [28, 30].

Через 6 мес после SEMLS при хорошем контроле положения колена и стопы оперировавший хирург может принять решение о прекращении использования AFO и переходе на обычную или ортопедическую обувь. Но данное решение рекомендовано подкреплять результатами 3D-компьютерного анализа походки [46]. В целом всесторонняя клиническая и инструментальная оценка результатов SEMLS, в том числе с применением лаборатории походки, обычно проводится через 12 мес после операции. На основании этой оценки принимаются решения как о дальнейшем ортезировании, так и о необходимых дополнительных хирургических вмешательствах («тонкой настройке») [30, 33].

Во многих случаях при SEMLS сочетают вмешательство на мягких тканях и костях. Большинство костных процедур предполагают использование фиксирующих металлоконструкций, необходимость и сроки удаления которых обсуждаются с лечащим хирургом и обычно приходится на период 12–18 мес после операции [47]. В этом случае при 3D-компьютерном анализе походки можно оценить, необходимы ли дополнительные вмешательства для «тонкой настройки» биомеханики ходьбы, и провести их одновременно с удалением металлоконструкций. Речь идет о минимальных вмешательствах, таких как, например, ботулинотерапия в отдельные мышцы или трансфер мышц, показания к которому были неочевидны до SEMLS или появились по мере роста ребенка [30].

БОЛЕЕ ВОСЕМНАДЦАТИ МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

Восстановление двигательной активности может продолжаться и на 2-м году после вмешательства, поэтому крайне важно сохранять ее высокий уровень и приверженность поддерживающим занятиям в отдаленный период после SEMLS [33]. Большинство пациентов в ближайшие 5 лет после SEMLS продолжают расти, набирать массу тела и/или вступают в период пубертата, что увеличивает нагрузку на их опорно-двигательный аппарат и может привести к рецидиву деформаций и контрактур [47]. Поэтому важно продолжать наблюдать пациентов после SEMLS как минимум до окончания роста и при необходимости использовать дополнительные методы коррекции (ботулинотерапию, повторные мягкотканые операции). При анализе исследований с периодом наблюдения ≥ 9 лет после SEMLS частота повторных хирургических вмешательств для сохранения достигнутых результатов варьировала от 39 до 61,5% [48–50]. Учитывая эти данные и особенности течения ДЦП, некоторые специалисты предлагают считать SEMLS успешной, если в период роста пациент перенес не более двух реконструктивных вмешательств [14, 49].

ОРТЕЗИРОВАНИЕ ПОСЛЕ SEMLS

Ортезирование — ключевой элемент реабилитации после SEMLS, без которого невозможно достижение полноценных результатов. Необходимые после операции ортезы должны быть запланированы на этапе предоперационной подготовки на основании клинической классификации типа походки и 3D-компьютерного анализа ходьбы [17, 51]. Пациентам с истинным эквинусом или подпрыгивающей походкой обычно требуются шарнирные ортезы AFO с блокировкой шарнира на первые 12 нед после операции. При исходном ложном эквинусе или крауч-походке могут потребоваться бесшарнирные AFO или GRAFO [51]. При хорошем контроле разгибания колена после SEMLS с 12-й нед реабилитации GRAFO могут быть заменены на бесшарнирные AFO, которые комфортнее переносятся пациентами [30]. В случае если крауч-походка была ятрогенно-индуцированной, GRAFO могут назначаться на 6 мес и более для адаптации и укорочения икроножной и четырехглавой мышц [46]. Прекращение использования AFO возможно у пациентов с хорошим контролем положения стоп и коленных суставов спустя 6 и более месяцев после SEMLS, но это должно быть подтверждено результатами 3D-компьютерного анализа походки [30].

При коррекции длины мышц бедер первые 4–6 нед после операции требуется использование съемных туторов на коленные суставы с постепенным уменьшением времени ношения на фоне тренировки активного контроля коленного сустава. Более продолжительное использование коленных туторов имеет индивидуальные показания и обсуждалось выше.

Использование тех или иных фиксирующих устройств на тазобедренные суставы после SEMLS с вмешательством на костях бедер и таза остается предметом дискуссии и во многом зависит от техники операции. Как правило, в данном периоде могут использоваться ночные (или для покоя) отводящие ортезы с ротационной стабильностью для тазобедренных суставов [52].

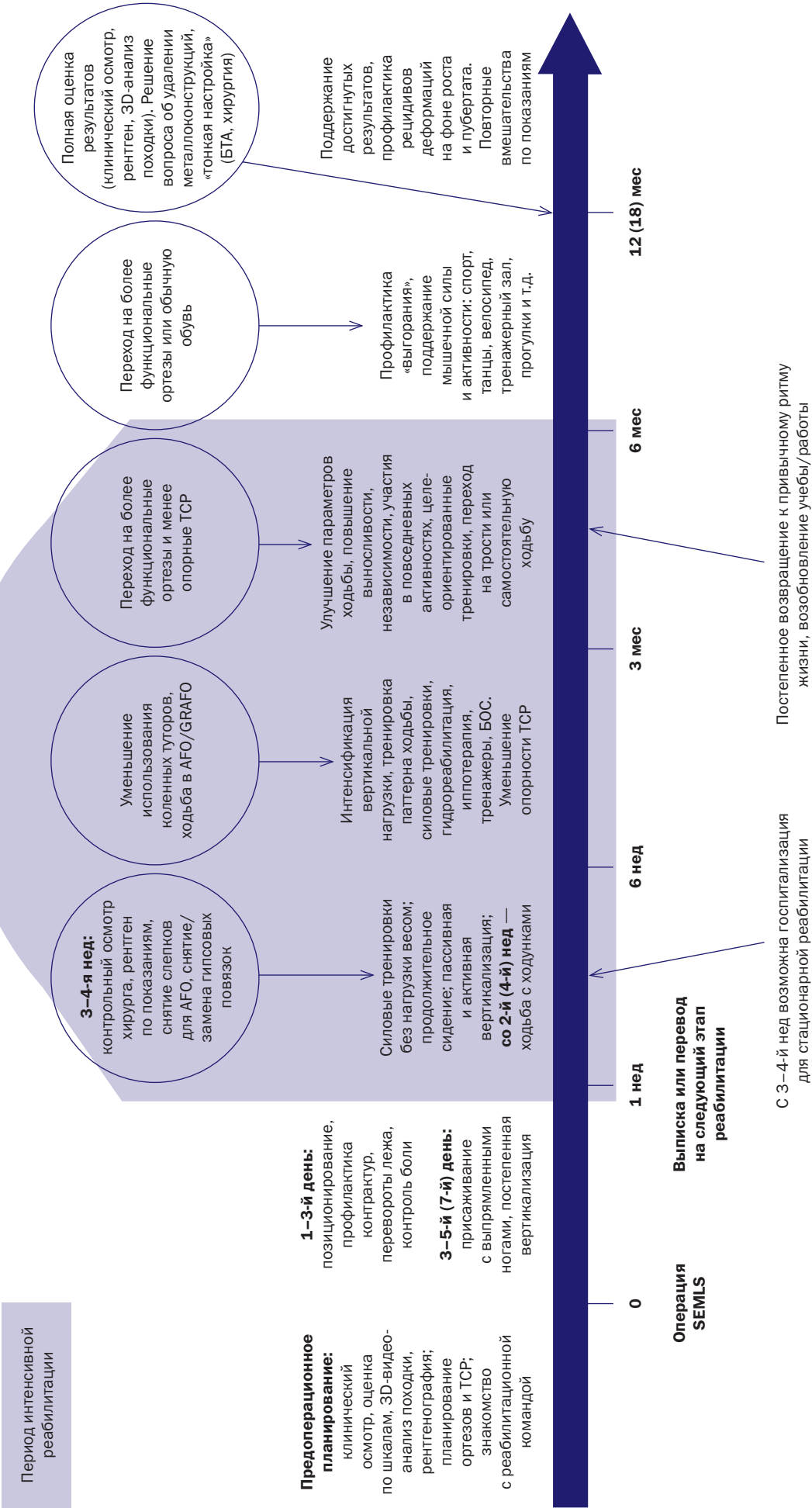
ЧАСТОТА И ИНТЕНСИВНОСТЬ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ ЗАНЯТИЙ ПОСЛЕ SEMLS

Один из наиболее спорных вопросов в реабилитации пациентов после SEMLS — частота и интенсивность реабилитационных занятий, их локализация (дома, в амбулаторном центре, в стационаре). Во многом наполнение реабилитационной программы определяется возможностями и опытом конкретных учреждений и организацией медицинской помощи в стране. В систематическом обзоре A.L. Guinet и соавт. (2021) проанализированы 23 публикации, посвященные реабилитации после SEMLS, и установлено, что средняя продолжительность послеоперационной реабилитации в условиях специализированных центров составляла 4,5 мес (варьировала от 8–9 нед до 1 года) [28]. В части публикаций был рекомендован переход на домашний или амбулаторный режим реабилитации при способности пациента самостоятельно передвигаться с ходунками или тростями. В сочетании с домашними программами общая продолжительность послеоперационной реабилитации в таких случаях достигала 2 лет [33, 43].

Относительно количества часов тренировок в неделю, несмотря на разногласия в конкретных рекомендациях, общие принципы следующие: наибольшая продолжительность и частота сессий двигательной реабилитации (1,5–2 ч в день 5–7 дней в неделю) должна приходиться на 2-ю (4-ю) – 10-ю нед после операции. Затем пациент занимается в интенсивном поддерживающем режиме (1 ч в день 3–5 дней в неделю) примерно до 6-го мес после операции (до восстановления дооперационной активности). После 6-го мес частота занятий может постепенно снижаться (1 ч в день 2–4 раза в неделю) и замещаться привычными повседневными активностями. Тренировки дополняются позиционированием и вертикализацией с использованием ТСР. Спустя 1 год после операции рекомендовано сохранять поддерживающий режим тренировок со специалистом (1 ч в день 1–2 раза в неделю) и максимально использовать другие типы активностей (спорт, велосипед, прогулки, бассейн и т.д.) [31]. Такой подход важен с точки зрения профилактики «выгорания» и демотивации к реабилитации, а также постепенного перехода от тренировок в искусственно заданных условиях к использованию приобретенных навыков в повседневной жизни.

Этапность реабилитации и ортезирования после SEMLS, а также условная кривая интенсивности и частоты реабилитационных сессий отражены на рисунке.

Рисунок. Этапность реабилитации и ортезирования после SEMLS
Figure. Stages of rehabilitation and splinting after SEMLS



Примечание. TCP — технические средства реабилитации; AFO — ankle-foot orthosis; GRAFO — ground-reaction ankle-foot orthosis; BOC — биологическая обратная связь; БТА — ботулинический токсин типа А.
Источник: Ключкова О.А. и соавт., 2024.
Note. RE (TCP) — rehabilitation equipment; AFO — ankle-foot orthosis; GRAFO — ground-reaction ankle-foot orthosis; BF (BOC) — biological feedback; BAT (BTA) — botulinum A toxin.
Source: Klochkova O.A. et al., 2024.

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ ПОСЛЕ SEMLS

Боль после SEMLS — один из факторов, определяющих проведение послеоперационной реабилитации [42]. Для ДЦП в целом характерна высокая частота хронического болевого синдрома: 36% среди детей 4–7 лет, 44% среди пациентов моложе 18 лет и до 76% среди лиц старше 50 лет [53]. По данным M.G. Smith и соавт., частота болевого синдрома среди детей и молодых взрослых с ДЦП еще выше и может достигать 75% [54]. Боль обусловлена в первую очередь спастичностью, ортопедическими деформациями и артрозом суставов, сколиозом, а также проводимыми реабилитационными мероприятиями и ортезированием [42]. Предшествующий болевой синдром, а также боль в результате многоуровневого вмешательства могут препятствовать проведению активной и ранней реабилитации после SEMLS, особенно после снятия средств иммобилизации [31]. Сохранение боли в отдаленном периоде после SEMLS также нередко и может нивелировать субъективное восприятие пациентом и семьей достигнутых функциональных результатов [42]. В связи с этим крайне важно проактивно выявлять болевой синдром у пациентов после SEMLS, применять методы обезболивания на всех этапах реабилитации, а также использовать индивидуально подобранные и/или изготовленные ортезы и ТСР. Для обезболивания в первые дни после SEMLS могут быть использованы продолженная эпидуральная анальгезия (3–5 сут) или наркотические анальгетики. На последующих этапах возможна комбинация бензодиазепинов, нестероидных противовоспалительных препаратов и парацетамола [30]. Для снижения патологического тонуса и болезненных мышечных спазмов эффективными являются инъекции ботулотоксина типа А на всех этапах — до, во время и после операции [30, 55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многоуровневые ортопедические операции SEMLS — стандарт помощи при ДЦП, влияющий на функциональную активность и качество жизни пациентов и их семей. Эффективность вмешательства и стабильность достигнутых результатов в значительной степени определяются этапностью и преемственностью послеоперационной реабилитации. Представленные в настоящем обзоре основные принципы и этапы послеоперационной реабилитации и ортезирования могут быть использованы в качестве ориентира при оказании помощи пациентам с ДЦП междисциплинарными командами специалистов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Sadowska M, Sarecka-Hujar B, Kopyta I. Cerebral Palsy: Current Opinions on Definition, Epidemiology, Risk Factors, Classification and Treatment Options. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16: 1505–1518. doi: <https://doi.org/10.2147/NDT.S235165>
2. *Australian Cerebral Palsy Register Report 2023*. Available online: <https://cpregister.com/wp-content/uploads/2023/01/2023-ACPR-Report.pdf>. Accessed on May 19, 2024.
3. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl*. 2007;109:8–14.
4. Graham HK, Thomason P, Willoughby K, et al. Musculoskeletal Pathology in Cerebral Palsy: A Classification System and Reliability Study. *Children (Basel)*. 2021;8(3):252. doi: <https://doi.org/10.3390/children8030252>

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

О.А. Ключкова — выработка концепции и администрирование исследования, разработка методологии исследования, сбор и анализ публикаций, написание черновика рукописи и создание схемы-иллюстрации, взаимодействие с редакцией.

Д.А. Попков — сбор и анализ публикаций, редактирование черновика рукописи и схемы-иллюстрации.

А.М. Мамедъяров — сбор и анализ публикаций, редактирование черновика рукописи.

У.Ф. Мамедов — сбор и анализ публикаций, редактирование черновика рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Olga A. Klochkova — study conception and administration, development of the study methodology, publications collection and analysis, manuscript draft writing, illustration diagram creation, working with editors.

Dmitry A. Popkov — publications collection and analysis, manuscript draft and illustration diagram editing.

Ayaz M. Mamedyarov — publications collection and analysis, manuscript draft editing.

Ulvi F. Mamedov — publications collection and analysis, manuscript draft editing.

ORCID

О.А. Ключкова

<https://orcid.org/0000-0002-4079-3450>

Д.А. Попков

<https://orcid.org/0000-0002-8996-867X>

А.М. Мамедъяров

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

У.Ф. Мамедов

<https://orcid.org/0009-0008-0266-6515>

5. Himuro N, Mishima R, Seshimo T, et al. Change in mobility function and its causes in adults with cerebral palsy by Gross Motor Function Classification System level: a cross-sectional questionnaire study. *NeuroRehabilitation*. 2018;42(4):383–909. doi: <https://doi.org/10.3233/NRE-172340>
6. Benner JL, Hilberink SR, Veenis T, et al. Long-term deterioration of perceived health and functioning in adults with cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017;98(11):2196–205.e1 doi: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.03.013>
7. Hanna SE, Rosenbaum PL, Bartlett DJ, et al. Stability and decline in gross motor function among children and youth with cerebral palsy aged 2 to 21 years. *Dev Med Child Neurol*. 2009;51(4):295–302. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03196.x>

8. Handsfield GG, Williams S, Khuu S, et al. Muscle architecture, growth, and biological Remodelling in cerebral palsy: a narrative review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022;23(1):233. doi: <https://doi.org/10.1186/s12891-022-05110-5>
9. Rang M. Cerebral palsy. In: *Lovell and Winter's Pediatric Orthopedics*. 2nd edn. Philadelphia, PA: JB Lippincott; 1986. pp. 345–396.
10. Nene AV, Evans GA, Patrick JH. Simultaneous multiple operations for spastic diplegia. Outcome and functional assessment of walking in 18 patients. *J Bone Joint Surg Br.* 1993;75(3):488–494. doi: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.75B3.8496229>
11. DeLuca PA. The musculoskeletal management of children with cerebral palsy. *Pediatr Clin Am.* 1996;43(5):1135–1150. doi: [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(05\)70454-5](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(05)70454-5)
12. McGinley JL, Dobson F, Ganeshalingam R, et al. Single-event multilevel surgery for children with cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54(2):117–128. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.04143.x>
13. Попков Д.А., Змановская В.А., Губина Е.Б. и др. Результаты многоуровневых одномоментных ортопедических операций и ранней реабилитации в комплексе с ботулинотерапией у пациентов со спастическими формами церебрального паралича // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2015. — Т. 115. — № 4. — С. 41–48. — doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro20151154141-48> [Popkov DA, Zmanovskaia VA, Gubina EB, et al. The results of single-event multilevel orthopedic surgeries and the early rehabilitation used in complex with botulinum toxin treatment in patients with spastic forms of cerebral palsy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2015;115(4):41–48. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro20151154141-48>]
14. Попков Д.А., Чибилов Г.М., Кожевников В.В., Гвоздев Н.С. Многоуровневые ортопедические вмешательства у детей со спастическим параличом // *Гений ортопедии*. — 2021. — Т. 27. — № 4. — С. 475–480. — doi: <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2021-27-4-475-480> [Popkov DA, Chibirov GM, Kozhevnikov VV, Gvozdev NS. Multilevel orthopaedic surgery in children with spastic cerebral palsy. *Genij Ortopedii.* 2021;27(4):475–480. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2021-27-4-475-480>]
15. Dequeker G, Van Campenhout A, Feys H, et al. Evolution of self-care and functional mobility after single-event multilevel surgery in children and adolescents with spastic diplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2018;60(5):505–512. doi: <https://doi.org/10.1111/dmcn.13683>
16. Öunpuu S, Pierz K, Rethlefsen SA, Wren TAL. Cost savings for single event multilevel surgery in comparison to sequential surgery in ambulatory children with cerebral palsy. *Gait Posture.* 2022;96:53–59. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2022.05.005>
17. States RA, Salem Y, Krzak JJ, et al. Three-Dimensional Instrumented Gait Analysis for Children With Cerebral Palsy: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Pediatr Phys Ther.* 2024;36(2):182–206. doi: <https://doi.org/10.1097/PEP.0000000000001101>
18. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 1997;39(4):214–223. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x>
19. Sättilä H. Over 25 Years of Pediatric Botulinum Toxin Treatments: What Have We Learned from Injection Techniques, Doses, Dilutions, and Recovery of Repeated Injections? *Toxins (Basel).* 2020;12(7):440. doi: <https://doi.org/10.3390/toxins12070440>
20. Евреинов В.В., Томов А.Д., Попков Д.А. Оценка эффективности седации у детей с ДЦП в раннем послеоперационном периоде после многоуровневых одномоментных оперативных ортопедических вмешательств // *Гений ортопедии*. — 2015. — № 4. — С. 36–41. — doi: <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2015-4-36-41> [Evreinov V, Tomov A, Popkov D. Sedation effectiveness evaluation in children with cerebral palsy in the early postoperative period after acute multilevel surgical orthopedic interventions. *Genij Ortopedii.* 2015;(4):36–41. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2015-4-36-41>]
21. Lamberts RP, Burger M, du Toit J, et al. A Systematic Review of the Effects of Single-Event Multilevel Surgery on Gait Parameters in Children with Spastic Cerebral Palsy. *PLoS One.* 2016;11(10):e0164686. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164686>
22. Ma N, Gould D, Camathias C, et al. Single-Event Multi-Level Surgery in Cerebral Palsy: A Bibliometric Analysis. *Medicina.* 2023;59(11):1922. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina59111922>
23. Каримуллин Г.А., Левитина Е.В. Влияние одномоментных многоуровневых операций у детей с ортопедическими осложнениями церебрального паралича на объем движений по данным гониометрии // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2023. — Т. 68. — № S4. — С. 243. [Karimullin G.A., Levitina E.V. Vliyaniye odnomomentnykh mnogourovnevnykh operatsii u detei s ortopedicheskimi oslozheniyami tserebral'nogo paralicha na ob'em dvizhenii po dannym goniometrii. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2023;68(S4):243. (In Russ).]
24. Глазкин Л.С., Михович М.С., Соколовский О.А., Климов Р.В. Результаты одномоментной многоуровневой коррекции SEMLS у детей с детским церебральным параличом // *Медицинские новости*. — 2020. — № 1. — С. 23–25. [Hlazkin L, Mikhovich M, Sakalowski A, Klimau R. The results of single-event multilevel surgery in children with cerebral palsy. *Meditsinskie novosti.* 2020;(1):23–25. (In Russ).]
25. Корольков А.И., Рахман П.М. Оценка эффективности применения технологии одномоментных многоуровневых хирургических вмешательств у детей с ДЦП // *Травма*. — 2018. — Т. 19. — № 6. — С. 61–70. doi: <https://doi.org/10.22141/1608-1706.6.19.2018.152222> [Korolkov OI, Rakhman PM. Evaluating the effectiveness of the technology of single-event multi level surgery in children with cerebral palsy. *Trauma.* 2018;19(6):61–70. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.22141/1608-1706.6.19.2018.152222>]
26. Губин А.В., Овчинников Е.Н., Гончарук Э.В. и др. Экономические аспекты многоуровневых ортопедических операций у пациентов с детским церебральным параличом // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. — 2020. — Т. 28. — Спецвыпуск. — С. 716–722. — doi: <http://doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-s1-716-722> [Gubin AV, Ovchinnikov EN, Goncharuk EV, et al. Economic aspects in single-event multilevel orthopedic surgery in patients with cerebral palsy. *Problemi socialnoi gigiyeni, zdravookhraneniya i istorii meditsini = Problem of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine.* 2020;28(Special Issue):716–722. (In Russ). doi: <http://doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-s1-716-722>]
27. Edwards TA, Theologis T, Wright J. Predictors affecting outcome after single-event multilevel surgery in children with cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2018;60(12):1201–1208. doi: <https://doi.org/10.1111/dmcn.13981>
28. Guinet AL, Khouri N, Desailly E. Rehabilitation After Single-Event Multilevel Surgery for Children and Young Adults With Cerebral Palsy: A Systematic Review. *Am J Phys Med Rehabil.* 2022;101(4):389–399. doi: <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001864>
29. Wick JM, Feng J, Raney E, et al. Single-Event Multilevel Surgery to Correct Movement Disorders in Children with Cerebral Palsy. *AORN J.* 2018;108(5):516–531. doi: <https://doi.org/10.1002/aorn.12402>
30. Thomason P, Graham HK. Rehabilitation of children with cerebral palsy after single-event multilevel surgery. In: *Rehabilitation in Movement Disorders*. Iansek R, Morris ME, eds. Cambridge University Press; 2013. pp. 203–216. doi: <https://doi.org/10.1017/CBO9781139012942.019>
31. van Bommel EEH, Arts MME, Jongerius PH, et al. Physical therapy treatment in children with cerebral palsy after single-event multilevel surgery: a qualitative systematic review. A first step towards a clinical guideline for physical therapy after single-event multilevel surgery. *Ther Adv Chronic Dis.* 2019;10:2040622319854241. doi: <https://doi.org/10.1177/2040622319854241>
32. Ключкова О.А., Куренков А.Л. Ботулинотерапия при детском церебральном параличе: практические советы и ультразвуковой контроль. — М.: МЕДпресс-информ; 2020. — 248 с. [Klochkova OA, Kurenkov AL. *Botulinoterapiya pri detskom tserebral'nom paraliche: prakticheskie sovety i ul'trazvukovoi kontrol'*. Moscow: MEDpress-inform; 2020. 248 p. (In Russ).]
33. *All About Your Single-Event Multilevel Surgery (SEMLS)*. Gillette Children's; 2024. Available online: <https://www.flipsnack.com/95B5CFFFB5/all-about-your-single-event-multilevel-surgery-semles-xn84mnhbdc.html>. Accessed on May 19, 2024.

34. Georgiadis AG, Schwartz MH, Walt K, et al. Team approach: single-event multilevel surgery in ambulatory patients with cerebral palsy. *JBJS Rev.* 2017;5(8):e10 doi: <https://doi.org/10.2106/JBJS.RVW.16.00101>
35. Harryman SE. Lower-extremity surgery for children with cerebral palsy: physical therapy management. *Phys Ther.* 1992;72(1):16–24. doi: <https://doi.org/10.1093/ptj/72.1.16>
36. Koop SE, Murr S. Postoperative care and rehabilitation. In: *The Identification and Treatment of Gait Problems in Cerebral Palsy*. Gage JR, Schwartz MH, Koop SE, Novacheck TF, eds. 2nd edn. London: Mac Keith Press; 2009. pp. 534–545.
37. Dolganova T, Chibirov G, Gatamov O, et al. *Single-Event Multilevel Orthopedic Surgery in CP Patients with Natural and Iatrogenic Crouch Gait*. In: *Understanding in children with cerebral palsy: orthopedic problems*. New York: NOVA Science Publishers; 2020. pp. 167–188.
38. Транковский С.Е., Малахов О.А., Малахов О.О. и др. Хирургическая коррекция патологии тазобедренных суставов у детей с ДЦП // *Детская хирургия*. — 2013. — № 5. — С. 4–7. [Trankovsky SE, Malakhov OA, Malakhov OO. Surgical Correction of HIP Pathology in Children with Infantile Cerebral Palsy. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2013;(5):4–7. (In Russ).]
39. Томов А., Дьячков К., Попков Д. Параметры рентгеновской коксометрии при выполнении реконструктивных операций на тазобедренном суставе в рамках многоуровневых оперативных вмешательств у детей с ДЦП // *Гений ортопедии*. — 2019. — Т. 25. — № 3. — С. 337–347. — doi: <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2019-25-3-337-347> [Tomov A, Diachkov K, Popkov D. Parameters of radiographic coxometry in reconstructive operations on the hip joint as part of multilevel surgical interventions in children with cerebral palsy. *Genij Ortopedii*. 2019;25(3):337–347. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2019-25-3-337-347>]
40. Patikas D, Wolf SI, Mund K, et al. Effects of a postoperative strength-training program on the walking ability of children with cerebral palsy: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006;87(5):619–626. doi: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2006.01.023>
41. Grecco LA, de Freitas TB, Satie J, et al. Treadmill training following orthopedic surgery in lower limbs of children with cerebral palsy. *Pediatr Phys Ther.* 2013;25(2):187–192; discussion 193. doi: <https://doi.org/10.1097/PEP.0b013e3182888495>
42. Høiness PR, Capjon H, Lofterød B. Pain and rehabilitation problems after single-event multilevel surgery including bony foot surgery in cerebral palsy. A series of 7 children. *Acta Orthop.* 2014;85(6):646–651. doi: <https://doi.org/10.3109/17453674.2014.960141>
43. Meyns P, Pans L, Plasmans K, et al. The Effect of Additional Virtual Reality Training on Balance in Children with Cerebral Palsy after Lower Limb Surgery: A Feasibility Study. *Games Health J.* 2017;6(1):39–48. doi: <https://doi.org/10.1089/g4h.2016.0069>
44. Seniorou M, Thompson N, Harrington M, et al. Recovery of muscle strength following multi-level orthopaedic surgery in diplegic cerebral palsy. *Gait Posture.* 2007;26(4):475–481. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2007.07.008>
45. Bache CE, Selber P, Graham HK. The management of spastic diplegia. *Current Orthop.* 2003;17(2):88–104. doi: <https://doi.org/10.1054/cuor.2003.0328>
46. Rodda JM, Graham HK, Nattrass GR, et al. Correction of severe crouch gait in patients with spastic diplegia with use of multilevel orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg.* 2006;88(12):2653–2664. doi: <https://doi.org/10.2106/JBJS.E.00993>
47. Thomason P, Selber P, Graham HK. Single Event Multilevel Surgery in children with bilateral spastic cerebral palsy: a 5 year prospective cohort study. *Gait Posture.* 2013;37(1):23–28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2012.05.022>
48. Visscher R, Hasler N, Freslier M, et al. Long-term follow-up after multilevel surgery in cerebral palsy. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2022;142(9):2131–2138. doi: <https://doi.org/10.1007/s00402-021-03797-0>
49. Haumont T, Church C, Hager S, et al. Flexed-knee gait in children with cerebral palsy: a 10-year follow-up study. *J Child Orthop.* 2013;7(5):435–443. doi: <https://doi.org/10.1007/s11832-013-0505-8>
50. Dreher T, Thomason P, Švehlík M, et al. Long-term development of gait after multilevel surgery in children with cerebral palsy: a multicentre cohort study. *Dev Med Child Neurol.* 2018;60(1):88–93. doi: <https://doi.org/10.1111/dmcn.13618>
51. Rodda J, Graham HK. Classification of gait patterns in spastic hemiplegia and spastic diplegia: a basis for a management algorithm. *Eur J Neurol.* 2001;8(Suppl 5):98–108. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2001.00042.x>
52. Volsky G. The role of orthotics in preoperative and postoperative management of children with cerebral palsy. In: *Understanding in children with cerebral palsy: orthopedic problems*. New York: NOVA Science Publishers; 2020. pp. 41–62.
53. Jarlman E, Hägglund G, Alriksson-Schmidt AI. Foot and lower leg pain in children and adults with cerebral palsy: a population-based register study on 5,122 individuals. *BMC Musculoskelet Disord.* 2024;25(1):391. doi: <https://doi.org/10.1186/s12891-024-07486-y>
54. Smith MG, Gibson RJ, Russo RN, et al. Examining tools for assessing the impact of chronic pain on emotional functioning in children and young people with cerebral palsy: stakeholder preference and recommendations for modification. *Qual Life Res.* 2024. doi: <https://doi.org/10.1007/s11136-024-03693-1>
55. Almina S, Karile Y, Audrone P, Indre B. Analgesic effect of botulinum toxin in children with cerebral palsy: A systematic review. *Toxicon.* 2021;199:60–67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2021.05.012>

А.Н. Сурков^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, А.Л. Аракелян¹, Е.Е. Бессонов¹, Н.В. Журкова¹

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

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

Ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа — прорыв в коррекции нейтропении и дисфункции нейтрофилов у больных с гликогеновой болезнью типа Ib

Контактная информация:

Сурков Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением гастроэнтерологии для детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Адрес: 117593, Москва, Литовский бульвар, д. 1А, тел.: +7 (495) 427-88-88, e-mail: surkov@gastrockb.ru

Статья поступила: 02.05.2024, принята к печати: 16.06.2024

Гликогеновая болезнь типа Ib (ГБ Ib) — редкое и крайне тяжелое заболевание из группы наследственных нарушений углеводного обмена. Заболевание вызвано патогенными вариантами гена *SLC37A4*, приводящими к нарушению обмена глюкозы в печени и почках и, как результат, к выраженной органомегалии, гипогликемии и метаболической декомпенсации. Кроме этого, при ГБ Ib отмечаются нейтропения и дисфункция нейтрофилов. Применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора лишь увеличивает количество дисфункциональных нейтрофилов, не влияя на их функциональную активность, что определяет недостаточную эффективность такого лечения. В последние годы механизм нейтропении при ГБ Ib был уточнен, разработаны новые терапевтические средства для ее купирования. В статье представлен обзор результатов исследований ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа (глифлозинов) у пациентов с ГБ Ib.

Ключевые слова: болезнь накопления гликогена типа Ib, нейтропения, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа, глифлозины

Для цитирования: Сурков А.Н., Намазова-Баранова Л.С., Аракелян А.Л., Бессонов Е.Е., Журкова Н.В. Ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа — прорыв в коррекции нейтропении и дисфункции нейтрофилов у больных с гликогеновой болезнью типа Ib. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(3):162–167. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i3.2761>

ВВЕДЕНИЕ

Гликогеновая болезнь типа Ib (ГБ Ib) представляет собой крайне редкое врожденное нарушение метаболизма гликогена, вызванное патогенными вариантами гена *SLC37A4* [1, 2]. Последний кодирует внутриклеточный транспортер глюкозо-6-фосфата (glucose-6-phosphate transporter; G6PT), переносящий G6P из цитоплазмы в эндоплазматический ретикулум, где глюкозо-6-фосфатаза (glucose 6-phosphatase; G6Pase) катализирует его гидролиз на глюкозу и фосфат [3]. Снижение активности комплекса G6PT/G6Pase в печени и почках ведет к снижению высвобождения глюкозы в кровоток и, соответственно, к накоплению гликогена в тканях этих органов [4].

Клинически заболевание характеризуется выраженной гепатомегалией и задержкой роста [2]. Специфическими лабораторными признаками ГБ Ib являются рецидивирующая гипогликемия натощак, гиперлипидемия, гиперурикемия, метаболический лактат-ацидоз, а также нейтропения и дисфункция нейтрофилов, приводящие к развитию воспалительных заболеваний кишеч-

ника, инфекционных поражений слизистой оболочки полости рта и перианальной области, рецидивирующих кожных инфекций и анемии [5]. Множественность поражений, крайне нестабильное состояние на фоне тяжелых метаболических нарушений при отсутствии заместительной ферментной терапии заметно снижают качество и продолжительность жизни пациентов с ГБ Ib [6].

ТЕРАПИЯ ГЛИКОГеновой БОЛЕЗНИ ТИПА Ib

Увеличения продолжительности жизни больных с ГБ Ib удается добиться при строгом соблюдении диеты с добавлением сырого кукурузного крахмала (для поддержания эугликемии и контроля метаболических параметров). Вместе с этим сохраняется высокий риск возникновения таких тяжелых осложнений, как аденома печени и почечная недостаточность [2, 5]. С 1990-х гг. для коррекции нейтропении у пациентов с ГБ Ib используют гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) [7], применение которого, однако, не устраняет дисфункцию нейтрофилов, а лишь увеличивает количество дисфункциональных клеток, что обуславливает

ограниченный терапевтический эффект препарата [8]. Кроме того, применение Г-КСФ связано с увеличением риска развития острого миелолейкоза и миелодиспластических синдромов [9–11].

ГЛИФЛОЗИНЫ

В 2019 г. было установлено, что развитие нейтропении и дисфункции нейтрофилов при ГБ Ib вызвано накоплением в этих клетках аналога глюкозы — 1,5-ангидроглюцитол-6-фосфата (1,5-anhydroglucitol-6-phosphate; 1,5AG6P), ингибирующего фосфорилирование глюкозы гексокиназами и, следовательно, гликолиз. В связи с этим открылись новые терапевтические возможности для коррекции этого состояния с применением глифлозинов — ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа (натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; НГЛТ2) — представителей относительно нового класса противодиабетических лекарственных средств [12]. Поскольку было показано, что глюкоза конкурирует с обратным захватом 1,5-ангидроглюцитол (1,5-anhydroglucitol; 1,5AG) почками, ожидалось, что глифлозины окажут положительное влияние на дисфункцию нейтрофилов за счет увеличения экскреции 1,5AG с мочой [13, 14].

S.C. Grünert и соавт. (2022) изучили результаты применения эмпаглифлозина — препарата с гипогликемическим действием, разработанного для терапии сахарного диабета 2-го типа, — у 112 пациентов с ГБ Ib. Средний возраст начала лечения препаратом составил 10,5 лет (диапазон — от 0 до 38 лет). Эмпаглифлозин продемонстрировал положительное влияние на все симптомы, связанные с дисфункцией нейтрофилов, включая поражение слизистой оболочки полости рта и урогенитальных органов, рецидивирующие инфекции, абсцессы кожи, воспалительные заболевания кишечника и анемию. До начала приема эмпаглифлозина большинство пациентов с ГБ Ib (84%) получали Г-КСФ. Из них 55% пациентов

на фоне терапии эмпаглифлозином полностью прекратили прием Г-КСФ, а еще у 17% доза Г-КСФ была снижена. Наиболее частым нежелательным явлением во время лечения эмпаглифлозином была гипогликемия, возникшая у 18% пациентов [15].

В другом наблюдательном исследовании, опубликованном в 2023 г., эта же группа авторов представила результаты лечения эмпаглифлозином 73 пациентов с ГБ Ib из 17 стран; средний возраст пациентов на момент начала исследования составлял 11 лет (диапазон — от 0 до 48 лет), средний возраст начала терапии эмпаглифлозином — 10 лет (диапазон — от 0 до 47 лет), причем у трех пациентов лечение было начато в течение первого года жизни [8]. Средняя продолжительность терапии составила 15 мес (диапазон — 2–36 мес), суточная доза препарата варьировала от 0,05 до 1,9 мг/кг/сут (при средней суточной дозе 0,36 мг/кг/сут), возможен был как двукратный, так и однократный прием препарата ежедневно. Большинство пациентов, 66 из 73 (90%), получали Г-КСФ до начала приема эмпаглифлозина. В результате у 35 из 71 (49%) больного терапия Г-КСФ была прекращена, а у 30 из 71 (42%) была снижена доза и/или частота его введения. У 6 из 71 (7%) пациента снижение дозы Г-КСФ было невозможно или не предпринималось. Два пациента, сообщившие об использовании Г-КСФ, не ответили на вопросы при последующем наблюдении¹ [8]. Ежедневное введение Г-КСФ является причиной не только боли, но и страха в связи с ожидани-

¹ В работе [8], скорее всего, допущена ошибка в расчетах, так как если до начала приема эмпаглифлозина Г-КСФ получали 66 больных, то долю изменивших терапию или оставшихся на Г-КСФ следовало рассчитать от этого количества (минус 2 случая, когда больные не ответили на вопрос об изменении терапии), а не от 71, как сейчас. Следовательно, данные об изменении или сохранении терапии Г-КСФ, представленные в статье, некорректны.

Andrey N. Surkov^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Anna L. Arakelyan¹, Evgeny E. Bessonov¹, Natalia V. Zhurkova¹

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

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

Sodium-Dependent Glucose Transporter Type 2 Inhibitors as a Breakthrough in Neutropenia and Neutrophil Dysfunction Management in Patients with Glycogen Storage Disease Type Ib

Glycogen storage disease type Ib (GSD Ib) is a rare and extremely severe disease included in the group of hereditary carbohydrate metabolism disorders. The condition is caused by pathogenic variants in the SLC37A4 gene leading to glucose metabolic disorder in the liver and kidneys, and as a result to severe organomegaly, hypoglycemia, and metabolic decompensation. Moreover, neutropenia and neutrophil dysfunction are noted in patients with GSD Ib. The use of granulocyte colony stimulating factor only increases the number of dysfunctional neutrophils without affecting their functional activity, what determines the inefficacy of such treatment. In recent years, the mechanism of neutropenia in GSD Ib has been clarified, so new therapeutic agents for its relief have been created. This article presents the overview of data on the successful results of renal sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (gliflozins) usage in patients with GSD Ib.

Keywords: glycogen storage disease type Ib, neutropenia, granulocyte colony-stimulating factor, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, gliflozins

For citation: Surkov Andrey N., Namazova-Baranova Leyla S., Arakelyan Anna L., Bessonov Evgeny E., Zhurkova Natalia V. Sodium-Dependent Glucose Transporter Type 2 Inhibitors as a Breakthrough in Neutropenia and Neutrophil Dysfunction Management in Patients with Glycogen Storage Disease Type Ib. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(3):162–167. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i3.2761>

ем инъекции, особенно у детей младшего возраста, что вызывало серьезную обеспокоенность у многих лиц, осуществлявших уход за пациентами. Поэтому прекращение инъекций Г-КСФ было воспринято 81% больных или лиц, осуществляющих уход за педиатрическими пациентами, как значительное облегчение. Нейтропения на фоне терапии эмпаглифлозином разрешилась в 95% случаев. Кроме того, у половины больных с ГБ Ib отмечено снижение частоты тяжелых гипогликемий, у 85% удалось добиться поддержания нормального уровня глюкозы в крови, 82% не нуждались в увеличении в рационе питания количества углеводов / кукурузного крахмала для поддержания эугликемии, а 28% пациентов, ранее не переносивших крахмал, смогли начать его прием под действием эмпаглифлозина. Приведенные факты можно, по крайней мере частично, объяснить снижением выраженности кишечного воспаления, частоты дефекаций, нормализацией консистенции стула [8] и, как следствие, восстановлением всасывания углеводов. У 66% больных снизилось и количество госпитализаций [8].

Важно отметить, что эмпаглифлозин оказал положительное влияние на аппетит, работоспособность, физическую активность, общее самочувствие и сон как пациентов, так и лиц, осуществляющих уход за больными с ГБ Ib. У 82% больных отмечено повышение качества жизни, у каждого десятого (10%) оно осталось неизменным, у 8% — снизилось. Большинство пациентов и лиц, осуществляющих уход, сообщали, что с момента начала лечения эмпаглифлозином у них улучшилось качество не только повседневной жизни (за счет улучшения аппетита, сна, общего самочувствия и благополучия), но и трудовой деятельности, поскольку повысилась посещаемость детьми образовательных учреждений. Снижение частоты оформления листов нетрудоспособности было зарегистрировано у 67% больных, а также у 27% лиц, осуществлявших уход за детьми с ГБ Ib. Подавляющее большинство пациентов (89%) отметили улучшение мобильности (им стало легче путешествовать) на фоне терапии эмпаглифлозином [8].

Среди других наиболее значительных изменений после начала лечения эмпаглифлозином пациенты или лица, осуществляющие уход, отметили улучшение самочувствия, снижение частоты случаев инфекционных заболеваний, абсцессов и поражений слизистых оболочек (с соответствующим снижением интенсивности боли), быстрое заживление ран, повышение толерантности к голоданию, увеличение разнообразия продуктов питания, уменьшение выраженности диареи и проявлений воспалительных заболеваний кишечника, снижение обращаемости за медицинской помощью, прибавку массы тела [8].

Вместе с тем у 15% больных отмечено увеличение частоты гипогликемий по сравнению с периодом до начала лечения эмпаглифлозином [8]. Кроме того, у 26% больных описаны следующие нежелательные явления: увеличение массы тела ($n = 3$), кетоацидоз ($n = 1$), инфекции мочевыводящих путей ($n = 2$), бессимптомная бактериурия ($n = 1$), протеинурия ($n = 1$), гипертриглицеридемия ($n = 1$), обезвоживание ($n = 1$), усиление жажды в ночное время ($n = 2$), половая инфекция ($n = 1$), запор ($n = 1$), мышечные спазмы, озноб и боль в области почек ($n = 1$), сыпь ($n = 1$), отеки суставов пальцев рук ($n = 1$), боли в суставах

и воспаление соединительной ткани ($n = 1$), а также головокружение и нарушение сна при приеме эмпаглифлозина в сочетании с метилфенидатом ($n = 1$) [8]. Влияние ингибитора НГЛТ2 дапаглифлозина на состояние почек (орган-мишень при ГБ Ib) было изучено в исследовании М. D'Acierno и соавт. (2022) [16]. Авторы, используя экспериментальную линию мышей с индуцированным тамоксифеном (TM-G6PT^{-/-}) дефицитом G6PT, имитировавшим ГБ Ib, показали, что подавление G6PT в клетках проксимальных канальцев стимулирует активацию гексокиназы I, что увеличивает доступность реабсорбированной глюкозы для внутриклеточного метаболизма [16]. Введение мышам дапаглифлозина предотвращало накопление гликогена (за счет повышения экспрессии ингибирующей формы гликогенсинтазы) и усиливало его лизис (за счет стимуляции гликогенфосфорилазы и ее активной фосфорилированной изоформы), что способствовало регрессу гистопатологических изменений в почках и восстановлению уровней экспрессии основных функциональных маркеров проксимальных канальцев: натрийзависимого фосфатного транспортера 2B (sodium-dependent phosphate transport cotransporter 2A; NaPi2A), натрий-водородного обменника 3 (sodium-hydrogen exchanger isoform 3; NHE3), НГЛТ2, транспортера глюкозы 2 (glucose transporter 2; GLUT2) и аквапорина 1 (aquaporin 1; AQP1) [8]. Таким образом, получено подтверждение эффективности дапаглифлозина в сохранении функции почек на мышинной модели ГБ Ib. Приведенные данные могут быть использованы для обоснования применения этого ингибитора НГЛТ2 в ранних фазах клинических исследований при формировании необходимой для регистрации препарата доказательной базы [16].

В исследовании R. Resaz и соавт. (2021) на той же линии лабораторных животных (TM-G6PT^{-/-}) было показано, что отсутствие активности G6PT приводит к апоптозу нейтрофилов, снижению хемотаксиса и фагоцитарной активности, а также нарушению пролиферативного потенциала колониеобразующих единиц прогениторных клеток костного мозга в ответ на применение Г-КСФ [17]. С другой стороны, обнаружено, что у мышей, получавших дапаглифлозин, увеличивалось количество нейтрофилов, в том числе зрелых, в результате чего клетки проявляли более высокую фагоцитарную и миграционную активность, а также демонстрировали снижение апоптоза и повышение нетоза (формирование нейтрофилами внеклеточных ловушек) в ответ на добавление форбол миристат ацетата (соединение, участвующее в широком спектре клеточной активности, обладающее проапоптотическим действием), что указывает на восстановление их специфической противомикробной активности. Более того, мобилизация Ca²⁺ в нейтрофилах мышей, получавших дапаглифлозин, увеличивалась в ответ на введение N-формил-L-метионил-L-лейцилфенилаланина (мощный хемотаксический фактор полиморфноядерных лейкоцитов, активатор макрофагов), что позволяет предположить частичное восстановление гомеостаза кальция в этих клетках. Измерение 1,5AG6P подтвердило снижение концентрации этого метаболита в нейтрофилах мышей, получавших дапаглифлозин [17]. Здесь следует отметить, что хотя дапаглифлозин и имеет аналогичное эмпаглифлозину

сродство к рецептору НГЛТ2 по фармакокинетическим, фармакодинамическим и фармакологическим свойствам, но характеризуется более быстрым началом действия и более длительным периодом полувыведения [18]. Это, возможно, позволит обеспечить более эффективную коррекцию нейтропении и дисфункции нейтрофилов при ГБ Ib.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЛИФЛОЗИНОВ

Механизм действия глифлозинов обусловлен ингибированием НГЛТ2 в проксимальных канальцах почек. В результате этого происходят уменьшение реабсорбции глюкозы (около 30%) и натрия из просвета канальцев, снижение концентрации глюкозы в плазме натощак и постпрандиальной глюкозы, умеренный осмотический диурез. В отличие от других антидиабетических средств, действие глифлозинов имеет инсулинонезависимый механизм [19]. Случаи возникновения гипогликемических состояний при применении ингибиторов НГЛТ2 связывают с тем, что на фоне такой терапии возрастают продукция эндогенной глюкозы и секреция глюкагона [20]. Хотя в литературе отмечается, что риск развития гипогликемии при применении глифлозинов относительно низкий [8, 20], на это следует обращать особое внимание у пациентов с ГБ Ib, которые имеют наследственное нарушение углеводного обмена и могут быть склонны к более выраженному снижению концентрации глюкозы в крови на фоне лечения ингибиторами НГЛТ2. Необходимо отметить, что глифлозины продемонстрировали и негликемические терапевтические эффекты, такие как снижение массы тела, снижение систолического давления, кардиопротективное действие [19]. В последние годы, как уже говорилось, был показан эффект ингибиторов НГЛТ2 в отношении коррекции нейтропении и дисфункции нейтрофилов [20–22]. За последние два года разными авторами были опубликованы обнадеживающие результаты лечения эмпаглифлозином более чем 120 взрослых и детей с ГБ Ib, обобщенные в обзоре М. Касзор и соавт. [20]. В описании ряда клинических случаев показаны снижение на фоне ингибиторов НГЛТ2 частоты и выраженности поражения слизистых оболочек и кожных покровов, воспалительных заболеваний кишечника и анемии [21, 22], прекращение лечения с использованием Г-КСФ или снижение его дозы и частоты применения [23, 24], а также сообщалось об успешном применении глифлозинов при беременности у двух больных ГБ Ib [25]. Кроме того, следует отметить, что правила хранения эмпаглифлозина (препарата для перорального применения) не требуют соблюдения холодовой цепи — в отличие от Г-КСФ, что снижает логистические трудности и повышает мобильность пациентов (например, во время путешествий) и, соответственно, качество их жизни [8, 20].

БЕЗОПАСНОСТЬ ГЛИФЛОЗИНОВ

Среди неблагоприятных факторов, которые характерны для ингибиторов НГЛТ2, следует отметить риск увеличения частоты генитальных инфекций (на фоне глюкозурии), особенно при наличии в анамнезе половых инфекций и плохой гигиене [26, 27]. Также сообщалось о возможности развития гангрены Фурнье — редкой

инфекционной формы тяжелого поражения гениталий (некротизирующего фасциита промежности) [20]. В первые 3 нед применения глифлозинов возможно транзитное снижение скорости клубочковой фильтрации с последующим восстановлением и долгосрочной стабилизацией, однако у больных со сниженной функцией почек существует риск повышения креатинина, фосфора, паратиреоидного гормона в сыворотке крови, развития гиповолемии и артериальной гипотензии [19]. Как известно, при ГБ Ib отмечается поражение почек [2], к применению этой группы препаратов следует относиться с осторожностью. Также у пациентов, принимающих ингибиторы НГЛТ2, были зафиксированы случаи эугликемического кетоацидоза [28, 29]. Имеются сообщения о повышении частоты возникновения некоторых опухолей (рак мочевого пузыря, рак молочной железы) [19], в связи с чем необходимы регулярный визуализационный мониторинг печени у пациентов с ГБ Ib в отношении формирования аденом печени и контроль концентрации альфа-фетопротеина в сыворотке крови с учетом потенциального риска их малигнизации [2].

НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

При всех преимуществах лечения пациентов с ГБ Ib эмпаглифлозином остается много открытых вопросов. Так, например, необходимо конкретизировать показания к началу лечения (предсимптоматическое или симптоматическое), оптимальную дозу и критерии ее подбора, сроки снижения дозы / прекращения применения Г-КСФ, критерии мониторинга эффективности, продолжить изучение безопасности эмпаглифлозина, эффективности долгосрочной терапии, включая влияние на функцию почек и предупреждение почечной недостаточности. В фокусе будущих исследований должны быть отдельные фармакогенетические и фармакокинетические факторы, влияющие на эффект лечения. Поскольку дебют заболевания приходится на первые месяцы жизни ребенка, чрезвычайно важно оценить возможность максимально раннего назначения ингибиторов НГЛТ2 в педиатрической практике. Исследования безопасности и эффективности эмпаглифлозина в настоящее время проводятся в Польше (клиническое исследование, фаза II) и Гонконге (проспективное когортное исследование) [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первые результаты исследований эффективности эмпаглифлозина показали кардинальное улучшение многих аспектов повседневной жизни как у пациентов с ГБ Ib, так и у лиц, осуществляющих уход. Однако необходимо продолжить исследования долгосрочной эффективности и безопасности глифлозинов при ГБ Ib с целью пересмотра действующих клинических рекомендаций по ведению пациентов с этой патологией.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not declared.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

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 «Санофи авентис групп», ООО «ЭббВи», ООО «Пьер Фабр».

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

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

DISCLOSURE OF INTERESTS

Andrey N. Surkov — lecturing for pharmaceutical companies PTC Therapeutics, Swixx BioPharma, Sanofi Aventis Group, AstraZeneca, OTCPharm, Opella Healthcare, Leovit.

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

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

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

ВКЛАД АВТОРОВ

А.Н. Сурков — сбор данных, взаимодействие с редакторами и рецензентами журнала, ответы на комментарии, внесение исправлений в рукопись, формирование окончательного варианта рукописи.

Л.С. Намазова-Баранова — формулирование идеи, основной цели исследования, общий контроль и научное руководство планированием и осуществлением научной деятельности, одобрение окончательного варианта рукописи.

А.Л. Аракелян — сбор данных, написание черновика рукописи (включая перевод).

Е.Е. Бессонов — сбор данных, написание черновика рукописи (включая перевод).

Н.В. Журкова — научное редактирование.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Andrey N. Surkov — data collection, interactions with journal's editors and reviewers, respond to comments, manuscript correction, preparation of the manuscript final version.

Leyla S. Namazova-Baranova — formulation of the idea, main objective of the study, general control and academic advising on the planning and implementation of scientific activities, approval of the manuscript final version.

Anna L. Arakelyan — data collection, writing the draft manuscript (translation included).

Evgeny E. Bessonov — data collection, writing the draft manuscript (translation included).

Natalia V. Zhurkova — scientific editing.

ORCID

А.Н. Сурков

<https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>

Л.С. Намазова-Баранова

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

А.С. Аракелян

<https://orcid.org/0000-0002-6837-9753>

Е.Е. Бессонов

<https://orcid.org/0000-0001-5549-857X>

Н.В. Журкова

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Gümüş E, Özen H. Glycogen storage diseases: An update. *World J Gastroenterol.* 2023;29(25):3932–3963. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i25.3932>
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Сурков А.Н. и др. Ведение детей с гликогеновой болезнью (нозологические формы с поражением печени). Современные клинические рекомендации // *Педиатрическая фармакология.* — 2020. — Т. 17. — № 4. — С. 303–317. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i4.2159> [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Surkov AN, et al. Management of Children with Glycogen Storage Disease (Liver Involvement Forms). Best Practice Guidelines. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2020;17(4):303–317. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i4.2159>]
3. Sim SW, Weinstein DA, Lee YM, Jun HS. Glycogen storage disease type Ib: role of glucose-6-phosphate transporter in cell metabolism and function. *FEBS Lett.* 2020;594(1):3–18. doi: <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13666>
4. Jang Y, Park TS, Park BC, et al. Aberrant glucose metabolism underlies impaired macrophage differentiation in glycogen storage disease type Ib. *FASEB J.* 2023;37(11):e23216. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.202300592RR>
5. Сурков А.Н. Гликогеновая болезнь у детей: современные представления (часть I) // *Вопросы современной педиатрии.* — 2012. — Т. 11. — № 2. — С. 30–42. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i2.208> [Surkov AN.

- Glycogenesis in Children: Modern Aspects (Part I). *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2012;11(2):30–42. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i2.208>]
6. Сурков А.Н., Черников В.В., Баранов А.А. и др. Результаты оценки качества жизни детей с печеночной формой гликогеновой болезни // *Педиатрическая фармакология.* — 2013. — Т. 10. — № 4. — С. 90–94. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v10i4.759> [Surkov AN, Chernikov VV, Baranov AA, et al. Results of Life Quality Evaluation in Children with Hepatic Variant of Glycogen Disease. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2013;10(4):90–94. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v10i4.759>]
 7. Dale DC, Bolyard AA, Marrero T, et al. Neutropenia in glycogen storage disease Ib: outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Curr Opin Hematol.* 2019;26(1):16–21. doi: <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000474>
 8. Grünert SC, Venema A, LaFreniere J, et al. Patient-reported outcomes on empagliflozin treatment in glycogen storage disease type Ib: An international questionnaire study. *JIMD Rep.* 2023;64(3):252–258. doi: <https://doi.org/10.1002/jimd.12364>
 9. Li AM, Thyagu S, Maze D, et al. Prolonged granulocyte colony stimulating factor use in glycogen storage disease type 1b associated with acute myeloid leukemia and with shortened telomere length. *Pediatr Hematol Oncol.* 2018;35(1):45–51. doi: <https://doi.org/10.1080/08880018.2018.1440675>

10. Pinski M, Burzynski J, Yhap M, et al. Acute myelogenous leukemia and glycogen storage disease 1b. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24(9):756–758. doi: <https://doi.org/10.1097/00043426-200212000-00015>
11. Schroeder T, Hildebrandt B, Mayatepek E, et al. A patient with glycogen storage disease type 1b presenting with acute myeloid leukemia (AML) bearing monosomy 7 and translocation t(3;8) (q26;q24) after 14 years of treatment with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): a case report. *J Med Case Rep.* 2008; 2:319. doi: <https://doi.org/10.1186/1752-1947-2-319>
12. Wortmann SB, Van Hove JLK, Derks TGJ, et al. Treating neutropenia and neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type 1b with an SGLT2 inhibitor. *Blood.* 2020;136(9):1033–1043. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2019004465>
13. Fortuna D, McCloskey LJ, Stickle DF. Model analysis of effect of canagliflozin (Invokana), a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, to alter plasma 1,5-anhydroglucitol. *Clin Chim Acta.* 2016;452: 138–141. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.11.010>
14. Tazawa S, Yamato T, Fujikura H, et al. SLC5A9/SGLT4, a new Na⁺-dependent glucose transporter, is an essential transporter for mannose, 1,5-anhydro-D-glucitol, and fructose. *Life Sci.* 2005;76(9):1039–1050. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.10.016>
15. Grünert SC, Derks TGJ, Adrian K, et al. Efficacy and safety of empagliflozin in glycogen storage disease type 1b: data from an international questionnaire. *Genet Med.* 2022;24(8):1781–1788. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.04.001>
16. D'Acierno M, Resaz R, Iervolino A, et al. Dapagliflozin Prevents Kidney Glycogen Accumulation and Improves Renal Proximal Tubule Cell Functions in a Mouse Model of Glycogen Storage Disease Type 1b. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33(10):1864–1875. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2021070935>
17. Resaz R, Raggi F, Segalerba D. The SGLT2-inhibitor dapagliflozin improves neutropenia and neutrophil dysfunction in a mouse model of the inherited metabolic disorder GSD1b. *Mol Genet Metab Rep.* 2021;29:100813. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2021.100813>
18. Tahara A, Takasu T, Yokono M, et al. Characterization and comparison of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacologic effects. *J Pharmacol Sci.* 2016;130(3):159–169. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2016.02.003>
19. Шумилова Н.А., Павлова С.И. Глифлозины: гликемические и негликемические эффекты // *Acta medica Eurasica.* — 2019. — № 1. — С. 44–51. [Shumilova N, Pavlova S. Glyphosine Derivatives: Glycemic and Non-glycemic Effects. *Acta medica Eurasica.* 2019;(1):44–51. (In Russ).]
20. Kaczor M, Greczan M, Kierus K, et al. Sodium-glucose cotransporter type 2 channel inhibitor: breakthrough in the treatment of neutropenia in patients with glycogen storage disease type 1b? *JIMD Rep.* 2022;63(3):199–206. doi: <https://doi.org/10.1002/jmd2.12278>
21. Makrilakis K, Barmpagianni A, Veiga-da-Cunha M. Repurposing of empagliflozin as a possible treatment for neutropenia and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type 1b: a case report. *Cureus.* 2022;14(7):e27264. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.27264>
22. Grünert SC, Elling R, Maag B, et al. Improved inflammatory bowel disease, wound healing and normal oxidative burst under treatment with empagliflozin in glycogen storage disease type 1b. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):218. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01503-8>
23. Bidiuk J, Gaciong ZA, Sobieraj P. The overall benefits of empagliflozin treatment in adult siblings with glycogen storage disease type 1b: one year experience. *Arch Med Sci.* 2022;18(4):1095–1099. doi: <https://doi.org/10.5114/aoms/150029>
24. Hexner-Erlichman Z, Veiga-da-Cunha M, Zehavi Y, et al. Favorable outcome of empagliflozin treatment in two pediatric glycogen storage disease type 1b patients. *Front Pediatr.* 2022;10:1071464. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1071464>
25. Grünert SC, Rosenbaum-Fabian S, Schumann A, et al. Two successful pregnancies and first use of empagliflozin during pregnancy in glycogen storage disease type 1b. *JIMD Rep.* 2022;63(4):303–308. doi: <https://doi.org/10.1002/jmd2.12295>
26. Амосова М.В., Фадеев В.В. Эмпаглифлозин — новые показания к применению — поворотный момент в лечении сахарного диабета 2-го типа // *Медицинский Совет.* — 2017. — № 3. — С. 38–43. [Amosova MV, Fadeev VV. A New Indication for Empagliflozin: Turning Point in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(3):38–43. (In Russ).]
27. Alsahli M, Gerich JE. Renal glucose metabolism in normal physiological conditions and in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;133:1–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.07.033>
28. Букатина Т.М., Казаков А.С., Вельц Н.Ю. и др. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2: риск кетоацидоза // *Безопасность и риск фармакотерапии.* — 2016. — № 2. — С. 33–37. [Bukatina TM, Kazakov AS, Velts NYu, et al. Inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2: risk of ketoacidosis. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2016;(2):33–39. (In Russ).]
29. Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY, et al. SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. *Clin Ther.* 2016;38(12):2654–2664.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.11.002>

А.С. Симаходский¹, Л.Д. Севостьянова², Ю.В. Лукашова¹, Н.В. Петрова¹, О.А. Симаходский³¹ СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Центр анализа и прогноза здоровья детей, Санкт-Петербург, Российская Федерация³ ООО «Тендерфуд», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Динамика некоторых медико-демографических показателей Санкт-Петербурга за 2018–2023 годы

Контактная информация:

Симаходский Анатолий Семенович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней с курсом неонатологии ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, e-mail: simanat@inbox.ru

Статья поступила: 27.02.2024, принята к печати: 16.06.2024

Обоснование. В последние годы отмечаются негативные тенденции снижения рождаемости и прироста населения. Прогнозы демографов не внушают оптимизма по причине вхождения в детородный возраст поколения конца прошлого столетия, характеризовавшегося низкой рождаемостью. В годы трудных и сомнительных экономических реформ смертность населения превышала рождаемость, отмечался высокий уровень хронической заболеваемости детского населения, физическое развитие приобретало черты ретардации. Вместе с тем в этих условиях Президентом Российской Федерации, Правительством принимались нормативные документы — постановления, целевые программы, указы, определившие направления государственной социальной политики по улучшению положения детей в Российской Федерации до 2000 года. **Цель исследования** — провести оценку динамики ряда медико-социальных показателей за 2018–2023 гг., характеризующих направление демографических тенденций, с предложениями улучшения медицинской помощи в системе охраны здоровья матери и ребенка. **Методы.** Проводилось изучение материала исследования, которым служили отчетные форм Росстата № 19 детских поликлиник, № 14 детских стационаров, № 030/у «Контрольная карта диспансерного наблюдения». В работе использованы материалы заседания Координационного совета при Президенте Российской Федерации от 15 ноября 2016 г. Данные статистики получены от объединения «Управление Федеральной службы государственной статистики по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области» (Петростат) и Центра анализа и прогноза здоровья матери и ребенка Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, Медицинского информационно-аналитического центра («Основные итоги работы в сфере здравоохранения Санкт-Петербурга», 2019, 2020, 2021, 2022). Статистическая обработка проводилась с использованием методов вариационной статистики (критерий Пирсона, критерий углового преобразования Фишера) и данных автоматизированной системы АҚДО, регистрационное удостоверение ФСР № 2009/05279, соответствующей приказу Минздрава России № 514н от 10.08.2017. **Результаты.** Анализ результатов проведенных исследований подтверждает негативные демографические закономерности в Санкт-Петербурге, аналогичные общероссийским. Наряду со снижением рождаемости отмечен рост удельного веса вспомогательных репродуктивных технологий. Сохраняется высокий уровень мертворождаемости и перинатальной смертности, а также рост показателя младенческой смертности. Подчеркивается ассоциация депопуляционных процессов с ухудшением здоровья детей и ростом инвалидности. **Заключение.** Поднятые в статье проблемы не имеют однозначного решения и требуют мультимодального подхода.

Ключевые слова: рождаемость, перинатальная и младенческая смертность, мертворождаемость, заболеваемость, инвалидность

Для цитирования: Симаходский А.С., Севостьянова Л.Д., Лукашова Ю.В., Петрова Н.В., Симаходский А.С. Динамика некоторых медико-демографических показателей Санкт-Петербурга за 2018–2023 годы. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(3):168–173. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i3.2758>

ОБОСНОВАНИЕ

Резолюцией XXIV Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», состоявшегося в Москве 3–5 марта 2023 г. [1], выражена серьезная озабоченность складывающейся в России демографической ситуацией. Среди многих и важных предложений в адрес государственных органов власти, финансово-кредитных организаций следует выделить увеличение финансирования на реализацию государственных программ «Здравоохранение», «Демография» [2], введение отдельной регистрации беременности и родов при использовании вспомога-

тельных репродуктивных технологий (ВРТ), разработку государственных программ по реабилитации и профилактике детской инвалидности. Актуальность данной тематики не вызывает сомнений и определяет основные направления данного исследования.

Цель исследования

Провести оценку динамики ряда медико-социальных показателей за 2018–2023 гг., характеризующих направление демографических тенденций, с предложениями улучшения медицинской помощи в системе охраны здоровья матери и ребенка.

МЕТОДЫ

Проведен анализ отчетных форм Росстата № 19 детских поликлиник, № 14 детских стационаров, № 030/у «Контрольная карта диспансерного наблюдения». Также в работе использованы материалы заседания Координационного совета при Президенте Российской Федерации от 15 ноября 2016 г., в которых даны поручения Правительству, министерствам и ведомствам от 21 декабря 2016 г. Данные статистики получены от объединения «Петростат», Центра анализа и прогноза здоровья матери и ребенка Комитета по здравоохранению, Медицинского информационно-аналитического центра («Основные итоги работы в сфере здравоохранения Санкт-Петербурга», 2019, 2020, 2021, 2022).

Статистическая обработка проводилась с использованием критериев Пирсона, двустороннего точного критерия Фишера и данных автоматизированной системы АКДО, регистрационное удостоверение ФСР № 2009/05279, соответствующей приказу Минздрава России от 10 августа 2017 г. № 514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних».

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе проведена оценка динамики рождаемости за 2018–2023 гг., отраженная в табл. 1, с учетом оперативных данных 2023 г. Приведены абсолютные цифры по числу рожденных детей, из них с применением ВРТ, и показатели рождаемости на 1000 населения.

Представленные в таблице показатели имеют отрицательную динамику. Общее количество детей, рожденных в 2023 г., составило только 78,5% от уровня 2018 г.

Количество детей, рожденных с использованием ВРТ, составило 89,7% от уровня 2022 г. Данный феномен, вероятно, связан с предпочтительным пролонгированием моноплodной беременности при применении ВРТ и влиянием социально-психологических факторов при планировании беременности [3].

Таким образом, как в абсолютных, так и в относительных показателях демографическая составляющая оставляет желать лучшего. При этом население Санкт-Петербурга в 2018 г. составляло 5 380 000 чел., а в 2023 г. — 5 600 400 чел. Разнонаправленность роста взрослого населения и снижения рождаемости подтверждает наличие депрессивных демографических процессов.

Показатели младенческой смертности представлены в табл. 2.

Разнонаправленность динамики показателей младенческой и ранней неонатальной (0–6 дней) смертности свидетельствует о несогласованности родовспомогательных учреждений федерального и городского подчинения, направлений в федеральные центры новорожденных с заведомо высокими рисками выживания. Сложившийся в 2023 г. общий показатель младенческой смертности достоверно выше предыдущих лет на 17,5%, хотя ранняя неонатальная смертность имеет устойчивую тенденцию к снижению ($p < 0,01$). Рост числа умерших новорожденных после 6-го дня жизни и детей грудно-

Anatoly S. Simakhodsky¹, Ludmila D. Sevostyanova², Yulia V. Lukashova¹, Natalya V. Petrova¹, Oleg A. Simakhodsky³

¹ Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

² Center for Analysis and Prognosis of Children's Health at Health Committee of St. Petersburg, St. Petersburg, Russian Federation

³ OOO "Tenderfood", St. Petersburg, Russian Federation

Dynamics of Some Medical and Demographic Indicators in St. Petersburg During the Period from 2018 to 2023

Background. There have been negative trends in the birth rate and population growth decline in recent years. Forecasts from demographers are also not so encouraging as the next generation of childbearing age is one from the end of the last century which is characterized by low birth rate. Population mortality exceeded the birth rate during the years of challenging and questionable economic reforms. Moreover, there was a high level of chronic morbidity in child population, and physical development had the trend to retardation. Meanwhile under these circumstances, the President of Russian Federation and the Government adopted regulatory documents (decrees, dedicated programs) that determined the directions of state social policy on improving the situation with children in Russian Federation until 2000. **Objective.** The aim of the study is to evaluate the dynamics of several medical and social indicators of 2018–2023 characterizing demographic trends direction, with proposals on improving medical care in the maternal and child health care system. **Methods.** The study has covered reporting form No. 19 of Russian Federal State Statistics Service (Rosstat) for children's outpatient clinics, form No. 14 for children's hospitals, form No. 030/y "Check-list of dispensary observation". The study has used the materials of the Presidential Coordination board meeting from November 15, 2016. Statistical data was obtained from the "Office of the Federal State Statistics Service for St. Petersburg and the Leningrad Region" (Petrostat) and the Center for Analysis and Forecast of Mother and Child Health at Health Committee of St. Petersburg, Medical Information and Analytical Center ("Major results in the field of health care in St. Petersburg", 2019, 2020, 2021, 2022). Statistical processing was carried out via variational statistics methods (Pearson's criterion, Fisher's angular transformation criterion) and data from the automated system of prophylactic medical examination, registration certificate FSR No. 2009/05279, corresponding to the order of the Ministry of Health of Russian Federation No. 514n dated August 10, 2017. **Results.** The analysis of study results confirms the negative demographic patterns in St. Petersburg like the all-Russian. Increase assisted reproductive technologies was noted alongside with birth rate decrease. There are still high rates of stillbirth and perinatal mortality, as well as increased infant mortality rate. The correlation of depopulation processes with children's health worsening and increasing disability is emphasized. **Conclusion.** The problems raised in this paper do not have an straightforward solution and require multimodal approach.

Keywords: birth rate, perinatal and infant mortality, stillbirth rate, morbidity, disability

For citation: Simakhodsky Anatoly S., Sevostyanova Ludmila D., Lukashova Yulia V., Petrova Natalya V., Simakhodsky Oleg A. Dynamics of Some Medical and Demographic Indicators in St. Petersburg During the Period from 2018 to 2023. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(3):168–173. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i3.2758>

Таблица 1. Показатели рождаемости в Санкт-Петербурге за 2018–2023 гг.
Table 1. Birth rates in St. Petersburg in 2018–2023

№ п/п	Показатели	Годы					
		2018	2019	2020	2021	2022	2023
1.	Количество родившихся, абс.	63990	56007	55350	53347	50437	50251
2.	Из них с использованием ВРТ, абс./%	3007/4,7	2720/4,6	2646/4,8	2414/4,5	2484/4,9	2699/5,4
3.	Показатель рождаемости (на 1000)	12,0	11,0	10,3	9,9	9,4	8,97

Примечание. ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии.
Note. ART (BPT) — assisted reproductive technologies.

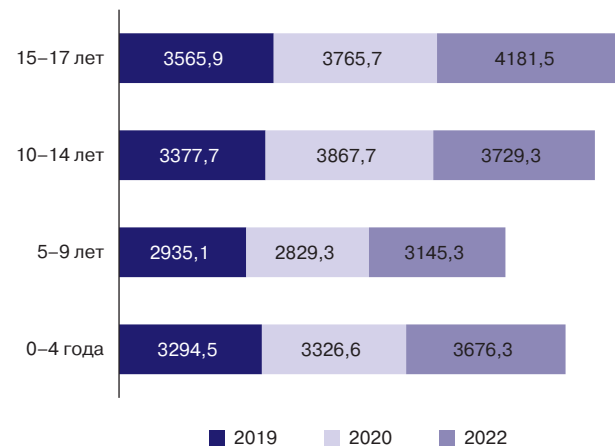
Таблица 2. Уровень младенческой смертности 2018–2023 гг.
Table 2. Infant mortality rate in 2018–2023

№ п/п	Показатели	Годы					
		2018	2019	2020	2021	2022	2023
1.	Младенческая смертность, ‰	3,7	3,59	3,42	3,67	3,49	4,1
2.	Ранняя неонатальная смертность, ‰	1,32	1,34	1,05	1,03	1,05	0,52

Рис. 1. Динамика фетоинфантильных потерь за исследуемые годы
Fig. 1. Dynamics of feto-infantile losses over the studied years



Рис. 2. Заболеваемость детей в различных возрастных группах (на 1000)
Fig. 2. Children's morbidity in different age groups (per 1000)



го возраста требует тщательного анализа с принятием организационных решений, а возможно, и отдельного учета умерших в федеральных учреждениях жителей иных субъектов.

Наряду с ростом младенческой смертности нельзя не отметить рост фетоинфантильных потерь, динамика которых представлена на рис. 1.

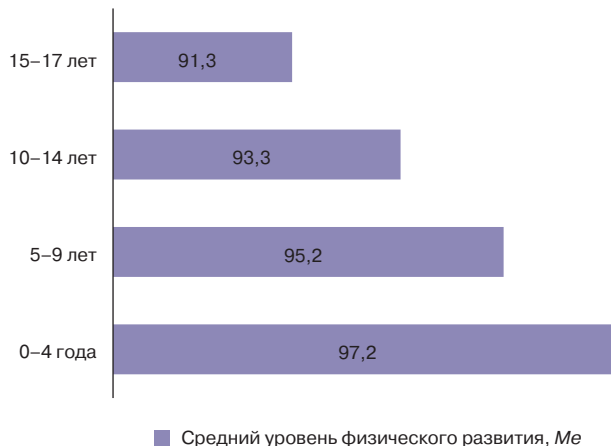
Исследование фетоинфантильных потерь выявило тенденцию к снижению невынашивания при росте мертворождаемости и перинатальной смертности, составивших 123,8% по сравнению с 2018 г., что является высокодостоверным ($p < 0,01$). Аналогичные тенденции отмечены в субъектах Центрального федерального округа и Архангельской области. По мнению акад. А.А. Баранова и соавт., указанный феномен происходит за счет искусственного перевода ранней неонатальной смертности в мертворождаемость [4–7].

Еще одним фактором роста мертворождаемости является недостаточный уровень пренатальной диагностики. Проводимый беременным при постановке на учет ультразвуковой скрининг является малоинформативным. Сказываются факторы ранних сроков беременности, недостаточной квалификации специалистов, слабая разрешающая способность медицинского оборудования. Повторное обследование проводится во II триместре, когда беременная отказывается от продления беременности, а прерывание противопоказано [8].

На следующем этапе проведена оценка состояния здоровья детей Санкт-Петербурга как репродуктивного потенциала города. На рис. 2 приведена динамика заболеваемости различных возрастных групп, выявленная при профилактических осмотрах.

Представленные данные свидетельствуют о негативных тенденциях: как по возрастным группам, так и по годам наблюдения отмечен достоверный рост патологической нагрузки ($p < 0,01$) [9]. Данная ситуация расценивается как незавершенная часть профилактических осмотров, хотя лечебно-диагностическая и реабилитационная база для детей Санкт-Петербурга позволяют провести весь необходимый комплекс оздоровительных мероприятий вплоть до санаторно-курортного лечения [10]. Работа требует прочного контакта с семьей

Рис. 3. Возрастная динамика среднего уровня физического развития, %
Fig. 3. Age-related dynamics of average level of physical development, %



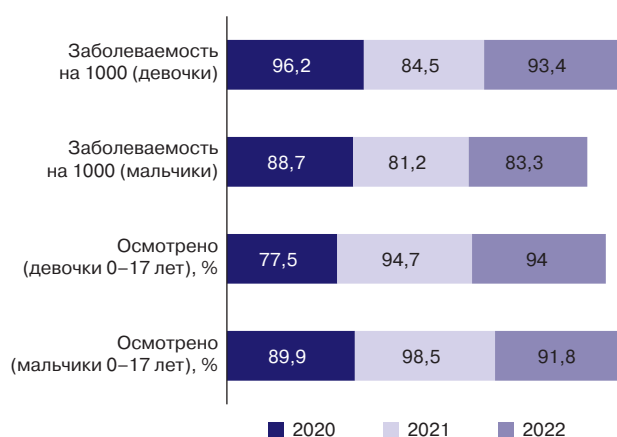
и убежденности в достижении эффекта. По-видимому, эти аспекты реализуются не в полной мере.

Исследование динамики изменения среднего уровня физического развития детей по возрастным группам, результаты которого представлены на рис. 3, проведенное по рекомендациям Е.А. Пятерковой и соавт. [11], показало достоверную ($p < 0,01$) обратно пропорциональную отрицательную возрастную корреляцию. Это подтверждает возможное формирование ретардационных тенденций.

Снижение рождаемости и уменьшение количества детского населения практически всегда сопровождается ростом показателей смертности, заболеваемости, инвалидности и т.д. Связан этот феномен со статистическим расчетом признака на количество населения. Чем его меньше, тем выше удельный вес признака. Исследование распространенности инвалидности по возрастным группам выявило высокую информативность, подтверждающую рост как по возрастным группам, так и по годам. Достоверные различия получены по годам исследования во всех возрастных группах ($p < 0,01$). Особый интерес вызывает изучение колебаний показателя по годам. Низкая рождаемость в 2011 и 2022 гг. обусловила рост показателя распространенности, а высокая рождаемость 2014 и 2018 гг. — его снижение [12, 13].

На завершающем этапе исследования проведена оценка репродуктивного потенциала в группе детей

Рис. 4. Уровень заболеваемости органов мочеполовой системы у детей 0–17 лет по полу и годам исследования (на 1000)
Fig. 4. Urogenital morbidity in children (0–17 years old) by gender and study years (per 1000)



0–17 лет. Оценка осуществлялась по результатам профилактических осмотров, проведенных в соответствии с приказом Минздрава России от 10 августа 2017 г. № 514н «О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» (с изменениями и дополнениями). Данные представлены СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр «Ювента» (репродуктивное здоровье)». Основные результаты отражены на рис. 4.

При достаточно высоком проценте обследованных от числа подлежащих обращает на себя внимание стабильность уровня выявляемой патологии. Очевидно, что группа 0–17 лет является крайне гетерогенной в возрастном, половом и патологическом аспектах. Если до 10 лет основными являются аномалии развития, эндокринная патология и воспалительные заболевания мочеполовой сферы, то после указанного возраста превалирует патология репродуктивной системы [14]. Основные классы заболеваний у мальчиков и девочек представлены в табл. 3.

Приведенные данные свидетельствуют об абсолютном превалировании расстройств менструальной функции у девочек над всеми другими классами патологии как у девочек, так и мальчиков ($p < 0,001$). Среди мальчиков более равномерное распределение между воспалительными заболеваниями и аномалиями развития мочеполовой системы. Каждый из приведенных классов заболеваний может быть причиной развития бесплодия [15].

Таблица 3. Частота выявления различной патологии репродуктивной сферы у девочек и мальчиков 0–17 лет (2022 г.)

Table 3. Incidence of various reproductive system pathologies in girls and boys (0–17 years old) (2022)

№ п/п	Вид патологии у девочек	Ранговое место	№ п/п	Вид патологии у мальчиков	Ранговое место
1.	Нарушения ритма и характера менструаций (N91–93, 94.3–94.6)	72,0% (1)	1.	Избыточная крайняя плотность, фимоз и парафимоз (N47)	28,9% (1)
2.	Воспалительные заболевания вульвы и влагалища (N75–77)	15,3% (2)	2.	Варикоцеле (I86.1)	23,1% (2)
3.	Невоспалительные болезни женских половых органов (N80–98)	8,3% (3)	3.	Другие болезни полового члена — лейкоплакия, баланопостит, баланит и др. (N48)	14,1% (3)
4.	Болезни молочной железы (N60–64, C50, D24)	3,0% (4)	4.	Гидроцеле и сперматоцеле (N43)	11,05% (4)
5.	Прочие	1,4% (5)	5.	Циститы, дисфункция мочевого пузыря, другие поражения мочевого пузыря (N30–33)	4,4% (5)

ОБСУЖДЕНИЕ

Продолжая дискуссию по проблемам демографии: нами отмечено наличие в Санкт-Петербурге всех общероссийских негативных тенденций. Если пассивно ожидать естественного роста рождаемости, то этот феномен может произойти только к середине 30–40-х гг., так как пик рождаемости в городе отмечался в период 2011–2018 гг., а средний возраст первородящей составляет порядка 24 лет [14]. Исходя из этого, Президентом и Правительством Российской Федерации инициированы программы, проекты законов по поддержке многодетных семей, молодых специалистов, льготная ипотека и много других инициатив. Государственной Думой разработаны законы по социальной поддержке семей участников СВО.

Органами исполнительной власти субъектов реализуются планы по модернизации медицинских учреждений, оснащению их современным медицинским оборудованием и кадрами. Вместе с тем при таком внимании следовало ожидать большей отдачи от пренатальной диагностики, диспансеризации беременных, лечения и реабилитации детей с установленными диагнозами на профилактических осмотрах [16]. Успех в этой работе должны обеспечить:

- участие родителей на предварительных этапах;
- использование автоматизированных систем скрининговой диагностики;
- разъяснение родителям планов дальнейшего лечения и оздоровления конкретного ребенка [17].

Особого внимания заслуживает охрана здоровья детей, и в частности нравственно-половое воспитание [18, 19]. Благодаря просветительской деятельности 24 молодежных консультаций, организованных в административных районах города, волонтерскому движению значительно снизилось количество аборт у юных и заболеваемость инфекциями, передающимися половым путем, что является профилактикой бесплодия [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поднятые в статье проблемы не имеют однозначного решения и требуют мультимодального подхода: воспитания у населения бережного отношения к своему здоровью, развития потребности в занятиях физкультурой и спортом, правильном питании, выполнения рекомендаций специалистов, проведения профилактических мероприятий и вакцинопрофилактики.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.С. Симаходский — выработка концепции, работа с данными, методология исследования, администрирование проекта.

Л.Д. Севостьянова — работа с данными, участие в исследовательском процессе, валидация, анализ литературных источников.

Ю.В. Лукашова — работа с данными, участие в исследовательском процессе, валидация, анализ литературных источников.

Н.В. Петрова — анализ данных, участие в исследовательском процессе, программное обеспечение, написание черновика рукописи, редакционная подготовка рукописи.

О.А. Симаходский — анализ данных, программное обеспечение, визуализация результатов, анализ литературных источников.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anatoly S. Simakhodsky — concept, data processing, research methodology, project administration.

Ludmila D. Sevostyanova — data processing, participation in the research process, validation, analysis of literature sources.

Yulia V. Lukashova — data processing, participation in the research process, validation, analysis of literature sources.

Natalya V. Petrova — data processing, participation in the research process, software support, manuscript draft writing, manuscript editing.

Oleg A. Simakhodsky — data processing, software support, results visualization, analysis of literature sources.

ORCID

А.С. Симаходский

<https://orcid.org/0000-0002-4766-116X>

Л.Д. Севостьянова

<https://orcid.org/0000-0002-3302-8224>

Ю.В. Лукашова

<https://orcid.org/0009-0007-5418-3171>

Н.В. Петрова

<https://orcid.org/0000-0003-3523-3296>

О.А. Симаходский

<https://orcid.org/0000-0002-2346-4794>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Резолюция XXIV Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» Март 3–5, 2023 г. г. Москва // *Российский педиатрический журнал*. — 2023. — Т. 4. — № 3. — С. 94–96. — doi: <https://doi.org/10.15690/rpj.v4i3.2595> [Resolution of the XXIV of Russian Pediatric Congress with the participation of the International Association of Pediatricians. "Current problems of pediatrics" 2023, March 3–5. Moscow. *Rossiiskij pediatričeskij žurnal — Russian Pediatric Journal*. 2023;4(3):94–96. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/rpj.v4i3.2595>]
2. Паспорт национального проекта «Демография» (утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 № 16) [Passport of the national project "Demografiya"

(approved by the presidium of the Council under the President of the Russian Federation for strategic development and national projects, protocol dated December 24, 2018 No. 16). (In Russ).] Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_317388. Ссылка активна на 04.02.2024.

3. Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. и др. Отдаленное развитие и здоровье детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий // *Вопросы современной педиатрии*. — 2022. — Т. 21. — № 2. — С. 72–82. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2404> [Belyaeva IA, Namazova-Baranova LS, Baranov AA, et al. Long-Term Development and Health of Children Conceived by Assisted Reproductive Technologies. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(2):72–82. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2404>]

4. Малышкина А.Н., Песикин О.Н., Кулигина М.В. Фетоинфантильные потери в Центральном федеральном округе Российской Федерации в 2015 году // *Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук*. — 2017. — № 1-2. — С. 80–83. [Malysheva AN, Pesikin ON, Kuligina MV. Fetoinfantil'nye poteri v Tsentral'nom federal'nom okruge Rossiiskoi Federatsii v 2015 godu. *Aktual'nye problemy humanitarnykh i estestvennykh nauk*. 2017;(1-2): 80–83. (In Russ).]
5. Пыжьянова С.А., Брелякова В.Ю., Толмачев Д.А. Фетоинфантильные потери // *Научный аспект*. — 2023. — Т. 16. — № 5. — С. 2026–2033. [Pyzh'yanova SA, Brel'yakova VYu, Tolmachev DA. Fetoinfantil'nye poteri. *Nauchnyi aspekt*. 2023;16(5):2026–2033. (In Russ).]
6. Санников А.Л., Калинин А.Г., Мартынова Н.А. и др. Анализ фетоинфантильных потерь в Архангельской области // *Международный научно-исследовательский журнал*. — 2023. — № 12. — С. 1–6. — doi: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.138.12> [Sannikov AL, Kalinin AG, Martinova NA, et al. An analysis of fetoinfantil losses in Archangelsk oblast. *International Research Journal*. 2013;(12):1–6. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.138.12>]
7. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Намазова-Баранова Л.С. Смертность детского населения в России: состояние, проблемы и задачи профилактики // *Вопросы современной педиатрии*. — 2020. — Т. 19. — № 2. — С. 96–106. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2102> [Baranov AA, Albitskiy VYu, Namazova-Baranova LS. Child Mortality in Russia: Situation, Challenges and Prevention Aims. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020;19(2):96–106. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2102>]
8. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Альбицкий В.Ю., Терлецкая Р.Н. Тенденции младенческой и детской смертности в условиях реализации современной стратегии развития здравоохранения Российской Федерации // *Вестник РАМН*. — 2017. — Т. 72. — № 5. — С. 375–382. — doi: <https://doi.org/10.15690/vramn867> [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Albitskiy VYu, Terletskaya RN. Trends of Infantile and Child Mortality in the Conditions of Implementation of the Modern Strategy of Development of Health Care of the Russian Federation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(5):375–382. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn867>]
9. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Устинова Н.В. Состояние и задачи совершенствования медико-социальной помощи детскому населению // *Вопросы современной педиатрии*. — 2020. — Т. 19. — № 3. — С. 184–189. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i3.2112> [Baranov AA, Albitskiy VYu, Ustinova NV. State and Aims of Enhancement of Health and Social Care for Child Population. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020;19(3):184–189. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i3.2112>]
10. Губина Н.Б., Морозова О.Л., Терентьева Г.В. Детский местный санаторий — важный этап в системе организации педиатрической помощи // *Традиции и инновации петербургской педиатрии: сборник трудов научно-практической конференции, 14 апреля 2017, Санкт-Петербург*. — СПб.: Информ-мед; 2017. — С. 191–196. [Gubina NB, Morozova OL, Terent'eva GV. Detskii mestnyi sanatorii — vazhnyi etap v sisteme organizatsii pediatricheskoi pomoshchi. *Traditsii i innovatsii peterburgskoi pediatrii: collection of proceedings of the scientific and practical conference, April 14, 2017, St. Petersburg*. St. Petersburg: Inform-med; 2017. pp. 191–196. (In Russ).]
11. Пятеркова В.А., Нараева Е.В., Ширяева Е.Ю. Оценка физического развития детей и подростков: методические рекомендации. — М.; 2017. — 98 с. [Pyaterkova VA, Nagaeva EV, Shiryayeva EYu. *Otsenka fizicheskogo razvitiya detei i podrostkov: Guidelines*. Moscow; 2017. 98 p. (In Russ).]
12. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н., Альбицкий В.Ю. Детская инвалидность как медико-социальная проблема // *Основы социальной педиатрии* / под ред. В.Ю. Альбицкого. — М.: ПедиатрЪ; 2021. — С. 261–280. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Terletskaya RN, Albitskiy VYu. Detskaya invalidnost' kak mediko-social'naya problema. In: *Osnovy social'noi pediatrii*. Albitskiy VYu, ed. Moscow: Peditr; 2021. pp. 261–280. (In Russ).]
13. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н., Антонова Е.В. Проблемы детской инвалидизации в современной России // *Вестник РАМН*. — 2017. — Т. 2. — № 4. — С. 305–311. — doi: <https://doi.org/10.15690/vramn823> [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Terletskaya RN, Antonova EV. Problems of Children's Disability in Modern Russia. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(4):305–312. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn823>]
14. Альбицкий В.Ю., Садыкова Г.И. Медико-социальные проблемы репродуктивного здоровья детей и подростков // *Основы социальной педиатрии* / под ред. В.Ю. Альбицкого. — М.: ПедиатрЪ; 2021. — С. 286–202. [Albitskiy VYu, Sadykova GI. Mediko-sotsial'nye problemy reproduktivnogo zdorov'ya detei i podrostkov. In: *Osnovy social'noi pediatrii*. Albitskiy VYu, ed. Moscow: Peditr; 2021. pp. 186–202. (In Russ).]
15. Суханова Л.П. Репродуктивный процесс в демографическом развитии России // *Социальные аспекты здоровья населения*. — 2009. — № 4. [Sukhanova LP. Reproductive process as the factor of demographic development of Russia. *Social aspects of population health*. 2009;(4). (In Russ).] Доступно по: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/full/159/30/lang.ru>. Ссылка активна на 02.02.2024.
16. United Nations Children's Fund. *The State of the World's Children 2021: On My Mind — Promoting, protecting and caring for children's mental health*. New York: UNICEF; 2021.
17. Шулаев А.В., Миролюбова Д.Б., Садыков М.М. и др. К вопросу прогнозирования уровня заболеваемости детей на основе оценки влияния медико-социальных факторов и экспертизы качества профилактических осмотров // *Общественное здоровье и здравоохранение*. — 2022. — № 1. — С. 23–27. — doi: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13118> [Shulaev AV, Miroyubova DB, Sadykov MM, et al. To the issue of predicting morbidity rate of children based on the assessment of the impact of medical and social factors and the examination of the quality of preventive examinations. *Public Health and Health Care*. 2022;(1):23–27. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13118>]
18. Принятие обязательств по осуществлению Глобальной стратегии охраны здоровья женщин, детей и подростков (2016–2030 гг.): доклад Генерального директора ВОЗ А74/14 Пункт 16 предварительной повестки дня 28 апреля 2021 г. [Commitment to the implementation of the Global Strategy of women, children and adolescents health (2016–2030): The WHO general manager report A74/14 Item 16 of the provisional agenda April 28, 2021. (In Russ).] Доступно по: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA74/A74_14-ru.pdf. Ссылка активна на 04.02.2024.
19. Коломейцев М.Г. Реализация государственной образовательной политики и законодательных норм профилактической работы и санитарно-гигиенического просвещения молодежи в вопросах охраны репродуктивного здоровья в условиях образовательного процесса педагогического вуза // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. — 2023. — Т. 19. — № 4. — С. 6–32. — doi: <https://www.doi.org/10.33029/1816-2134-2023-19-4-6-32> [Kolomeitsev MG. Implementation of the state educational policy, legislative norms of preventive work and sanitary and hygienic education of young people in matters of reproductive health protection in the educational process of a pedagogical university. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov = Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2023;19(4):6–32. (In Russ). doi: <https://www.doi.org/10.33029/1816-2134-2023-19-4-6-32>]
20. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, et al. The international glossary on infertility and fertility care. *Hum Reprod*. 2017;108(3): 393–406. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.005>

А.В. Макарова¹, М.А.А. Альшаова², О.С. Маслак^{1, 3}, А.Ю. Мушкин^{1, 4}¹ СПб НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Госпиталь Имам Заин Эль Абидин, Карбала, Ирак³ СПбГУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация⁴ ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Изменение объема и пневматизации легких у детей в раннем периоде после хирургической коррекции тяжелого нейромышечного сколиоза, осложненного дыхательной недостаточностью: когортное исследование

Контактная информация:

Макарова Анна Валерьевна, врач-педиатр Клиники детской хирургии и ортопедии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

Адрес: 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, 2-4, тел.: +7 (911) 133-38-80, e-mail: makarova_a09@mail.ru

Статья поступила: 09.04.2024, принята к печати: 16.06.2024

Обоснование. Влияние хирургической коррекции деформации позвоночника у детей с тяжелым нейромышечным сколиозом (НМС) на функцию легких остается неизученным. **Цель исследования** — изучить динамику объема и структуры пневматизации легких у детей после хирургической коррекции тяжелых нейромышечных деформаций позвоночника, осложненных дыхательными нарушениями. **Методы.** Ретроспективно изучены компьютерные томограммы легких 5 детей с правосторонним НМС IV степени ($> 50^\circ$ по Cobb) и функциональными нарушениями дыхания (жизненная емкость легких $< 30\%$ от должного по данным спирометрии и/или клинические признаки дыхательной недостаточности). С использованием данных постпроцессинговой обработки изображений компьютерной томографии грудного отдела позвоночника определены объемы правого и левого легких, их отношение (индекс асимметрии), показатели структурного распределения плотности ткани каждого легкого (в процентах к общему объему) до (не ранее 2 мес) и после (не позднее 3 мес) оперативной коррекции сколиоза. **Результаты.** У всех детей до операции объем обоих легких был ниже референсных значений (здоровые сверстники). После коррекции деформации позвоночника (величина сколиотической деформации снизилась (медиана) с 94 до 68°) объем правого легкого увеличился на 11% (диапазон от $-6,4$ до $40,6\%$), левого — на 41% (от $22,5$ до 90%) с приближением индекса асимметрии к референсным значениям для соответствующего возраста. Объем зон нормальной вентиляции увеличился справа с 30 до 50% , слева — с 41 до 55% преимущественно за счет снижения объема зон гиповентиляции, но не ателектаза и эмфиземы. **Заключение.** Хирургическая коррекция деформации позвоночника у детей с НМС IV степени, осложненным дыхательной недостаточностью, привела к нормализации объемно-плотностных характеристик легких уже в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: объем легкого, компьютерная томография, нейромышечный сколиоз, синдром торакальной недостаточности, дети

Для цитирования: Макарова А.В., Альшаова М.А., Маслак О.С., Мушкин А.Ю. Изменение объема и пневматизации легких у детей в раннем периоде после хирургической коррекции тяжелого нейромышечного сколиоза, осложненного дыхательной недостаточностью: когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(3):174–180. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i3.2766>

ОБОСНОВАНИЕ

Нейромышечный сколиоз (син.: нервно-мышечный сколиоз, НМС; англ. neuromuscular scoliosis) — заболевание, вызванное многоплоскостными деформациями позвоночника, являющимися ортопедическими осложнениями врожденных генетических и приобретенных патологий, протекающих «с нарушением проведения нервного импульса по нервному волокну либо <...> нейромышечной передачи» [1]. Распространенность указанных заболеваний составляет 1 случай на 3–3,5 тыс. населения, но лишь семь из них — церебральный паралич, полиомиелит, атрофия Фридрейха, спинальная мышечная атрофия, миопатия Дюшенна, миелодисплазия и стойкие миелопатии различного генеза (прежде всего посттравматические и инфек-

ционные) — сопровождаются прогрессирующими деформациями позвоночника с частотой от 16 до 100% [1]. При церебральном параличе — наиболее частом варианте нейромышечных заболеваний у детей — распространенность сколиотической деформации, требующей консервативного или хирургического лечения, достигает 50% [2].

Поражение дыхательной системы при тяжелых формах НМС — одна из ведущих проблем, определяющих прогноз и качество жизни таких пациентов. Нарушения дыхательной функции возникают вследствие недостаточной вентиляции легких из-за слабости или асимметричной работы мышц и усугубляются снижением функционального объема легких из-за сколиоза и деформации грудной клетки [3, 4]. Коррекция деформации позвоночника за

счет непрямого увеличения объемов гемитораксов должна восстанавливать механику дыхания [4, 5], однако исходно низкие функциональные показатели дыхательной системы зачастую расцениваются как противопоказания к операции [6]. Таким образом, тестирование функции легких у пациентов с прогрессирующим НМС является необходимым ввиду высокого риска длительной искусственной вентиляции легких после операции [6–8].

Основными недостатками стандартных функциональных дыхательных тестов у детей с тяжелым НМС является необходимость активного сотрудничества пациента, что может быть затруднено в силу возраста и ментальных нарушений [9], а также их низкая информативность для оценки состояния вентиляционной функции легких вследствие асимметрии последних на фоне деформации грудной клетки [10–12]. В таких ситуациях необходима комплексная оценка состояния вентиляционных нарушений легких с использованием средств визуализации. Об их применении у детей с идиопатическим сколиозом сообщалось ранее [13, 14], тогда как информации об оценке пневматизации легких при НМС нам обнаружить не удалось. На наш взгляд, именно для этой патологии лучевые методы могут выступать альтернативой функциональным, тем более что компьютерная томография (КТ) грудной клетки входит в стандарт обследований планируемых на оперативное лечение пациентов с деформациями позвоночника.

Цель исследования

Изучить динамику объема и структуры пневматизации легких у детей после хирургической коррекции тяжелых нейромышечных деформаций позвоночника, осложненных дыхательными нарушениями.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Ретроспективное когортное исследование.

Условия проведения исследования

В исследование включали данные детей, оперированных в период с января 2021 по декабрь 2023 г. по поводу тяжелого НМС в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте (НИИ) фтизиопульмонологии (Санкт-Петербург) и Госпитале Эль Абидин (Карбала, Ирак).

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст до 17 лет;
- НМС IV степени с грудной или грудопоясничной дугой, превышающей 50° по углу Cobb'a;
- функциональные нарушения дыхания (жизненная емкость легких < 30% от должного (при возможности проведения спирометрии) или наличие клинических признаков дыхательной недостаточности — кислородозависимость, парадоксальное дыхание, отсутствие толерантности к нагрузке);
- проведение корригирующей операции на позвоночнике;
- наличие КТ позвоночника и грудной клетки, проведенной не ранее 2 мес до и не позднее 3 мес после операции. Срок предоперационного исследования (период до 2 мес) в Санкт-Петербургском НИИ фтизиопульмонологии определен административным решением, в Госпитале Эль Абидин КТ традиционно проводят непосредственно перед операцией. И в том, и в другом случае КТ проводили для расчета траектории винтового пути относительно корней дуг позвонков, размеры которых изменяются на несколько миллиметров на протяжении всего периода роста ребенка. Срок до 3 мес после операции соответствует раннему послеоперационному периоду, определенному с учетом функционального восстановления пациентов после реконструкций позвоночника [15].

Anna V. Makarova¹, Mudhar A.A. Alshaowa², Olga S. Maslak^{1, 3}, Alexandr Yu. Mushkin^{1, 4}

¹ Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russian Federation

² Imam Zain El Abidin Hospital, Carbala, Iraq

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Lung Volume and Pneumatization Changes in Children in Early Post-Surgical Period After Correction of Severe Neuromuscular Scoliosis Complicated with Respiratory Failure: Cohort Study

Background. The effect of spinal deformity surgical correction in children with severe neuromuscular scoliosis (NMS) on lung function remains unexplored. **Objective. The aim of the study is to** — to survey the dynamics of volume and structure of lungs pneumatization in children after surgical correction of severe neuromuscular deformities of the spine complicated by respiratory disorders. **Methods.** CT scans of lungs from 5 children with right-sided NMS, grade IV (Cobb angle > 50°) and functional respiratory disorders (lung capacity < 30% of normal value according to spirometry data and/or clinical signs of respiratory failure) were retrospectively studied. Right and left lungs volumes, their ratio (asymmetry index), indicators of distribution of tissue density of each lung (as a percentage of total volume) before (not earlier than 2 months) and after (not later than 3 months) surgical correction of scoliosis were determined via the data processing from CT scans of the thoracic spine. **Results.** All children had both lung volumes below reference values (healthy peers) before surgery. The right lung volume increased by 11% (6.4–40.6%), the left lung — by 41% (22.5–90%) with the asymmetry index approaching the reference values for the corresponding age after correction of spinal deformity (the value of scoliotic deformity decreased (median) from 94 to 68°). The volume of normal ventilation zones increased from 30 to 50% on the right side, and from 41 to 55% on the left side, primarily due to decrease in the volume of hypoventilation zones, but not atelectasis and emphysema. **Conclusion.** Surgical correction of spinal deformity in children with NMS, grade IV, complicated with respiratory failure led to normalization of lungs volume and tissue density characteristics already in the early postoperative period.

Keywords: lung volume, computer tomography, neuromuscular scoliosis, thoracic insufficiency syndrome, children

For citation: Makarova Anna V., Alshaowa Mudhar A.A., Maslak Olga S., Mushkin Alexandr Yu. Lung Volume and Pneumatization Changes in Children in Early Post-Surgical Period After Correction of Severe Neuromuscular Scoliosis Complicated with Respiratory Failure: Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(3):174–180. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i3.2766>

Критерии не включения:

- операции на позвоночнике и грудной клетке в анамнезе;
- воспалительные изменения, аномалии развития и подозрение на объемные образования легких и средостения;
- характерные для детского возраста прогрессирующие миопатические нейромышечные заболевания — спинальная мышечная атрофия и миопатия Дюшенна.

Инструментальная коррекция деформации позвоночника

Учитывая исходную тяжесть состояния, соответствующую классу физиологического статуса пациентов ASA IV (классификация Американского общества анестезиологов) [16], проведение стандартной протяженной многоопорной задней инструментальной фиксации позвоночника рассматривалось как связанное с высокими анестезиологическими и периоперационными рисками. Для сокращения времени и травматичности операции коррекция деформации осуществлена с установкой ограниченного (от 2 до 4) количества опорных элементов на краниальном (от Th1 до Th5) и каудальном (от L2 до S1) концах сколиотической дуги. Все транспедикулярные винты устанавливали только по вогнутой стороне; в двух случаях верхний опорный блок формировали не только на верхнегрудных позвонках, но и на верхних ребрах, используя крючковые захваты по типу «клешни». Не скелетируя позвоночник на протяжении, под мышцами проводили два стержня, которые устанавливали в краниальные и каудальные опорные элементы. При осевой дистракции визуально отмечали исправление деформации позвоночника, а при появлении напряжения конструкции — стабилизировали (принцип инструментации полностью аналогичен конструкциям “spine-spine” и “spine-rib”, используемым в хирургии ранних сколиозов [17–19]). Все операции проведены одним хирургом со стажем хирурга позвоночника более 35 лет (А.Ю. Мушкиным).

Всем пациентам в раннем послеоперационном периоде в условиях отделения интенсивной терапии проводилась респираторная поддержка в режиме продленной искусственной вентиляции легких с последующим переводом на вспомогательные режимы до перевода на самостоятельное дыхание. Средняя длительность нахождения в отделении интенсивной терапии составила 5 сут (от 3 до 7 сут).

Предоперационная подготовка, техника операции и послеоперационное ведение больных в участвующих в исследовании клинических центрах существенно не различались.

Целевые показатели исследования

Изменение объемов правого и левого легких, индекса асимметрии (отношения объема правого легкого к левому) и распределения плотности ткани каждого легкого после инструментальной коррекции деформации позвоночника в сравнении с исходными (до операции) значениями.

Методы измерения целевых показателей

Для определения объема и степени пневматизации легких использована постпроцессинговая обработка КТ-изображений позвоночника и грудной клетки, полученных при обследовании до (не ранее 2 мес) и после операции (не позднее 3 мес). Обработка КТ-изображений (выполнена О.С. Маслак) проведена на станции Vitrea с помощью пакета программ Lung Density Analysis (Canon, Япония), установленной на томографе Toshiba Aquilion One (Toshiba, Япония). Программа автоматически идентифицирует границы легких (при выраженной деформации исследователь имеет возможность дополнить ее ручной коррекцией), разделяет и оценивает объемы правого и левого легких (в мл³), а также на основании показателей плотности легочной паренхимы — их пневматизацию с проведением цветового и цифрового картирования в процентах к объему легкого: нормальной пневматизации соответствует зеленый цвет (плотность паренхимы от –720 до –950 единиц Хаунсфилда (HU)); эмфиземе — красный цвет (плотность от –1024 до –950 HU); гиповентиляции — синий цвет (плотность от –720 до –500 HU); ателектазу — голубой (плотность менее –500 HU) (см. рисунок).

При оценке объемов легких и выраженности их асимметрии до и после операции в качестве референсных использовали значения, полученные ранее у здоровых детей разного возраста (табл. 1) [20].

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Необходимый размер выборки на этапе планирования исследования не рассчитывали ввиду малого количества больных с тяжелыми нейромышечными деформациями позвоночника, осложненными дыхательными нарушениями.

Статистические методы

Анализ данных проведен с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistica, версия 22.0 (IBM, США). Описание количественных признаков выполнено с указанием медианы (25-го; 75-го перцентилей), а также диапазона значений (*min*, *max*). Анализ различий в связан-

Рисунок. Примеры анализа КТ-изображений легких в программе Lung Density Analysis у детей с нейромышечным сколиозом
Figure. Lung CT scans examples of children with neuromuscular scoliosis (Lung Density Analysis program)



Примечание. Представлены 3D-изображения, отражающие пневматизацию легких. Зеленым цветом обозначена нормальная пневматизация паренхимы с плотностью от –720 до –950 HU, синий цвет (отмечен стрелками) отражает гиповентиляцию с плотностью от –720 до –500 HU.

Note. 3D images reflecting lungs pneumatization are presented. Green color indicates normal parenchyma pneumatization with a density from –720 to –950 HU, blue color (shown with arrows) indicates hypoventilation with a density from –720 to –500 HU.

Таблица 1. Объемы легких (*min-max*) у здоровых детей разного возраста**Table 1.** Lung volumes (*min-max*) in healthy children of different age

Возраст	Объем легкого, мл ³		Индекс асимметрии
	Правое	Левое	
< 3 лет	155–486	135–385	1,15–1,26
4–7 лет	319–1219	270–1119	1,09–1,18
8–12 лет	687–2703	573–2384	1,13–1,20
≥ 13 лет	1144–3689	1021–3228	1,12–1,14

Примечание. Индекс асимметрии — отношение объема правого легкого к левому. Расчет объемных показателей выполнен после включения в каждую возрастную группу 25 наблюдений.

Note. Asymmetry index is the ratio of the right lung volume to the left. Volumetric parameters were calculated after inclusion of 25 observations in each age group.

ных выборках (значения показателя до и после операции) проведен с использованием критерия Вилкоксона. Доля зон гипо- и нормовентиляции представлена в процентах относительно общего объема каждого легкого.

Этическая экспертиза

Все КТ-изображения позвоночника и легких пациентов получены после подписания родителями информированного добровольного согласия на обследование и лечение детей, а также использование полученных данных в научных целях. Содержание формы информированного согласия и процедуры его получения в участвовавших в исследовании клинических центрах существенно не различались. При работе с медицинской документацией персональные данные, за исключением информации о возрасте и поле пациента, для целей исследования не использовали. Протокол исследования в этическом комитете не рассматривали.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

В период исследования в участвующие в исследовании клинические центры были госпитализированы 5 детей с НМС IV степени с грудной или грудопоясничной дугой ≥ 50° по углу Cobb'a, а также с функциональными нару-

шениями дыхания. Всем пациентам проведена инструментальная коррекция деформации позвоночника. Во всех случаях имелись КТ-изображения, выполненные до и после операции. В Санкт-Петербургском НИИ фтизиопульмонологии выполнено 2 операции, в Госпитале Эль Абидин — 3.

Характеристики выборки исследования

Четыре пациента были с детским церебральным параличом (табл. 2, №№ 1, 2, 4, 5); один (№ 3) — с последствиями перенесенного в раннем возрасте геморрагического спинального инсульта на уровне шейного утолщения спинного мозга. Пациент № 2 после перенесенной за 4 мес до операции инфекции COVID-19 являлся кислородозависимым. Один пациент был в возрасте 2 лет, остальные — подросткового возраста. У 4 из 5 пациентов резко снижены возможности самообслуживания (функциональный класс GMFCS 4 и 5). Все пациенты имели правостороннюю сколиотическую грудную/грудопоясничную дугу с выраженной торсией — не менее III ст. по Nash – Мое.

Основные результаты исследования

Величина сколиотической деформации до операции составила (медиана) 94°, после операции — 68°. В результате инструментальной коррекции деформации позвоноч-

Таблица 2. Сроки КТ-исследования и объемы легких у детей исследуемой группы до и после хирургической коррекции деформации позвоночника***Table 2.** CT timing and lung volumes in children of the study group before and after surgical correction of spinal deformity*

Показатели	Пациенты (№)					Все (медиана)
	1	2	3	4	5	
Сроки проведения КТ, сут						
До операции	5	8	25	2	28	8
После операции	61	53	45	49	32	49
Объем правого легкого, мл ³						
До операции	755	460	271	770	293	460
После операции	706	510	381	785	301	510
Изменение	–6,5%	10,9%	40,6%	1,9%	2,7%	10,8%
Объем левого легкого, мл ³						
До операции	764	230	773	555	177	555
После операции	978	437	947	785	252	785
Изменение	28,0%	90,0%	22,5%	41,4%	42,4%	41,4%
Индекс асимметрии						
До операции	0,99	2,00	0,35	1,39	1,66	1,39
После операции	0,72	1,17	0,66	1,00	1,19	1,00

Примечание. <*> — референсные значения для детей в возрасте до 3 лет и ≥ 13 лет см. в табл. 1. КТ — компьютерная томография.

Note. <*> — see Table 1 for reference values for children under 3 years of age and ≥ 13 years of age. CT (КТ) — computer tomography.

ника величина сколиотической деформации снизилась на (медиана) 48°, или 42,5% от исходной дуги (табл. 3). Во всех случаях коррекция деформации составила не менее чем одну степень ($> 20^\circ$).

Контрольная (повторная) КТ выполнена через (медиана) 61 сут после первой КТ (*min* 51, *max* 70 сут) (см. табл. 2). У всех детей подросткового возраста как до, так и после операции объем легких был меньше минимальных значений соответствующих показателей в референсной группе (см. табл. 1, 2). У ребенка в возрасте 2 лет (№ 5) объем легких в течение всего периода исследования был в пределах референсных значений. После операции изменение объема левого легкого было почти вчетверо большим, чем правого, со статистически значимым изменением именно для первого ($p = 0,043$ и $0,225$ соответственно). Индекс асимметрии легких у 4 из 5 больных (исключение — пациент № 1) после операции приблизился к минимальным значениям референсной группы (см. табл. 1, 2).

В результате операции отмечены также и положительные изменения пневматизации легких (табл. 4). Объем зон с нормальной вентиляцией увеличился на 14–20% от исходных значений показателя, преимущественно за счет снижения объема зон с гиповентиляцией (на 12–19%) и, в меньшей степени, объема зон с ателектазами (на 0,6–2,3%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

При обследовании перед операцией у 4 из 5 детей (все подростки) с НМС, осложненным дыхательной недостаточностью, объем легких был более чем вдвое ниже

минимальных значений показателя в референсной группе (здоровые сверстники). После коррекции деформации позвоночника, при увеличении объемов обоих легких положительные изменения слева оказались выраженными в большей мере. При этом отмечено приближение к значениям референсного интервала как показателя асимметрии легких, так и объема зон нормальной пневматизации легочной ткани с обеих сторон при уменьшении объема зон гиповентиляции.

Ограничения исследования

Основное ограничение исследования — малый размер выборки, обусловленный тем, что из-за отсутствия прогресса в течении основного нейромышечного заболевания и ожидаемых высоких рисков послеоперационных осложнений такие пациенты поздно попадают в поле зрения специалистов по хирургии позвоночника. Следствием малого количества наблюдений является низкая мощность статистических критериев при небольшом размере эффекта (в нашем случае — невозможность подтвердить увеличение объема правого легкого после операции с помощью критерия Вилкоксона). Кроме того, невозможно судить о репрезентативности выборки исследования, а значит, невозможно уверенно экстраполировать результаты настоящего исследования на общую популяцию больных с тяжелым НМС.

Техника применения ограниченного количества опорных элементов на краниальном и каудальном концах дуги стандартна для коррекции сколиоза у детей в возрасте до 10 лет. Однако применение этой техники у подростков

Таблица 3. Величина деформации позвоночника, ее операционная коррекция и сроки КТ-исследования

Table 3. Spinal deformity, its surgical correction, and CT timing

Пациенты (№)	Возраст, годы	Пол	Деформация позвоночника, градусы		Величина коррекции	
			До операции	После операции	Градусы	%
1	17	муж	92	39	53	57,6
2	16	жен	116	68	48	41,3
3	14	муж	94	68	26	27,7
4	17	муж	120	69	51	42,5
5	2	жен	50	26	24	48,0

Таблица 4. Картирование зон плотности правого и левого легких у детей с НМС IV степени и функциональными нарушениями дыхания до и после хирургической коррекции деформации позвоночника

Table 4. Mapping of density zones in right and left lungs in children with NMS, grade IV, and functional respiratory disorders before and after spinal deformity surgery

Зоны пневматизации	Пациенты (№)											
	1	2	3	4	5	Медиана	1	2	3	4	5	Медиана
	Правое легкое						Левое легкое					
Нормальная вентиляция, %												
До операции	52,1	13,2	54,4	15,2	18,1	30,1	49,3	16,2	71,4	37,3	31,7	41,2
После операции	62,3	55,1	53,2	43,4	38,2	50,2	57,5	51,6	76,5	66,6	26,7	55,4
Гиповентиляция, %												
До операции	47,6	83,4	28,5	85,6	63,2	61,1	50,4	75,7	20,2	63,4	39,4	49,5
После операции	38,5	43,2	29,8	57,3	43,8	42,0	43,7	48,9	14,8	34,1	47,3	37,4
Ателектазы, %												
До операции	0	3,4	18,2	0	19,5	8,1	1,4	8,2	8,1	0	28,5	9,1
После операции	0	1,3	17,2	0	19,1	7,5	0	0	8,3	0	25,8	6,8
Эмфизема, %												
До операции	1,1	1,3	0,4	0	0,2	0,5	0	0	0,3	0	0,4	0,1
После операции	0	1,2	0,8	0	0	0,4	0	1	0,4	0	0,2	0,3

(в нашем исследовании у 4 пациентов) вместо многоуровневой инструментальной фиксации не является стандартным решением. В нашем случае применение ограниченного количества опорных элементов было обосновано крайне высоким риском периоперационных осложнений, связанных с травматичностью, длительностью и операционной кровопотерей при многоуровневой инструментальной фиксации у пациентов с моноорганной (в нашем случае — дыхательной) недостаточностью. Также следует отметить, что в нашем исследовании все операции были выполнены одним хирургом с большим опытом операций подобного рода. Это условие ограничивает генерализуемость и воспроизводимость полученных нами результатов инструментальной коррекции деформации позвоночника. Такие результаты, по нашему мнению, могут быть достигнуты только в специализированных центрах, в которых аналогичные оперативные вмешательства проводятся регулярно.

В действующих отечественных и зарубежных клинических рекомендациях и научных публикациях, посвященных лечению деформаций позвоночника, отсутствует регламентация сроков проведения пред- и послеоперационного КТ-обследования. Как правило, они определяются либо консенсусом специалистов, либо административным решением, а значит, могут быть разными в разных лечебных учреждениях. И если для ортопедических задач (определение анатомических размеров позвонков, положения конструкций) разница в сроках проведения контрольной КТ в несколько недель и даже месяцев значения не имеет, то для оценки состояния функций легких даже несколько недель могут быть значимыми. В этой связи важно отметить, что разброс в сроках проведения КТ после операции между больными заметно различался (у больного № 1 — 61 сут, № 5 — 32 сут). Проведение повторной КТ в одни и те же сроки (что не всегда осуществимо в реальной клинической практике, но является необходимым в научном исследовании) позволило бы получить более точную оценку динамики функции легких у больных № 2–5, в особенности у пациента № 5. Здесь же необходимо заметить, что период отслеживания послеоперационных исходов был ограничен 3 мес. При отслеживании исходов оперативного лечения в более поздние сроки результаты хирургической коррекции деформации позвоночника могут отличаться от полученных нами.

В завершение отметим, что нам неизвестна воспроизводимость автоматического измерения параметров состояния легких в предустановленном пакете программ обработки КТ-изображений легких. Тем не менее, этот пакет оказался единственным из доступных продуктов, непосредственно разработанных для конкретного изучения объема и пневматизации легких.

Интерпретация результатов исследования

Метод объемной реконструкции легких на основе 3-мерной КТ, представленный S. Gollogly и соавт. (2004), позволил раздельно определять объемы паренхимы левого и правого легких с учетом возраста и пола [21]. Используя подобную методику, N. Fujita и соавт. показали, что после коррекции идиопатических сколиозов у подростков общий объем легких увеличивается, причем именно за счет левого легкого, при этом в 18% случаев наблюдается снижение объемов легких, коррелирующее с протяженностью инструментальной фиксации [22].

В нашем исследовании, проведенном на принципиально другой клинической группе — пациентах детского возраста с тяжелыми нейромышечными деформациями позвоночника, осложненными дыхательными нарушениями, удалось установить, что при первично сниженных

в сравнении с возрастной нормой абсолютных объемах после коррекции деформации позвоночника происходит увеличение каждого легкого, существенно более выраженное слева. Наиболее выраженные изменения левого легкого можно объяснить «расправлением» левого гемиторакса в результате исключительно осевой дистракции на вогнутой стороне деформации — использованная ввиду тяжести пациентов методика операции не предполагала ликвидации торсионного компонента. Данные изменения характерны как для идиопатических сколиозов подростков, так и для наших пациентов с преимущественно правосторонними грудными дугами. При этом после операции с обеих сторон отмечается увеличение зон нормально вентилируемой легочной ткани при снижении зон гиповентиляции. Отсутствие изменений объемов зон с ателектазами и эмфиземой после операции может отражать их необратимость.

Наибольшее увеличение объема легкого после операции (+90%) отмечено слева у пациента № 2 (см. табл. 2), до операции являвшегося кислородозависимым и с 7-х сут после операции переведенного на дыхание без кислородной поддержки. Трудно найти объективное объяснение наибольшей степени увеличения правого легкого у пациента № 3 (последствия спинального инсульта). Именно у него исходно объем правого легкого имел наименьшее значение во всей исследуемой группе с наибольшей долей зон гиповентиляции (см. табл. 2, 4). Однако даже незначительная в сравнении с другими степень коррекции деформации (27,6%) оказалась достаточной для увеличения объема легкого на 40% с существенным улучшением структуры пневматизации.

На наш взгляд, ценность полученных нами результатов состоит в том, что в селективно отобранной группе детей с тяжелыми нейромышечными деформациями позвоночника, у которых достоверная оценка функции легких на основании стандартных тестов спирометрии и импульсной осциллометрии имеет очевидные ограничения, лучевая оценка объемно-структурных показателей легких, не требующая дополнительных исследований (КТ позвоночника и легких у таких детей являются обязательными), не только представляет объективные показатели, в определенной мере являясь альтернативой функциональным исследованиям, но и отражает их динамику после операции — что может быть использовано как способ дополнительной оценки ее эффективности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение объемов легких после коррекции НМС IV степени, осложненного дыхательной недостаточностью, у детей происходит прежде всего за счет левого легкого, но сопровождается увеличением зон нормальной вентиляции и снижением гиповентиляции с обеих сторон. Не требующая дополнительного обследования больного оценка объемов и структуры каждого легкого на основании постпроцессингового анализа их 3D-КТ-изображений позволяет сделать более объективной оценку не только состояния пациента, но и эффективности проведенного лечения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.В. Макарова — анализ литературы, анализ данных, подготовка текста статьи.

М.А.А. Альшаова — участие в хирургическом лечении части пациентов, подбор лучевых архивов.

О.С. Маслак — анализ архивов лучевых изображений.

А.Ю. Мушкин — участие в хирургическом лечении пациентов, общая концепция исследования, редактирование текста статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anna V. Makarova — literature analysis, data analysis, manuscript text preparation.

Mudhar A.A. Alshaowa — surgical management of some patients, preparation of radiographic images archives.

Olga S. Maslak — radiographic images archives analysis.

Alexandr Yu. Mushkin — surgical management of patients, general study concept, manuscript editing.

ORCID

А.В. Макарова

<https://orcid.org/0000-0003-2253-2289>

М.А.А. Alshaowa

<https://orcid.org/0009-0000-0007-1018>

О.С. Маслак

<https://orcid.org/0000-0002-9202-8064>

А.Ю. Мушкин

<https://orcid.org/0000-0002-1342-3278>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Нервно-мышечный сколиоз: клинические рекомендации.* — Минздрав России; 2021. — 33 с. [*Nervno-myshechnyi skolioz: Clinical guidelines.* Ministry of Health of Russian Federation; 2021. 33 p. (In Russ).] Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_411259/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb. Ссылка активна на 11.06.2024.
2. Persson-Bunke M, Hagglund G, Lauge-Pedersen H, et al. Scoliosis in a total population of children with cerebral palsy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012;37(12):E708–E713. doi: <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e318246a962>
3. Farrell J, Garrido E. Effect of idiopathic thoracic scoliosis on the tracheobronchial tree. *BMJ Open Respir Res*. 2018;5(1):e000264. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2017-000264>
4. Farber HJ, Phillips WA, Kocab KL, et al. Impact of scoliosis surgery on pulmonary function in patients with muscular dystrophies and spinal muscular atrophy. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(4):1037–1042. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.24664>
5. Chua K, Tan CY, Chen Z, et al. Long-term Follow-up of Pulmonary Function and Scoliosis in Patients With Duchenne's Muscular Dystrophy and Spinal Muscular Atrophy. *J Pediatr Orthop*. 2016;36(1):63–69. doi: <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000000396>
6. Issac E, Menon G, Vasu BK, et al. Predictors of Postoperative Ventilation in Scoliosis Surgery: A Retrospective Analysis. *Anesth Essays Res*. 2018;12(2):407–411. doi: https://doi.org/10.4103/aer.AER_18_18
7. Kim HS, Kwon JW, Park KB. Clinical Issues in Indication, Correction, and Outcomes of the Surgery for Neuromuscular Scoliosis: Narrative Review in Pedicle Screw Era. *Neurospine*. 2022;19(1):177–187. doi: <https://doi.org/10.14245/ns.2143246.623>
8. Murphy RF, Mooney JF 3rd. Current concepts in neuromuscular scoliosis. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2019;12(2):220–227. doi: <https://doi.org/10.1007/s12178-019-09552-8>
9. Wazeka AN, DiMaio MF, Boachie-Adjei O. Outcome of pediatric patients with severe restrictive lung disease following reconstructive spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29(5):528–534; discussion 535. doi: <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000103344.25246.64>
10. Gauld LM, Keeling LA, Shackleton CE, Sly PD. Forced oscillation technique in spinal muscular atrophy. *Chest*. 2014;146(3):795–803. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.14-0166>
11. Hull J, Aniapravan R, Chan E, et al. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax*. 2012;67(Suppl 1):i1–i40. doi: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-201964>
12. Kaminsky DA, Simpson SJ, Berger KI, et al. Clinical significance and applications of oscillometry. *Eur Respir Rev*. 2022;31(163):210208. doi: <https://doi.org/10.1183/16000617.0208-2021>
13. Adam CJ, Cargill SC, Askin GN. Computed tomographic-based volumetric reconstruction of the pulmonary system in scoliosis: trends in lung volume and lung volume asymmetry with spinal curve severity. *J Pediatr Orthop*. 2007;27(6):677–681. doi: <https://doi.org/10.1097/BPO.0b013e3182425ee>
14. Wen Y, Kai S, Yong-Gang Z, et al. Relationship between Lung Volume and Pulmonary Function in Patients With Adolescent Idiopathic Scoliosis. Computed Tomographic-based 3-Dimensional Volumetric Reconstruction of Lung Parenchyma. *Clin Spine Surg*. 2016;29(8):E396–E400. doi: <https://doi.org/10.1097/BSD.0000000000000161>
15. Lenke LG, Bridwell KH, Blanke K, Baldus C. Prospective analysis of nutritional status normalization after spinal reconstructive surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1995;20(12):1359–1367.
16. Practice guidelines for preoperative fasting. Committee on Standards and Practice Parameters (CSPP); 2020. In: *American Society of Anesthesiologists*: Official website. Available online: <https://www.asahq.org/standards-and-practice-parameters/basic-standards-for-preanesthesia-care>. Accessed on June 14, 2024.
17. Campbell RM Jr, Smith MD. Thoracic insufficiency syndrome and exotic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89(Suppl 1):108–122. doi: <https://doi.org/10.2106/JBJS.F.00270>
18. Михайловский М.В., Суздалов В.А. Хирургическое лечение пациентов со сколиозами 1-й декады жизни: обзор литературы // *Хирургия позвоночника.* — 2016. — Т. 13. — № 2. — С. 36–44. — doi: <https://doi.org/10.14531/ss2016.2.36-44> [Mikhailovsky MV, Suzdalov VA. Surgical treatment of patients with scoliosis in the 1st decade of life: a literature review. *Russian Journal of Spine Surgery = Khirurgiya Pozvonochnika*. 2016;13(2):36–44. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14531/ss2016.2.36-44>]
19. Рябых С.О., Ульрих Э.В., Мушкин А.Ю., Губин А.В. Лечение врожденных деформаций позвоночника у детей: вчера, сегодня, завтра // *Хирургия позвоночника.* — 2020. — Т. 17. — № 1. — С. 15–24. — doi: <https://doi.org/10.14531/ss2020.1.15-24> [Ryabykh SO, Ulrikh EV, Mushkin AY, Gubin AV. Treatment of congenital spinal deformities in children: yesterday, today, tomorrow. *Russian Journal of Spine Surgery = Khirurgiya Pozvonochnika*. 2020;17(1):15–24. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14531/ss2020.1.15-24>]
20. Макарова А.В., Маслак О.С., Гарапач И.А., Мушкин А.Ю. Количественные объемно-плотностные КТ-характеристики легких у детей: что считать нормой? // *Медицинский альянс.* — 2023. — Т. 11. — № 3. — С. 13–15. — doi: <https://doi.org/10.36422/23076348-2023-11-3-13-20> [Makarova AV, Maslak OS, Garpach IA, Mushkin AY. Quantitative volumetric and density CT-characteristics of lungs in children: what is to be the norm (preliminary results of a pilot study). *Medical Alliance*. 2023;11(3):13–15. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.36422/23076348-2023-11-3-13-20>]
21. Gollogly S, Smith JT, White SK, et al. The volume of lung parenchyma as a function of age: a review of 1050 normal CT scans of the chest with three-dimensional volumetric reconstruction of the pulmonary system. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29(18):2061–2066. doi: <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000140779.22741.33>
22. Fujita N, Yagi M, Michikawa T, et al. Impact of fusion for adolescent idiopathic scoliosis on lung volume measured with computed tomography. *Eur Spine J*. 2019;28(9):2034–2041. doi: <https://doi.org/10.1007/s00586-019-06025-x>

Э.Т. Амбарчян¹, А.Д. Кузьминова¹, Т.К. Эльдарова², В.В. Иванчиков¹, Н.В. Журкова¹,
Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}

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

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

Фолликулярный ихтиоз с атрихией и фотофобией (IFAP-синдром), тип 2: клинический случай

Контактная информация:

Амбарчян Эдуард Тигранович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 117593, Москва, Литовский бульвар, д. 1а, e-mail: edo_amb@mail.ru

Статья поступила: 07.04.2024, принята к печати: 16.06.2024

Обоснование. Фолликулярный ихтиоз с атрихией и фотофобией (ichthyosis follicularis, atrichia, and photophobia (IFAP) syndrome), тип 2 — редкое наследственное заболевание из группы синдромальных форм ихтиозов. Клинически характеризуется триадой: невоспалительный фолликулярный ихтиоз, тотальная или субтотальная алопеция при рождении или вскоре после него и фотофобия разной степени тяжести. Этиотропная терапия IFAP-синдрома не разработана, а симптоматическое лечение (смягчающие средства, кератолитики, ретиноиды) направлено на стабилизацию состояния и поддержание оптимального качества жизни пациентов. По данным на 2023 г., по всему миру описано около 60 случаев IFAP-синдрома, но ни одного в России. **Описание клинического случая.** У девочки, возраст 2 года 3 мес, отмечены признаки ксеродермии, фолликулярного гиперкератоза, а также фотофобия со слезотечением и алопеция. Диагноз «фолликулярный ихтиоз с атрихией и фотофобией (IFAP-синдром), тип 2, тип наследования — аутосомно-доминантный» выставлен на основании анамнестических данных, клинических проявлений и результатов секвенирования полного экзона с последующей валидацией выявленного нуклеотидного варианта chr17:17720597G>A, c.1669C>T (p.Arg557Cys NM_001005291.2) в экзоне 9 гена SREBF1 методом прямого автоматического секвенирования у пациентки и обоих родителей (у последних не выявлен). **Заключение.** Для установления IFAP-синдрома необходимо молекулярно-генетическое исследование, так как клинические проявления болезни схожи с таковыми при других дерматозах. Вместе с тем врачам необходимо сохранять настороженность при выявлении случаев фолликулярного ихтиоза в сочетании с алопецией и фотофобией при или вскоре после рождения для своевременной диагностики IFAP-синдрома и, таким образом, предотвращения задержек в назначении терапии.

Ключевые слова: IFAP, врожденный ихтиоз, дети, фолликулярный ихтиоз, атрихия, фотофобия, клинический случай

Для цитирования: Амбарчян Э.Т., Кузьминова А.Д., Эльдарова Т.К., Иванчиков В.В., Журкова Н.В., Вашакмадзе Н.Д. Фолликулярный ихтиоз с атрихией и фотофобией (IFAP-синдром), тип 2: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(3):181–187. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i3.2759>

ОБОСНОВАНИЕ

Ихтиоз — это клинически гетерогенная группа генодерматозов, характеризующаяся генерализованным нарушением процесса кератинизации. Развитие заболеваний этой группы связывают с патологическими изменениями в 67 генах [1], в результате которых возникают нарушения дифференцировки эпителия и его барьерной функции, происходит увеличение трансэпидермальной потери воды [2]. Согласно классификации, принятой в 2009 г. на 1-й Консенсусной конференции (Сорез, Франция), выделяют синдромальные и несиндромальные формы ихтиоза. Синдромальный ихтиоз является одним из проявлений моногенного мультисистемного нарушения, тогда как несиндромальные формы болезни ограничены кожным процессом. Кроме того, по типу наследования выделяют Х-сцепленный доминантный, Х-сцепленный рецессивный, аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный ихтиоз [3]. Все формы ихтиоза характеризуются обширным шелушением, гиперкератозом и эритемой с возможным развитием эритродермии. В зависимости от основного генотипа

тяжесть заболевания варьирует от легкой до тяжелой, в последнем случае заметно снижая качество жизни пациентов [3]. Лечение ихтиоза сосредоточено на облегчении симптомов болезни и включает в себя применение смягчающих средств, кератолитиков и системных ретиноидов. Однако эффективность такого лечения умеренная, в связи с чем сохраняется актуальность разработки новых вариантов терапии болезни [4].

Одной из наиболее редких клинических форм синдромального ихтиоза является фолликулярный ихтиоз с атрихией и фотофобией (англ. ichthyosis follicularis, atrichia, and photophobia syndrome; IFAP-syndrome). IFAP-синдром характеризуется клинической триадой: невоспалительный фолликулярный ихтиоз, тотальная или субтотальная алопеция при рождении или вскоре после него и фотофобия разной степени тяжести. Впервые связь между фолликулярным ихтиозом, алопецией и фотофобией была описана И.М. Маклаудом в 1909 г. [5]. Различают синдром IFAP, тип 1 с синдромом BRESHECK (brain anomalies, retardation, ectodermal dysplasia, skeletal malformations, Hirschsprung disease,

ear/eye anomalies, cleft palate/cryptorchidism, and kidney dysplasia/hypoplasia) или без него и синдром IFAP, тип 2. Первый тип синдрома развивается в результате патологических изменений гена *MBTPS2* (ген фактора транскрипции, связанного с мембраной), локализованного на коротком плече хромосомы X (*Xp22*). Второй тип синдрома отличается аутосомно-доминантным типом наследования, развивается в результате изменений гена *SREBF1* (англ. sterol regulatory element-binding transcription factor 1) [6]. Ген картирован на коротком плече 17-й хромосомы (*17p11*) и играет важную роль в дифференцировке эпидермального барьера кожи, а также в поддержании нормальной структуры клеточных мембран всех клеток организма [6].

В 2020 г. было опубликовано исследование, включившее две китайские семьи, где в одной семье были поражены бабушка, брат мамы, мама и дочь, а в другой — мама и дочь, а также 9 изолированных случаев IFAP-синдрома у пациентов различных национальностей, вызванного патологическими изменениями гена *SREBF1* в гетерозиготном состоянии. Анализ выявленных вариантов гена *in vitro* показал, что происходит нарушение транслокации транскрипционно активной формы *SREBP1*. Кроме того, при секвенировании матричной РНК из клеток кожи головы у пациентов с синдромом IFAP были выявлены значительное снижение количества транскриптов рецептора липопротеинов низкой плотности и генов кератина, увеличение скорости апоптоза кератиноцитов *in situ*, что может приводить к гиперкератозу и гипотрихозу [7]. Изменения в гене *SREBF1* приводят также к развитию наследственной мукоэпителиальной дисплазии [8], одним из проявлений которой могут быть фотофобия и алопеция. Вместе с этим может развиваться тяжелое поражение слизистой оболочки рта, носа, конъюнктивы, влагалища, шейки матки, промежности, уретры и мочевого пузыря [8]. По данным на 2023 г., по всему миру описано около 60 случаев IFAP-синдрома [9], но ни одного в России.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Девочка, возраст 2 года 3 мес, госпитализирована в отделение дерматологии Научно-исследовательского института (НИИ) педиатрии и охраны здоровья детей Российского научного центра хирургии (РНЦХ) им акад. Б.В. Петровского (Москва) в связи с жалобами на выпадение волос, повышенную светочувствительность, выпадения в перианальной области, явления ксероза, сопровождающиеся субъективным интенсивным зудом.

Анамнез заболевания

Ребенок от 2-й беременности (1-я беременность завершилась рождением здорового мальчика), протекавшей на фоне гестационного диабета, анемии, масса тела при рождении — 2640 г, длина — 49 см. Оценка по шкале APGAR — 8/9 баллов. На 7-е сут — дакриоцистит, терапия без эффекта. Раннее моторное и психоречевое развитие — по возрасту.

В возрасте 4 мес у ребенка были отмечены частые эпизоды диареи, в связи с чем неоднократно консультирован врачом-гастроэнтерологом. В связи с сохранением симптомов был госпитализирован с диагнозом: «Задержка физического развития, транзиторная лактазная недостаточность. Дистрофия роговицы обоих глаз. Кишечная инфекция. Гастроэнтерит, средней степени тяжести. Токсикоз с эксикозом 1-й степени».

По направлению педиатра и офтальмолога обследован генетиком по месту жительства. Рекомендованы исследование концентрации галактозы в сыворотке крови (зафиксирован уровень 0,76 мг/дл; норма — до 8,1 мг/дл), тандемная масс-спектрометрия аминокислот и ацилкарнитинов органических кислот (признаки аминокислотопатии, органической ацидурии и нарушений митохондриального бета-окисления жирных кислот не выявлены) и энзимодиагностика (исключены болезнь Краббе, болезнь Помпе, болезнь Фабри, болезнь Гоше, болезнь Ниманна – Пика (тип А/Б), мукополисахаридоз (тип I), мукополисахаридоз

Eduard T. Ambarchyan¹, Anastasiya D. Kuzminova¹, Totuy K. Eldarova², Vladislav V. Ivanchikov¹, Nataliya V. Zhurkova¹, Nato D. Vashakmadze^{1, 2}

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

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

Ichthyosis Follicularis, Atrichia, and Photophobia (IFAP) Syndrome, Type 2: Clinical Case

Background. Ichthyosis follicularis with atrichia and photophobia (IFAP syndrome), type 2 is a rare hereditary disease from the group of syndromic forms of ichthyosis. It is clinically characterized by triad of non-inflammatory follicular ichthyosis, total or subtotal alopecia at birth or shortly after, and photophobia of different severity. There is no etiologic therapy for IFAP syndrome, while symptomatic treatment (emollients, keratolytics, retinoids) is aimed on stabilizing the patient's condition and maintaining the optimal quality of life. About 60 cases of IFAP syndrome have been described worldwide by 2023, and none in Russia. **Clinical case description.** The girl, 2 years 3 months old, had signs of xeroderma, follicular hyperkeratosis, photophobia with lacrimation, and alopecia. The diagnosis of "ichthyosis follicularis with atrichia and photophobia (IFAP syndrome), type 2, autosomal dominant" was established according to anamnesis, clinical signs, and results of whole-exome sequencing, followed by validation of the identified nucleotide variant chr17:17720597G>A, p.1669C>T (p.Arg557Cys NM_001005291.2) in exon 9 of the *SREBF1* gene via direct automatic sequencing in the patient and both parents (not revealed in her parents). **Conclusion.** Molecular genetic testing is crucial to establish IFAP syndrome as clinical signs of the disease are similar to other dermatoses. However, physicians need to have clinical suspicion when identifying cases of follicular ichthyosis in combination with alopecia and photophobia at or shortly after birth to timely diagnose IFAP syndrome and thus prevent any treatment delays.

Keywords: IFAP, congenital ichthyosis, children, ichthyosis follicularis, atrichia, photophobia, clinical case

For citation: Ambarchyan Eduard T., Kuzminova Anastasiya D., Eldarova Totuy K., Ivanchikov Vladislav V., Zhurkova Nataliya V., Vashakmadze Nato D. Ichthyosis Follicularis, Atrichia, and Photophobia (IFAP) Syndrome, Type 2: Clinical Case. *Voprosy sovremennoy pediatrii* — Current Pediatrics. 2024;23(3):181–187. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i3.2759>

(тип IIIB), мукополисахаридоз (тип IVB), мукополисахаридоз (тип VI), GM1-ганглиозидоз, мукополисахаридоз (тип VII), мукополисахаридоз (тип II), нейрональный цероидный липофусциноз (тип II)).

Впервые признаки светобоязни и слезотечения, а также изменения кожного покрова в виде сухости и покраснения щек отмечены на первом месяце жизни. В возрасте 1 года появились высыпания на коже в перианальной области. В связи с появлением новых клинических признаков консультирована дерматологом, педиатром и генетиком. Предварительно установлен диагноз «KID-синдром». Топическая терапия кремом бетаметазон 0,05% к положительным изменениям не привела. Более того, кожный патологический процесс прогрессировал. По рекомендации генетика было проведено секвенирование клинического генома вариантов: релевантных вариантов не обнаружено; вариантов, имеющих один или несколько признаков патогенности, не обнаружено; вариантов с неизвестным клиническим значением не обнаружено. Носительство вариантов в генах рецессивных заболеваний: в гене *TEX15* (testis expressed protein 15) выявлен нуклеотидный вариант *c.6848_6849delGA (p.Arg2283fs)* в гетерозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания. Ген *TEX15* принадлежит к семейству генов *Testis Expressed (TEX)*, экспрессируемых преимущественно в зародышевых клетках, и кодирует мейотический белок. Патологические изменения этого гена ассоциированы с недостаточностью сперматогенеза [10]. Для рецессивного заболевания вариант не может рассматриваться в качестве причины без наличия другого варианта. В гене *GJB2* (gap junction protein, beta-2) выявлена делеция *c.35delG (p.12Fs)* в гетерозиготном состоянии, которая также приводит к сдвигу рамки считывания. Изменения в этом гене ассоциированы с развитием тугоухости с аутосомно-рецессивным типом наследования, тип 1А, тугоухости с аутосомно-доминантным типом наследования, тип 3А, синдрома Барта – Памфри, тип наследования — аутосомно-доминантный, синдрома кератита-ихтиоза-глухоты, тип наследования — аутосомно-доминантный, пальмоплантарной кератодермии с глухотой, тип наследования — аутосомно-доминантный, синдрома Фовинкеля, тип наследования — аутосомно-доминантный [11]. Проведена валидация выявленной делеции секвенированием по Сенгеру у ребенка и обоих родителей. Делеция *c.35delG (p.12Fs)* в гене *GJB2* выявлена у девочки и ее отца. Для исключения сурдологической патологии ребенок консультирован сурдологом с последующим проведением исследования слуха методом коротколатентных слуховых вызванных потенциалов — патологии не выявлено.

В возрасте 1 года 8 мес ребенок консультирован врачом-генетиком в НКЦ №2 РНЦХ им акад. Б.В. Петровского (Москва). Проведено повторное биоинформатическое исследование результатов секвенирования полного генома — выявлен нуклеотидный вариант *chr17:17720597G>A, c.1669C>T (p.Arg557Cys NM_001005291.2)* в экзоне 9 гена *SREBF1* в гетерозиготном состоянии. Проведена валидация выявленного варианта методом прямого автоматического секвенирования; указанный нуклеотидный вариант выявлен у пробанда и не выявлен у обоих родителей пациентки. На основании данных клинической картины и молекулярно-генетического обследования был установлен диагноз: «Фолликулярный ихтиоз с атрихией и фотофобией (IFAP-синдром), тип 2, тип наследования — аутосомно-доминантный».

В возрасте 2 лет 3 мес пациентка проходила стационарное обследование и лечение в НИИЦ глазных болезней им. Гельмгольца (Москва) с диагнозом: «Болезнь роговицы неуточненная (частичное васкуляризированное помутнение роговицы). ОУ хронический кератоконъюнктивит токсико-аллергической этиологии, лимбально-клеточная недостаточность».

Физикальная диагностика

При поступлении в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей РНЦХ им акад. Б.В. Петровского в возрасте 2 лет 3 мес обращают на себя внимание высокий выступающий лоб, глубоко посаженные глаза, монголоидный разрез глаз, эпикант, диспластичные ушные раковины, относительная макростомия, диастема (рис. 1).

Status localis. На коже волосистой части головы диффузное поредение волос с редкими темными волосами (местами волосы отсутствовали), признаки прогрессии (тракционная проба положительная), брови и ресницы не изменены. На коже туловища и конечностей множественные фолликулярные плотные папулы 3–4 мм в диаметре, покрытые роговыми чешуйками и местами корочками светло-коричневого и коричневого цвета. На коже спины обнаружены экскориации линейного характера, покрытые геморрагическими корками. В области дистальной фаланги первого пальца на левой кисти наблюдались дистрофическое изменение ногтевой пластины, частичный онихолизис (на месте предшествующей травмы) (рис. 2). В периаанальной области выявлены две эритематозные бляшки от 3 до 6 см в диаметре, с четкими границами, розового цвета, со скудным шелушением преимущественно у периферического края (рис. 3). Субъективно пациентку беспокоил интенсивный зуд в области высыпаний, преимущественно в периаанальной области. Слизистые оболочки интактны.

Лимфоузлы не увеличены. *Опорно-двигательный аппарат:* нарушение осанки, тонус мышц умеренно снижен. *Органы дыхания:* частота дыхательных движений — 28/мин. Носовое дыхание умеренно затруднено, отмечается скудное прозрачное слизистое отделяемое. В легких дыхание пуэрильное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Форма грудной клетки — цилиндрическая. *Сердечно-сосудистая система:* частота сердечных сокращений — 110 уд./мин, пульс ритмичный, мягкий, границы сердца не изменены, тоны сердца ясные. *Органы пищеварения:* язык подсушен, живот правильной конфигурации, активно участвует в акте дыхания, мягкий, безболезненный, печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул регулярный, без патологических примесей, эпизоды неустойчивого стула. *Мочеполовая система:* мочеиспускание свободное, безболезненное. *Нервно-психическое развитие:* контактна, ориентирована правильно, в сознании. Обращенную речь понимает, играет, игрушками интересуется.

Предварительный диагноз

На основании клинической картины, анамнеза заболевания и результатов молекулярно-генетического исследования установлен диагноз: «Фолликулярный ихтиоз с атрихией и фотофобией (IFAP-синдром), тип 2, тип наследования — аутосомно-доминантный».

Динамика и исходы

В отделении дерматологии на 2-е сут госпитализации было проведено лабораторное и инструментальное

Рис. 1. Девочка, возраст 2 года 3 мес, с проявлениями фолликулярного ихтиоза, атрихии и фотофобии*
Fig. 1. The girl, 2 years 3 months old, with manifestations of ichthyosis follicularis, atrichia and photophobia*



Примечание. <*> — проявления фотофобии на фотографиях скрыты в связи с согласием родителей на их публикацию только при сокрытии области глаз.

Источник: Амбарчян Э.Т., 2023.

Note. <*> — manifestations of photophobia are hidden on the photographs due to the parents' consent on publication of any images only with the eyes covered.

Source: Ambarchyan E.T., 2023.

обследование пациентки. В клиническом анализе мочи и биохимическом анализе крови клинически значимых отклонений не обнаружено. В общем анализе крови отмечено незначительное повышение количества тромбоцитов ($412 \times 10^9/\text{л}$, норма 189–394), относительного количества моноцитов (13,3%, норма 3,0–9,0), остальные показатели — без клинически значимых отклонений.

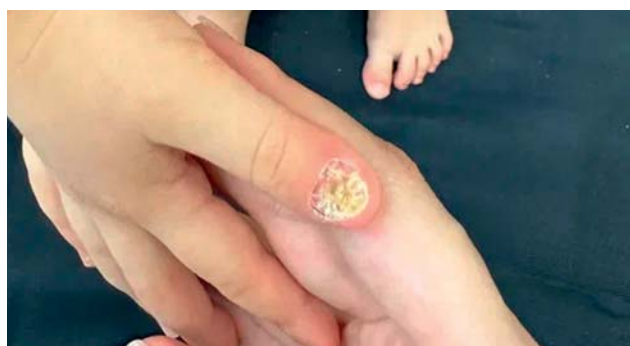
При ультразвуковом исследовании эхо-признаков структурных изменений органов брюшной полости

и забрюшинного пространства не выявлено, без признаков нарушения ренальной гемодинамики на момент исследования.

Пациентка консультирована диетологом, выявлен дефицит массы тела легкой степени, рекомендовано введение в рацион кисломолочных продуктов. Расширение рациона питания рекомендовано проводить с последующей оценкой кожного процесса и коррекцией при возобновлении высыпаний, а также с учетом возможного развития гастроинтестинальных симптомов.

Рис. 2. Девочка, возраст 2 года 3 мес. Дистрофия ногтя с частичным онихолизисом большого пальца левой кисти (на месте предшествующей травмы)

Fig. 2. The girl, 2 years 3 months old. Nail dystrophy with partial onycholysis of the left thumb (after previous injury)



Источник: Амбарчян Э.Т., 2023.

Source: Ambarchyan E.T., 2023.

Рис. 3. Девочка, возраст 2 года 3 мес. Эритематозные бляшки в перианальной области

Fig. 3. The girl, 2 years 3 months old. Perianal erythematous plaques



Источник: Амбарчян Э.Т., 2023.

Source: Ambarchyan E.T., 2023.

На основании результатов дополнительного обследования был подтвержден диагноз «Фолликулярный ихтиоз с атрихией и фотофобией, тип 2 (IFAP-syndrome 2), тип наследования — аутосомно-доминантный».

В качестве наружной терапии использовали топические глюкокортикостероиды — комбинированный препарат (неомицин + натамицин + гидрокортизон) в форме мази на высыпания в перианальной области, топические ретиноиды на очаги на туловище и конечностях, кератолитические средства с содержанием 10% мочевины на туловище и конечности. Системно ребенок получал лечение антигистаминным препаратом — цетиризин в форме раствора в дозе 10 капель в сутки.

Выписана через 10 сут с умеренной положительной динамикой кожного патологического процесса, регрессом высыпаний в перианальной области, уменьшением эритематозного компонента сыпи, менее выраженными признаками ксеродермии и субъективным снижением интенсивности зуда.

Прогноз

Прогноз заболевания — благоприятный.

Временная шкала

Хронология развития заболевания, его ключевые события и прогноз для пациентки представлены на рис. 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей работе описывается клинический случай пациентки с выявленным нуклеотидным вариантом *chr17:17720597G>A, c.1669C>T (p.Arg557Cys NM_001005291.2)* в экзоне 9 гена *SREBF1* в гетерозиготном состоянии. Ранее этот вариант был описан в гетерозиготном состоянии у пациентов с фолликулярным ихтиозом с синдромом атрихии, фотофобии, тип 2 и наследственной мукоэпителиальной дисплазией [12].

Основными проявлениями IFAP-синдрома являются признаки дерматоза (фолликулярный, реже — ламеллярный ихтиоз с псориазиформными бляшками или без них и врожденная алопеция, в некоторых случаях с редкими и тонкими волосами) в сочетании с фотофобией разной степени тяжести [13]. Аналогичные клинические особенности наблюдались у нашей пациентки. Фолликулярный ихтиоз характеризуется распространенными невоспа-

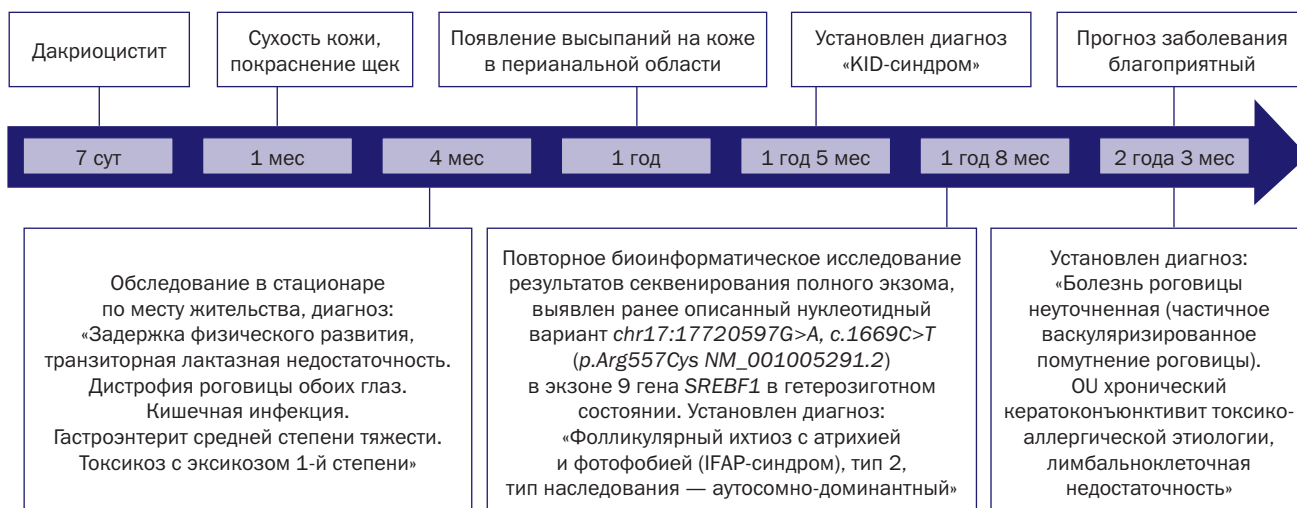
лительными шиповидными фолликулярными папулами. Фолликулярные или дискератотические папулы чаще расположены симметрично и более всего выражены на разгибательных поверхностях конечностей и волосистой части головы [14]. Поражение кожи головы практически всегда характеризуется нерубцующейся алопецией [14]. У некоторых больных описаны ангулярный хейлит, воспаление околоногтевого ложа, дистрофия ногтей, гипогидроз и экзематозные высыпания [14].

Офтальмологические находки при IFAP описаны в единичных случаях [15–17]. При этом фотофобия может быть обнаружена уже при рождении, но чаще — позднее [14]. По некоторым данным, фотофобия вызвана конъюнктивализацией (замещение нормального эпителия роговицы эпителием конъюнктивы) и истончением стромы роговицы [18]. Точные механизмы развития светобоязни при IFAP-синдроме еще не установлены, однако наиболее вероятной причиной может быть дисфункция лимбальных стволовых клеток [18].

Следует отметить, что клинические проявления синдрома IFAP отмечаются и при других заболеваниях, протекающих с фолликулярным гиперкератозом, алопецией или гипотрихозом. В их числе фолликулярный декальвирующий шиповидный кератоз (англ. keratosis follicularis spinulosa decalvans; KFSD), синдром кератита-ихтиоза-глухоты (англ. keratitis-ichthyosis-deafness syndrome; KID), наследственная мукоэпителиальная дисплазия (англ. hereditary mucopolysaccharidosis; HMD). Последняя исключается при отсутствии патологии слизистой оболочки ротовой полости, рецидивирующих слизисто-кожных инфекций в анамнезе и катаракты [13]. Отличить IFAP-синдром от KID-синдрома можно по отсутствию врожденной потери слуха и выраженного гиперкератоза. Кроме того, при KID-синдроме тип наследования является аутосомно-доминантным [19]. Фолликулярный декальвирующий шиповидный кератоз имеет сходие с IFAP-синдромом клинические проявления. Однако при KFSD алопеция не является врожденной, проявляется в первые несколько лет жизни и возникает в результате очагового и прогрессивно распространяющегося воспалительного процесса в анормальных фолликулах с последующей атрофией кожи и рубцеванием [14]. Эти особенности не описаны при IFAP-синдроме и не наблюдались у описанного нами ребенка.

Рис. 4. Девочка, возраст 2 года 3 мес: хронология развития заболевания, ключевые события и прогноз

Fig. 4. The girl, 2 years 3 months old: disease development, key events, and prognosis



Этиотропная терапия IFAP-синдрома не разработана. Наблюдается умеренная положительная динамика течения кожного патологического процесса на фоне терапии ацитретином в дозе от 0,3 до 1 мг/кг/сут, однако у некоторых пациентов не было отмечено никаких положительных изменений алопеции и фотофобии [20]. Указанный препарат в период наблюдения описанного нами ребенка в России был недоступен (препарат «Неотигазон» не поставляется в настоящее время). Основными целями симптоматической терапии является коррекция дисфункции эпидермального барьера [4]. С учетом сухости кожи необходимо постоянное ее увлажнение, а при наличии признаков гиперкератоза обоснованно использование кератолитических смягчающих средств с содержанием мочевины или салициловой кислоты [4]. Фотофобия может исчезать спонтанно [17], при этом увлажнение глаз является неотъемлемой частью лечения каждого пациента [19]. Существует потребность в более совершенной терапии, которая улучшит состояние придатков кожи и органа зрения у пациентов с данным диагнозом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фолликулярный ихтиоз с атрихией и фотофобией является редким вариантом синдромальных ихтиозов. Необходимость описания случая IFAP-синдрома, тип 2 продиктована важностью информирования российских врачей о данном наследственном заболевании, которое описано нами впервые в России. Своевременная диагностика IFAP-синдрома необходима для раннего назначения эффективной симптоматической терапии, а также для проведения медико-генетического консультирования пациентов и их семьи с целью планирования последующих деторождений.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов обследования, лечения и медицинских фотографий ребенка, а также на публикацию его изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания согласия 18.03.2024).

INFORMED CONSENT

Patient's parents have signed written informed voluntary consent on publication of diagnosis and treatment results, medical photographs of the child in medical journal, electronic version included (signed on 18.03.2024).

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Выражаем признательность законным представителям пациента за разрешение публикации клинического случая.

ACKNOWLEDGEMENTS

We express our gratitude to the patient's legal representatives for allowing us to publish this clinical case.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not declared.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Э.Т. Амбарчян — получение исследовательских грантов от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt.

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

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

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Eduard T. Ambarchyan — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, scientific consultant of Johnson & Johnson.

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

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

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ВКЛАД АВТОРОВ

Э.Т. Амбарчян — участие в редактировании рукописи и утверждении окончательного варианта для публикации.

А.Д. Кузьминова — сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, написание текста рукописи.

Т.К. Эльдарова — обзор научных публикаций по теме статьи, анализ и обработка данных.

В.В. Иванчиков — обзор научных публикаций по теме статьи, анализ и обработка данных.

Н.В. Журкова — участие в редактировании рукописи.

Н.Д. Вашакмадзе — участие в редактировании рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Eduard T. Ambarchyan — manuscript editing, approval of the manuscript final version.

Anastasiya D. Kuzminova — data collection, review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis, manuscript writing.

Totuy K. Eldarova — review of scientific publications on the manuscript topic, data collection and analysis.

Vladislav V. Ivanchikov — review of scientific publications on the manuscript topic, data collection and analysis.

Nataliya V. Zhurkova — manuscript editing.

Nato D. Vashakmadze — manuscript editing.

ORCID

Э.Т. Амбарчян

<https://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

А.Д. Кузьминова

<https://orcid.org/0000-0003-3003-9398>

Т.К. Эльдарова

<https://orcid.org/0009-0004-7103-4176>

В.В. Иванчиков

<https://orcid.org/0000-0002-6760-3119>

Н.В. Журкова

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

Н.Д. Вашакмадзе

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Saat H, Sahin I, Duzkale N, et al. Genetic etiology of ichthyosis in Turkish patients: Next-generation sequencing identified seven novel mutations. *MedeniMedJ*. 2022;37(2):126–130. doi: <https://doi.org/10.4274/mmj.galenos.2022.39924>
2. Ихтиоз у детей: клинические рекомендации. — Союз педиатров России; 2016. — С. 6. [*Ikhtioz u detei: clinical guidelines*. Union of Pediatricians of Russia; 2016. p. 6. (In Russ).]
3. Oji V, Tadini G, Akiyama M, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: Results of the first Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(4):607–641. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.11.020>
4. Mazereeuw-Hautier J, Vahlquist A, Traupe H, et al. Management of Congenital ichthyoses: European guidelines of care, part one. *Br J Dermatol*. 2018;180(2):272–281. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.17203>
5. McLeod JM. Three cases of 'ichthyosis follicularis' associated with baldness. *Br J Dermatol*. 1909;21:165–189.
6. Wang H, Humbatova A, Liu Y, et al. Mutations in SREBF1, Encoding Sterol Regulatory Element Binding Transcription Factor 1, Cause Autosomal-Dominant IFAP Syndrome. *Am J Hum Genet*. 2020;107(1):34–45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.05.006>
7. Morice-Picard F, Michaud V, Lasseaux E, et al. Hereditary Mucoepithelial Dysplasia Results from Heterozygous Variants at p.Arg557 Mutational Hotspot in SREBF1, Encoding a Transcription Factor Involved in Cholesterol Homeostasis. *J Invest Dermatol*. 2020;140(6):1289–1292.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.10.014>
8. Chacon-Camacho OF, Arce-Gonzalez R, Ordaz-Robles T, et al. Exome sequencing identifies a SREBF1 recurrent ARG557CYS mutation as the cause of hereditary mucoepithelial dysplasia in a family with high clinical variability. *Am J Med Genet A*. 2020;182(11):2773–2777. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61849>
9. Migliavacca MP, Fock RA, Almeida N, et al. A Brazilian case of IFAP syndrome with severe congenital ichthyosis and limb malformations caused by a rare variant in MBTPS2. *Rev Paul Pediatr*. 2023;41:e2022057. doi: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2023/41/2022057>
10. Okutman O, Muller J, Baert Y, et al. Exome sequencing reveals a nonsense mutation in TEX15 causing spermatogenic failure in a Turkish family. *Hum Mol Genet*. 2015;24(19):5581–5588. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv290>
11. Mao L, Wang Y, An L, et al. Molecular Mechanisms and Clinical Phenotypes of GJB2 Missense Variants. *Biology (Basel)*. 2023;12(4):505. doi: <https://doi.org/10.3390/biology12040505>
12. Irurzun I, Natale MI, Agostinelli ML, et al. Ichthyosis follicularis, atrichia and photophobia (IFAP) and hereditary mucoepithelial dysplasia: Two syndromes that share a common clinical spectrum. *Pediatr Dermatol*. 2021;38(3):568–574. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.14560>
13. Nagakeerthana S, Rangaraj M, Karthikeyan K. Ichthyosis Follicularis, Alopecia, and Photophobia Syndrome. *Int J Trichology*. 2017;9(2):67–69. doi: https://doi.org/10.4103/ijt.ijt_69_16
14. Mégarbané H, Mégarbané A. Ichthyosis follicularis, alopecia, and photophobia (IFAP) syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:29. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-29>
15. Traboulsi E, Waked N, Mégarbané H, Mégarbané A. Ocular findings in ichthyosis follicularis-alopia-photophobia (IFAP) syndrome. *Ophthalmic Genet*. 2004;25(2):153–156. doi: <https://doi.org/10.1080/13816810490514405>
16. Höpker LM, Ribeiro CG, Oliveira LM, Moreira AT. Ichthyosis follicularis, alopecia and photophobia syndrome (IFAP): report of the first case with ocular and cutaneous manifestations in Brazil with a favorable response to treatment. *Arq Bras Oftalmol*. 2011;74(1):55–57. doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-27492011000100013>
17. Cursiefen C, Schlötzer-Schrehardt U, Holbach LM, et al. Ocular findings in ichthyosis follicularis, atrichia, and photophobia syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(5):681–684. doi: <https://doi.org/10.1001/archophth.117.5.681>
18. Basilious A, Fung SSM, Ali A. Limbal Stem Cell Dysfunction in Ichthyosis Follicularis, Alopecia, and Photophobia Syndrome. *Cornea*. 2020;39(10):1321–1324. doi: <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002393>
19. Cammarata-Scalisi F, Willoughby CE, Cárdenas Tadich A, et al. Clinical, etiopathogenic, and therapeutic aspects of KID syndrome. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13507. doi: <https://doi.org/10.1111/dth.13507>
20. Rajesh S, Loganathan E, Shanmukhappa AG. Ichthyosis Follicularis with Alopecia and Photophobia Syndrome with Coexisting Palmoplantar Keratoderma Treated with Acitretin. *Int J Trichology*. 2022;14(6):213–215. doi: https://doi.org/10.4103/ijt.ijt_9_22

Н.В. Журкова¹, Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, А.Н. Сурков^{1, 2}, Т.В. Турти^{1, 2}, К.В. Богданова¹,
Ю.Ю. Коталевская³, Е.Ю. Захарова⁴, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}

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

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

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

⁴ МГНЦ им. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

Болезнь Ниманна – Пика, тип А: клинический случай пациента 5 месяцев

Контактная информация:

Журкова Наталья Вячеславовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, e-mail: n1972z@yandex.ru

Статья поступила: 12.04.2024, принята к печати: 16.06.2024

Обоснование. Болезнь Ниманна – Пика, тип А — редкое наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, характеризующееся ранним началом и прогрессирующим течением. В связи с редкостью, быстро прогрессирующим течением, а также разработкой в перспективе методов патогенетической терапии описание клинических случаев данного заболевания является важным для ранней диагностики и решения вопроса о тактике ведения пациентов. **Описание клинического случая.** Заболевание манифестировало на втором месяце жизни пациента недостаточной прибавкой массы тела, частыми пневмониями, гепатоспленомегалией, диффузной мышечной гипотонией, задержкой моторного развития, прогрессирующей неврологической симптоматикой. При лабораторном исследовании обнаружено значительное снижение активности сфингомиелиназы в крови. В результате прямого автоматического секвенирования в экзоне 2 гена *SMPD1* выявлена делеция с.996del в гетерозиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания р. F333Sfs*52 (унаследована от матери). В экзоне 3 гена *SMPD1* обнаружен ранее описанный как патогенный нуклеотидный вариант с.1252C>T в гетерозиготном состоянии, приводящий к терминации трансляции р. Arg418* (унаследован от отца). При исследовании глазного дна отмечен симптом «вишневой косточки». На основании клинической картины и результатов молекулярно-генетического исследования установлен диагноз «болезнь Ниманна – Пика, тип А». **Заключение.** Обнаружение у ребенка в первые месяцы жизни задержки физического и моторного развития, диффузной мышечной гипотонии, гепатоспленомегалии, симптома «вишневой косточки» при офтальмологическом обследовании, поражения легких, рецидивирующих пневмоний, прогрессирующей неврологической симптоматики свидетельствует о наличии у пациента болезни Ниманна – Пика, тип А. Ранняя молекулярно-генетическая диагностика заболевания важна для своевременного определения тактики ведения пациента и медико-генетического консультирования его семьи.

Ключевые слова: болезнь Ниманна – Пика, тип А, кислая сфингомиелиназа, гепатоспленомегалия, симптом «вишневой косточки»

Для цитирования: Журкова Н.В., Вашакмадзе Н.Д., Сурков А.Н., Турти Т.В., Богданова К.В., Коталевская Ю.Ю., Захарова Е.Ю., Намазова-Баранова Л.С. Болезнь Ниманна – Пика, тип А: клинический случай пациента 5 месяцев. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(3):188–196. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i3.2762>

ОБОСНОВАНИЕ

Болезнь Ниманна – Пика — редкое заболевание из группы лизосомных болезней накопления. Впервые описано педиатром Альбертом Ниманном в 1914 г.: у ребенка, родившегося в семье евреев-ашкенази, была выявлена гепатоспленомегалия в сочетании с прогрессирующим поражением центральной нервной системы (ЦНС), что привело к летальному исходу [1]. Впоследствии Людвиг Пик, проведя в 1922–1927 гг. серию патологоанатомических исследований пациентов, умерших в возрасте до 3 лет вследствие гепатоспленомегалии и тяжелого поражения ЦНС, предложил выделить нозологическую единицу «липоидноклеточная спленомегалия» [2]. В настоящее время известно, что заболевание обусловлено патогенными вариантами в гене *SMPD1* [3], что приводит к недостаточности сфин-

гомиелиназы, накоплению сфингомиелина в клетках большинства органов и тканей, включая печень, селезенку, лёгкие, костный мозг, головной мозг. В результате происходит нарушение функционирования и гибель клеток печени, селезенки, легких, в ряде случаев — нейронов головного мозга [4–6]. Ген *SMPD1* картирован на коротком плече 11-й хромосомы в области 11p15.1-p15.4 [5]. Тип наследования заболевания — аутосомно-рецессивный [3, 4].

По некоторым оценкам, распространенность болезни Ниманна – Пика составляет 0,4–0,6 случая на 100 тыс. новорожденных [7, 8], чаще — у евреев-ашкенази [6]. По данным молекулярно-генетического скрининга, частота гетерозиготного носительства мутаций в гене *SMPD1* среди евреев-ашкенази составляет 1 на 80–100 человек этой этнической группы [9–11].

В зависимости от тяжести течения, наличия прогрессирующего поражения ЦНС и возраста манифестации выделяют следующие формы болезни Ниманна – Пика:

- тип А (инфантильная нейровисцеральная форма с ранним началом, быстрым прогрессированием и летальным исходом в возрасте до 3 лет) [12–14];
- тип А/В (хроническая нейровисцеральная форма [6, 12], отличается более медленным прогрессированием неврологической симптоматики, чем при типе А [12]);
- тип В (хроническая висцеральная форма, протекающая без поражения ЦНС) [14].

Основные клинические проявления болезни Ниманна – Пика, тип А [12, 13]: манифестация заболевания в первые месяцы жизни, задержка физического развития, трудности с кормлением, диарея, рвота, иктеричность склер, кожи, иногда — ксантомы, частые респираторные инфекции, диффузные инфильтраты в легких, при прогрессировании неврологической симптоматики — аспирационные пневмонии, большой выступающий живот, гепатоспленомегалия, фиброз печени, портальная гипертензия, холестаз, симптом «вишневой косточки» при офтальмологическом обследовании, диффузная мышечная гипотония, мышечная слабость, прогрессирующая неврологическая симптоматика, лимфаденопатия. При лабораторном исследовании — микроцитарная анемия, гипербилирубинемия, повышение активности печеночных трансаминаз, дислипидемия. При биопсии костного мозга — «пенистые клетки». Диагностика болезни Ниманна – Пика, тип А включает в себя определение активности сфингомиелиназы в высушенных пятнах крови. В случае заболевания фиксируются резкое снижение или отсутствие активности этого фермента [4, 8, 14]. Для подтверждения диагноза показано молекулярно-генетическое обследование с целью выявления патогенных вариантов в гене *SMPD1* [4, 8, 14].

В связи с редкостью данного заболевания, быстрым прогрессированием и вариабельностью клинической симптоматики, а также важностью дифференцирования типов заболевания и разработкой эффективных методов патогенетической терапии для фенотипов А/В и В описание пациентов с болезнью Ниманна – Пика, тип А является актуальным для современных педиатров, неврологов, гастроэнтерологов, офтальмологов, пульмонологов, генетиков [4, 14].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Мальчик, возраст 5 мес, поступил в клинику с жалобами на неустойчивый стул, плохую прибавку массы тела, увеличение размеров живота, задержку моторного развития, вялость, нистагм слева.

Анамнез болезни

С двух месяцев жизни у пациента отмечена недостаточная прибавка массы тела, в связи с чем он был переведен на искусственное вскармливание. В возрасте 2,5 мес ребенок повторно осмотрен неврологом, который отметил появление диффузной мышечной гипотонии. В этом же возрасте пациент перенес острый обструктивный бронхит, острый двусторонний сальпингоотит, в возрасте 3 мес — острую сегментарную правостороннюю внебольничную пневмонию. Далее у ребенка отмечалась задержка моторного развития — в возрасте 4 мес начал неуверенно держать голову. В возрасте 4,5 мес при проведении нейросонографии диагностированы вентрикулодилатация боковых желудочков, расширение субарахноидальных пространств, больше справа. Тогда же педиатр обратил внимание на увеличение размеров печени и селезенки. Проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной

Nataliya V. Zhurkova¹, Nato V. Vashakmadze^{1, 2}, Andrey N. Surkov^{1, 2}, Tatiana V. Turti^{1, 2}, Kristina V. Bogdanova¹, Yuliya Yu. Kotalevskaya³, Ekaterina Yu. Zakharova⁴, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}

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

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

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

⁴ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

Niemann-Pick Disease, Type A: Clinical Case of 5 Months Old Patient

Background. Niemann-Pick disease, type A is a rare hereditary disease from the group of lysosomal storage diseases, it is characterized by early onset and progressive course. Description of this disease's clinical cases is crucial for early diagnosis and adequate management due to its rarity, rapid progression, and the development of new pathogenetic therapy methods. **Clinical case description.** The disease manifested on the second month of the patient's life with poor weight gain, frequent pneumonia, hepatosplenomegaly, diffuse muscular hypotonia, delayed motor development, and progressive neurological symptoms. Laboratory testing has revealed significant decrease in sphingomyelinase activity in blood. The heterozygous deletion c.996del in exon 2 of the *SMPD1* gene has been revealed via direct automatic sequencing; it leads to frameshifting p.F333Sfs*52 (inherited from mother). Moreover, the previously described pathogenic nucleotide variant c.1252C>T (heterozygous) has been revealed in exon 3 of the *SMPD1* gene; it leads to translation arrest p.Arg418* (inherited from father). Cherry-red spots were diagnosed at funduscoppy. The diagnosis of Niemann-Pick disease, type A was established according to clinical signs and molecular genetic testing results. **Conclusion.** The detection of physical and motor development delay, diffuse muscular hypotonia, hepatosplenomegaly, cherry-red spots at ophthalmological examination, lung involvement, recurrent pneumonia, and progressive neurological symptoms in a child during the first months of life indicates that this patient has Niemann-Pick disease, type A. Early molecular genetic testing is crucial for timely choosing the management approach and further genetic counselling of the family.

Keywords: Niemann-Pick disease, type A, acid sphingomyelinase, hepatosplenomegaly, cherry-red spot

For citation: Zhurkova Nataliya V., Vashakmadze Nato V., Surkov Andrey N., Turti Tatiana V., Bogdanova Kristina V., Kotalevskaya Yuliya Yu., Zakharova Ekaterina Yu., Namazova-Baranova Leyla S. Niemann-Pick Disease, Type A: Clinical Case of 5 Months Old Patient. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(3):188–196. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i3.2762>

полости — выявлены эхо-признаки гепатомегалии, умеренного повышения эхогенности паренхимы печени, увеличение размеров селезенки, диффузные изменения поджелудочной железы. Ребенок направлен для госпитализации в федеральный педиатрический центр.

Анамнез жизни

Ребенок от третьей беременности (первая завершилась рождением здорового мальчика, в настоящее время возраст 16 лет, вторая — замершая на сроке 8 нед), протекавшей с угрозой прерывания на всем протяжении. Роды вторые, самостоятельные в срок. Масса тела ребенка при рождении — 3050 г, длина тела — 52 см, оценка по шкале APGAR — 8/9 баллов. В период со 2-х сут жизни до 1 мес отмечалась физиологическая желтуха, в связи с чем ребенок получал препараты урсодезоксихолевой кислоты в возрастной дозировке. На 21-е сут жизни был консультирован неврологом, установлен диагноз: «Синдром вегето-висцеральных дисфункций, мышечная дистония с тенденцией к гипертонусу, тремор подбородка и конечностей».

Наследственный анамнез

По данным семейного анамнеза, родители ребенка здоровы, в кровном родстве не состоят, случаев аналогичного заболевания до рождения данного ребенка в семье не зарегистрировано (впоследствии у младшей сестры пробанда диагностировано аналогичное заболевание).

Физикальная диагностика

Пациент, возраст — 5 мес, масса тела — 6480 г (10–25-й перцентили), длина тела — 66 см (75–90-й перцентили), окружность головы — 44,5 см (90–97-й перцентили), окружность груди — 39,5 см (3–10-й перцентили), большой родничок — 2,5 × 2,5 см. Макроцефалия, гру-

боватые черты лица, высокий выступающий лоб, густые брови, длинные ресницы, широкое запавшее переносье, вздернутый нос, полные губы, низкорасположенные ушные раковины (рис. 1). Ограничение подвижности коленных суставов. Диффузная мышечная гипотония, гипотрофия мышц конечностей. Голову держит неуверенно, не ползает, при вертикализации опора на ноги слабая. За предметами следит, отмечается ограничение движения глазных яблок кнаружи, вверх, вниз, периодически — горизонтальный мелкокоразмашистый нистагм в крайних отведениях. На осмотр реагировал с интересом, улыбался, гулил, переключался и захватывал игрушки. В легких дыхание жесткое. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 30/мин, частота сердечных сокращений — 125 уд./мин. Печень — +3 см от края реберной дуги, селезенка — +2 см.

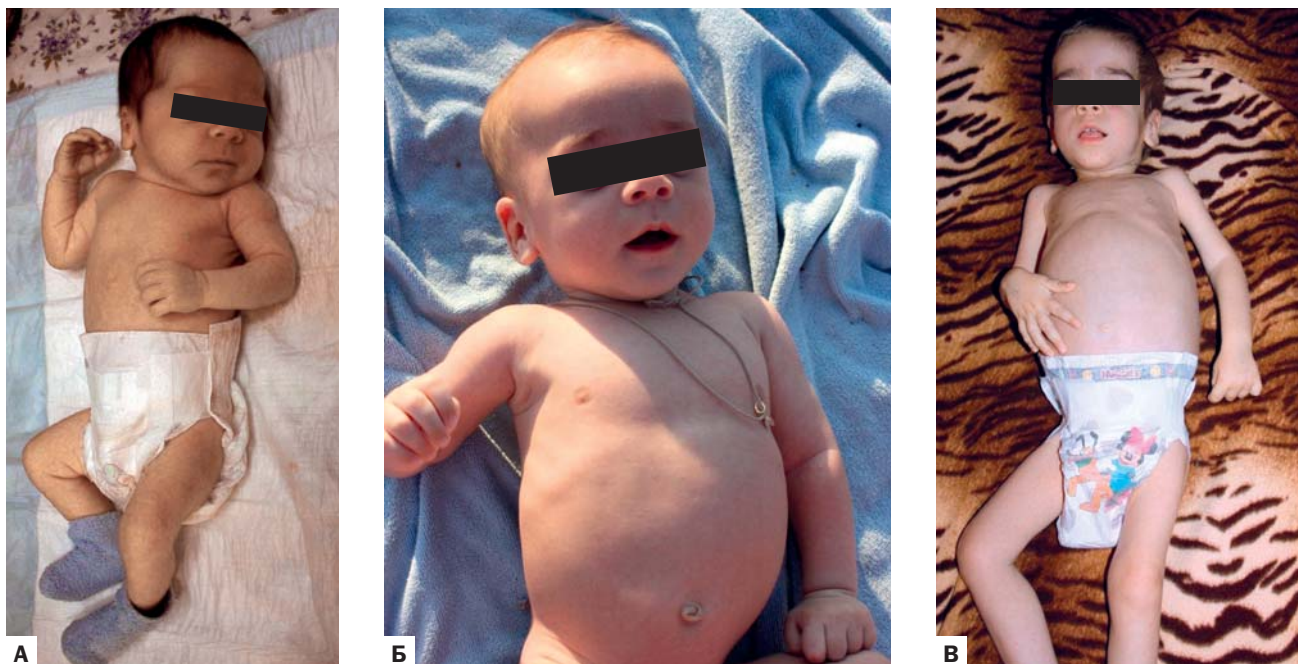
Учитывая имеющиеся данные, дифференциальную диагностику следует проводить между лизосомными болезнями накопления, другими наследственными заболеваниями из группы наследственных болезней обмена веществ, недостаточностью альфа-1-антитрипсина, аутоиммунными заболеваниями печени, гепатитами вирусной этиологии.

Лабораторное обследование

При биохимическом анализе крови у пациента выявлено значительное повышение активности печеночных трансаминаз, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, концентрации холестерина и триглицеридов. Концентрация глюкозы, лактата, альфа-1-антитрипсина в крови были в пределах нормальных значений. По данным общего анализа крови отмечался умеренно выраженный лейкоцитоз; анемия и тромбоцитопения не выявлены (табл. 1).

Рис. 1. Фенотип пациента с болезнью Ниманна – Пика, тип А в разном возрасте: А — 1-я нед жизни; Б — возраст 4 мес; В — возраст 1 год 8 мес

Fig. 1. Phenotype of the patient with Niemann-Pick disease, type A at early age: А — 1st week of life; Б — 4 months old; В — 1 year 8 months old



Источник: фотографии из семейного архива (предоставлены родителем пациента).

Source: family archive photos (provided by patient's parent).

Инструментальные исследования

При проведении ЭЭГ сна в переднецентральных и передневисочных отделах регистрируются полифазные острые тета-потенциалы, единичные, в виде нечетко структурированных комплексов «острая-медленная волна». В центрально-средневисочных отделах слева — усиление медленно волновой активности. Признаки дисфункции корково-подкорковых взаимодействий. Признаки дисфункции корково-подкорковых структур. Типичной эпилептиформной активности не зарегистрировано.

По данным нейросонографии — признаки вентрикуломегалии, расширения субарахноидальных пространств и межполушарной щели.

По данным УЗИ органов брюшной полости и почек — эхографические признаки гепатоспленомегалии, диффузного паренхиматозного процесса в печени, увеличения размеров обеих почек.

Результаты транзитной эластографии печени свидетельствовали об умеренном фиброзе печени (стадия F2 по шкале METAVIR).

При проведении эхокардиографии патологических изменений не выявлено.

На рентгенограммах коленных суставов в прямой и боковой проекциях коленные суставы симметрично расположены, форма ближе к веретенообразной, окружающие мягкие ткани несколько уплотнены. Прозрачность костных структур незначительно повышена, отмечается расширение метафизов бедренных и большеберцовых костей с небольшой неровностью контуров. Контур суставных поверхностей четкие, местами неровные за счет зон роста. Заключение: рентгенологические признаки могут соответствовать минимальным проявлениям рахитических изменений.

Пациент консультирован отоларингологом, диагностирован двусторонний экссудативный отит, врачом-гастроэнтерологом, неврологом, заподозрено заболевание из группы наследственных болезней обмена веществ.

Ребенку проведена консультация врача-генетика, дифференциальная диагностика проводилась в группе

Таблица 1. Результаты лабораторных исследований пациента с болезнью Ниманна – Пика, тип А в возрасте 5 мес

Table 1. Laboratory results of the patient with Niemann-Pick disease, type A at the age of 5 months

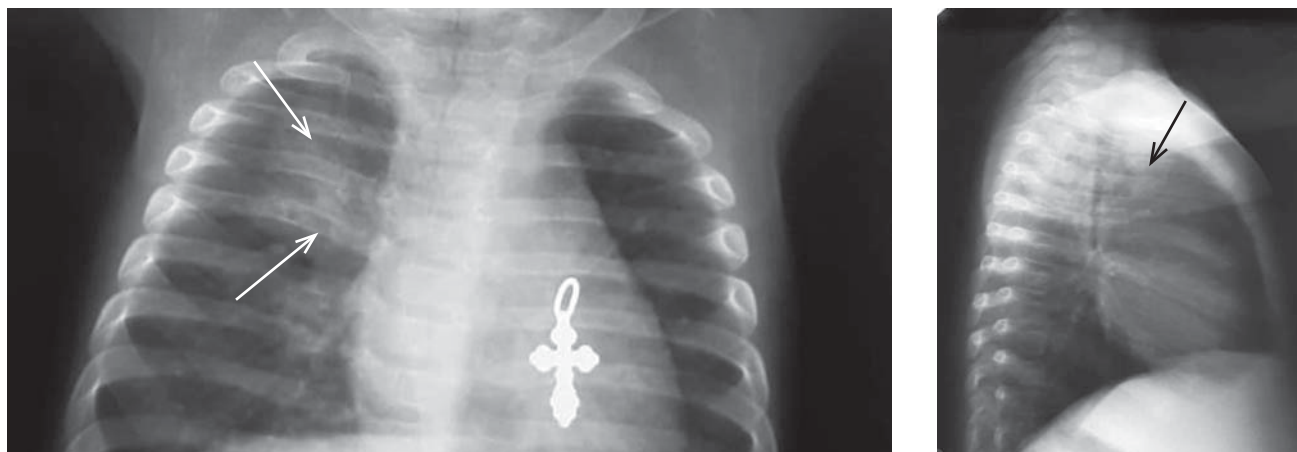
Показатель	Значение	Норма
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	158	5–40
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	196	5–42
Гамма-глутамилтрансфераза, Ед/л	70	3–30
Щелочная фосфатаза, Ед/л	545	50–350
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	261	91–225
Креатинин, мкмоль/л	15	18–35
Триглицериды, ммоль/л	2,37	0,34–1,60
Холестерин, ммоль/л	5,5	1,8–4,5
Альфа-1-антитрипсин, мг/дл	189	78–200
Лактат, ммоль/л	1,8	0,5–2,2
Глюкоза, ммоль/л	5,4	3,3–5,5
Кальций, ммоль/л	2,55	2,25–2,75
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	17,6	6,6–11,6
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	4,4	3,1–4,6
Гемоглобин, г/л	121	110–135
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	270	229–494

лизосомных болезней накопления: болезнь Ниманна – Пика, тип А (?), GM1-ганглиозидоз (?).

Во время данной госпитализации у пациента появились кашель, одышка с участием вспомогательной мускулатуры до 60–70 в минуту. При осмотре: дыхание жесткое, ослабленное по передней поверхности справа в верхних отделах, влажные хрипы с обеих сторон, слева крепитация. При рентгенографии органов грудной клетки в прямой и правой боковой проекциях определяется неомогенный участок снижения пневматизации высокой интенсивности с нечеткими контурами в верхней доле (в проекции S1) и прикорневых отделах (в проекции S3) правого легкого (рис. 2). Легочный

Рис. 2. Рентгенография органов грудной клетки пациента с болезнью Ниманна – Пика, тип А, возраст 5 мес

Fig. 2. Chest X-ray of the patient with Niemann-Pick disease, type A at the age of 5 months



Примечание. Стрелками отмечен неомогенный участок снижения пневматизации высокой интенсивности с нечеткими контурами в прикорневых отделах (в проекции S3 — рис. слева) и верхней доле (в проекции S1 — рис. справа) правого легкого.

Источник: фотография из семейного архива (предоставлены родителем пациента).

Note. The arrows indicate a non-homogeneous area of decreased pneumatization of high-intensity with ill-defined margins in parahilar areas (S3 on the left) and the upper lobe (S1 on the right) of the right lung.

Source: family archive photos (provided by patient's parent).

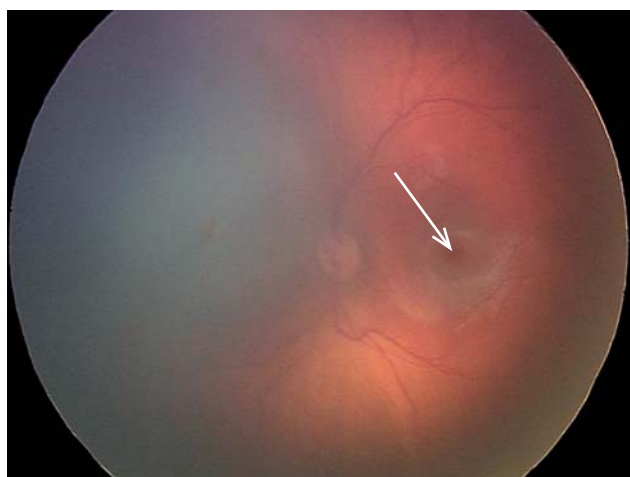
рисунок деформирован, усилен по сосудисто-интерстициальному типу (изменения более выражены справа). Пневматизация левого легкого сохранена. Корни легких: справа не структурен, расширен, уплотнен, слева структурность сохранена, прикрыт тенью сердца. Тень средостения и сердца несколько смещена влево за счет укладки, контуры четкие. Сердце округлой формы, в размерах не увеличено. Куполы диафрагмы ровные, четкие, уплощены в латеральных отделах. Синусы дифференцируются. Ребра имеют горизонтальный ход. Заключение: рентгенологическая картина инфильтративных изменений правого легкого. На основании данных клинической картины и рентгенографического исследования пациенту установлен диагноз «правосторонняя верхнедолевая (аспирационная) пневмония». Пациент консультирован пульмонологом, назначена антибактериальная терапия.

Методом tandemной масс-спектрометрии проведено исследование аминокислот и ацилкарниттинов органических кислот крови, по данным которого данных за аминокислотопатию, органические ацидурии и дефекты митохондриального бета-окисления не выявлено.

Проведена энзимодиагностика лизосомных болезней накопления — активность бета-D-галактозидазы, бета-D-глюкозидазы, гексозаминидазы тотальной, доля (в процентах) гексозаминидазы фракции А, хитотриазидазы была в пределах референсных значений. Исключены диагнозы «болезнь Гоше», «GM1-ганглиозидоз», «GM2-ганглиозидоз». У пациента выявлено резкое снижение активности сфингомиелиназы в лейкоцитах крови — 0,02 нМ/мг/ч (норма 0,56–3,24 нМ/мг/ч). Заподозрена болезнь Ниманна – Пика, тип А.

Рис. 3. Симптом «вишневой косточки» и извитость сосудов сетчатки у пациента с болезнью Ниманна – Пика, тип А

Fig. 3. Cherry-red spot and angulated retinal vessels in the patient with Niemann-Pick disease, type A



Примечание. Стрелкой отмечены темно-красная центральная ямка сетчатки (симптом «вишневой косточки») и извитость сосудов сетчатки, выявленные при офтальмоскопическом обследовании.

Источник: фотографии из семейного архива (предоставлены родителем пациента).

Note. The arrow indicates dark red central fovea on retina (cherry-red spot) and angulated retinal vessels revealed at ophthalmoscopic examination.

Source: family archive photos (provided by patient's parent).

Предварительный диагноз

Учитывая данные клинической картины и данные лабораторных и инструментальных исследований, диагноз: «болезнь Ниманна-Пика, тип А (?)».

Рекомендовано проведение молекулярно-генетического обследования. Методом прямого автоматического секвенирования были исследованы все кодирующие экзоны и прилегающие к ним интронные области гена *SMPD1* как у пациента, так и у его родителей. В экзоне 2 гена *SMPD1* выявлена делеция с.996del в гетерозиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания *p.F333Sfs*52* (унаследована от матери). Делеция описана ранее у пациентов с болезнью Ниманна – Пика, тип А [15]. В экзоне 3 гена *SMPD1* обнаружен ранее описанный как патогенный нуклеотидный вариант с.1252C>T в гетерозиготном состоянии, приводящий к терминации трансляции *p.Arg418** (унаследован от отца). Данный нуклеотидный вариант ранее описан у пациентов с болезнью Ниманна – Пика, тип А [16]. Методом прямого автоматического секвенирования проведено молекулярно-генетическое обследование родителей пробанда: у отца выявлен нуклеотидный вариант с.1252C>T (*p.Arg418**) в гетерозиготном состоянии в гене *SMPD1*, у матери — делеция с.996del (*p.F333Sfs*52*) в гетерозиготном состоянии в гене *SMPD1*. В соответствии с данными клинической картины и результатами молекулярно-генетического обследования пациенту установлен диагноз: «Болезнь Ниманна – Пика, тип А. Тип наследования — аутосомно-рецессивный».

При офтальмологическом обследовании, проведенном в связи с установленным диагнозом болезни Ниманна – Пика, тип А, на глазном дне пациента выявлен симптом «вишневой косточки» (рис. 3).

Динамика и исходы

В течение жизни ребенок более 10 раз проходил стационарное лечение в связи с острыми бронхитами, катаральными отитами, пневмониями различной степени тяжести. У пациента прогрессировала неврологическая симптоматика: отмечались диффузная мышечная гипотония, мышечная слабость, по мере прогрессирования заболевания формировались контрактуры локтевых, коленных, голеностопных суставов, надъядерный офтальмопарез, судорожный синдром, псевдобульбарный синдром.

В возрасте 2,5 лет ребенок проходил обследование и лечение в стационаре по месту жительства с диагнозом: «Двусторонняя пневмония, вторичный гемафагоцитарный синдром, синдром смешанного апноэ, псевдобульбарный синдром, тетрапарез, белково-энергетическая недостаточность, пневмосклероз». У пациента отмечена выраженная гепатоспленомегалия: печень — +11–12 см от края реберной дуги по правой среднеключичной линии, плотная на ощупь, край заострен, селезенка — +15–17 см, нижний край практически на уровне крыла подвздошной кости, плотный, заострен. По данным рентгенографии органов грудной клетки определено снижение пневматизации легких, более выраженное во внутренних отделах, особенно справа, на фоне резкого отека легочной ткани. Правый контур сердечной тени нечеткий. Ребенок получал симптоматическую терапию. При проведении рентгенографии в динамике (через 10 сут) отмечено увеличение пнев-

матизации легочной ткани, разрешение отека легочной ткани и вместе с тем сохранение выраженных изменений структуры легочного рисунка, а также множественных очаговых теней невысокой степени плотности, что можно расценивать как проявления основного заболевания. В верхнем легочном поле справа зафиксирован стойкий участок снижения пневматизации, который был расценен как участок пневмосклероза. По данным лабораторных исследований пациента во время госпитализации в 2,5 года выявлено увеличение аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, триглицеридов, холестерина, аммония, гемоглобина, тромбоцитов в крови, а также снижение концентрации креатинина (табл. 2).

Временная шкала
Хронология развития болезни Ниманна – Пика, тип А у пациента представлена на рис. 4.

ОБСУЖДЕНИЕ
Болезнь Ниманна – Пика, тип А — редкое наследственное заболевание с прогрессирующим течением и ранним летальным исходом [6, 17]. Важную роль в диагностике болезни играет сбор семейного анамнеза: наличие детей, умерших в раннем возрасте от заболеваний печени, сопровождавшихся частыми пневмониями и прогрессирующим поражением ЦНС; принадлежность родителей к этнической группе евреев-ашкенази (1 случай болезни на 40 тыс. живых новорожденных [17]), а также проживание в некоторых регионах Ближнего Востока, Южной Африки и Южной Азии, где высока частота близкородственных браков [17].

Таблица 2. Результаты лабораторных исследований пациента с болезнью Ниманна – Пика, тип А в возрасте 2,5 лет
Table 2. Laboratory results of the patient with Niemann-Pick disease, type A at the age of 2.5 years

Показатель	Значение	Норма
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	53	5–40
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	85	5–42
Гамма-глутамилтрансфераза Ед/л	78	0–35
Щелочная фосфатаза, Ед/л	198	60–400
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	168	0–314
Креатинин, мкмоль/л	15,7	35–110
Триглицериды, ммоль/л	3,08	0,4–1,86
Холестерин, ммоль/л	4,6	3,7–5,8
Аммоний, мкмоль/л	60	< 50
Глюкоза, ммоль/л	5,3	3,3–5,5
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	5,1	4,5–13,5
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	3,5	3,1–4,6
Гемоглобин, г/л	101	115–145
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	77	206–369

Возраст манифестации болезни Ниманна – Пика, тип А — первые месяцы жизни. Начальными симптомами заболевания являются недостаточная прибавка массы тела, гепатоспленомегалия, прогрессирующее поражение печени, поражение легких [6, 17, 18], что было свойственно также и описанному нами пациенту. В последующем для болезни характерно присоединение прогрессирующей неврологической симптоматики. При офтальмологическом обследовании выявляются симптом «вишневой косточки», а также отложение липидов в сетчатке, что вызывает ее помутнение, беловатую окраску [19]. В литературе есть описание пациента, у которого заболевание манифе-

Рис. 4. Хронология развития болезни Ниманна – Пика, тип А
Fig. 4. Course of Niemann-Pick disease, type A



стировало длительной лихорадкой, задержкой физического развития, рецидивирующими инфекциями легких и желудочно-кишечного тракта начиная с 3-месячного возраста, в связи чем ребенок несколько раз проходил стационарное лечение [17]. В другом случае у пациентки на втором месяце жизни отмечена гепатоспленомегалия, а с 5 мес — прогрессирующая задержка развития [18]. У обоих детей [17, 18], как и у нашего пациента, имелись фенотипические особенности, диффузная мышечная гипотония, симптом «вишневой косточки» при офтальмоскопии. Ранее было опубликовано описание клинического наблюдения российского пациента с болезнью Ниманна – Пика, тип А, у которого заболевание манифестировало в возрасте 6,5 мес [19]. У ребенка были выявлены огрубление черт лица, легкая тугоподвижность крупных суставов, увеличение печени и селезенки [19]. К возрасту 1 года 1 мес отмечался регресс психомоторных навыков, появились вздрагивания [19].

Как следует из литературных данных и описанного нами клинического случая, спектр клинических проявлений у пациентов с болезнью Ниманна – Пика, тип А имеет значительную вариабельность, и его изучение и описание способствуют раннему установлению диагноза данного редкого заболевания, что играет важную роль в выборе тактики ведения и методов терапии. При этом дифференциальная диагностика болезни Ниманна – Пика, тип А проводится с болезнью Гоше, болезнью Вольмана (дефицит лизосомной кислой липазы), инфантильными формами GM1- и GM2-ганглиозидозов, муколипидозом, тип II, тяжелыми формами мукополисахаридозов (МПС I, МПС VII), галактосиалидозом, тирозинемией, тип 1, недостаточностью альфа-1-антитрипсина, муковисцидозом, болезнью Вильсона – Коновалова, гликогеновой болезнью, тип IV (болезнь Помпе, инфантильная форма), врожденными нарушениями гликозилирования (тип III) [6, 20, 21]. Кроме того, необходимо исключить аутоиммунные гепатобилиарные поражения, болезни печени вирусной и паразитарной этиологии, врожденный фиброз печени, а также пороки развития сосудов системы воротной вены, онкологические заболевания, гематологическую патологию [6, 13].

Болезнь Ниманна – Пика, тип А имеет быстропрогрессирующий характер течения и приводит к летальному исходу в первые годы жизни. По данным литературы, ведущими причинами летального исхода являются дыхательная недостаточность, прогрессирующее поражение печени и ЦНС [21, 22, 23].

Лечение болезни Ниманна – Пика, тип А включает в себя симптоматическую терапию, направленную на стабилизацию состояния пациента. В настоящее время разработаны методы патогенетической терапии болезни Ниманна – Пика, тип А/В и В, поскольку ферментозаместительная терапия не проникает через гематоэнцефалический барьер, ее применение органичено при типе А, сопровождающимся тяжелыми неврологическими нарушениями. В частности, в литературе описано несколько случаев трансплантации гемопоэтических стволовых клеток пациентам с болезнью Ниманна – Пика, тип А, однако эта терапия не улучшает и не стабилизирует неврологические проявления болезни и может приводить к тяжелым посттрансплантационным осложнениям [23]. Ферментозаместительная терапия рекомбинантной

кислой сфингомиелиназой (олипудазы альфа) применяется для терапии пациентов с болезнью Ниманна – Пика, тип А/В и В [24]. В клиническое исследование ASCEND-peds были включены пациенты детского возраста с типом А/В и В, у которых на фоне ферментозаместительной терапии отмечалась положительная динамика: за период 12 мес наблюдались уменьшение размеров печени и селезенки, нормализация показателей роста и массы тела, данных эластографии печени, липидного профиля, показателей функции легких, а также снижение концентрации биомаркера Lyso-SM, который резко повышается у пациентов с болезнью Ниманна – Пика. Вместе с тем на фоне такого лечения у пациентов не выявлено как улучшений, так и ухудшений когнитивных функций [24]. Перспективным методом лечения болезни Ниманна – Пика, тип А является генная терапия [23, 24].

Семьям, в которых выявлены случаи болезни Ниманна – Пика, тип А, должно быть рекомендовано проведение медико-генетического консультирования с целью информирования семьи о высоком риске рождения детей с этой болезнью (25%), а также о тактике планирования последующих деторождений. Кроме того, необходимо провести обследование сибсов пробанда (в том числе младших сестер и братьев), других родственников, особенно при наличии родственных браков или принадлежности к этнической группе с высокой распространенностью болезни Ниманна – Пика, тип А [4, 6, 23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Ниманна – Пика, тип А — редкое заболевание из группы лизосомных болезней накопления. Заболевание манифестирует в первые месяцы жизни плохой прибавкой массы тела, гепатоспленомегалией, поражением дыхательной системы, диффузной мышечной гипотонией, прогрессирующим поражением ЦНС. Важный диагностический признак заболевания — наличие симптома «вишневой косточки», обнаруживаемого при офтальмологическом обследовании. Рецидивирующие пневмонии являются тяжелым, прогностически неблагоприятным клиническим проявлением заболевания, что в сочетании с прогрессирующим поражением ЦНС и гепатобилиарной системы приводит к летальному исходу. Установление диагноза болезни Ниманна – Пика, тип А на основании клинической картины, энзимодиагностики и данных молекулярно-генетического обследования поможет правильно выбрать тактику ведения и терапии пациента и провести эффективное медико-генетическое консультирование семьи. Дифференциация между типами А, А/В и В болезни Ниманна-Пика играет ключевую роль в своевременном назначении патогенетической терапии, что позволяет улучшить прогноз и качество жизни пациентов.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Получено подписанное законным представителем пациента информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и фотографий пациента (дата подписания 14.04.2024).

INFORMED CONSENT

Patient's legal representative has signed informed voluntary consent on publication of the clinical case and patient's photographs (signed on 14.04.2024).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not declared.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

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

А.Н. Сурков — чтение лекций для компаний «ПитиСи Терапьютикс», ООО «Свикс Биофарма», «Санофи», «АстраЗенека», АО «Отисифарм», «Леовит», ООО «Альфасигма Рус», ООО «Опелла Хелскеа».

Ю.Ю. Коталевская — чтение лекций для компаний «Санофи», «АстраЗенека».

Е.Ю. Захарова — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Биомарин», «Нанолек», «Къези».

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов и гонораров за научное консультирование и чтение лекций от фармацевтических компаний ООО «Фармасьютикалс», ООО «ФОРТ», ООО «Шайер Биотех Рус», ООО «Пфайзер Инновации», ООО «Санофи-авентис груп», ООО «ЭббВи», ООО «Пьер Фабр».

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

DISCLOSURE OF INTERESTS

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

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

Andrey N. Surkov — lecturing for pharmaceutical companies PTC Therapeutics, Swixx BioPharma, Sanofi Aventis Group, AstraZeneca, OTCPharm, Leovit, Alfasisigma Rus, Opella Healthcare.

Yuliya Yu. Kotalevskaya — lecturing for pharmaceutical companies Sanofi Aventis Group, AstraZeneca.

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

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

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.В. Журкова — выработка концепции, работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи, редакционная правка рукописи.

Н.Д. Вашакмадзе — выработка концепции, работа с данными, анализ данных, редакционная правка рукописи.

А.Н. Сурков — работа с данными, анализ данных, редакционная правка рукописи.

Т.В. Турти — работа с данными, анализ данных.

К.В. Богданова — работа с данными, анализ данных.

Ю.Ю. Коталевская — работа с данными, анализ данных.

Е.Ю. Захарова — работа с данными, анализ данных.

Л.С. Намазова-Баранова — руководство, выработка концепции.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Nataliya V. Zhurkova — concept development, data processing, data analysis, manuscript draft writing, manuscript editing.

Nato V. Vashakmadze — concept development, data processing, data analysis, manuscript editing.

Andrey N. Surkov — data processing, data analysis, manuscript editing.

Tatiana V. Turti — data processing, data analysis.

Kristina V. Bogdanova — data processing, data analysis.

Yuliya Yu. Kotalevskaya — data processing, data analysis.

Ekaterina Yu. Zakharova — data processing, data analysis.

Leyla S. Namazova-Baranova — academic advising, concept development.

ORCID

Н.В. Журкова

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

Н.Д. Вашакмадзе

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

А.Н. Сурков

<https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>

Т.В. Турти

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

К.В. Богданова

<https://orcid.org/0000-0002-7847-3639>

Ю.Ю. Коталевская

<https://orcid.org/0000-0001-8405-8223>

Е.Ю. Захарова

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

Л.С. Намазова-Баранова

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Niemann A. Ein unbekanntes Krankheitsbild. *Jahrb Kinderheilkd.* 1914;9:1.
2. Pick L. Über die lipoidzellige splenohepatomegalie typus Niemann-Pick als stoffwechselerkrankung. *Med Klin (Munich).* 1927;23:1483–1486.
3. Schuchman EH, Desnick RJ. Types A and B Niemann-Pick disease. *Mol Genet Metab.* 2017;120(1-2):27–33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.12.008>
4. Pfrieger FW. The Niemann-Pick type diseases — A synopsis of inborn errors in sphingolipid and cholesterol metabolism. *Prog Lipid*

Res. 2023;90:101225. doi: <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2023.101225>

5. Niemann-Pick disease. In: *Genes and Disease [Internet]*. National Center for Biotechnology Information (US). Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 1998. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22176>. Accessed on December 20, 2023.

6. Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В. Семь вопросов о болезни Ниманна – Пика // *Вопросы современной педиатрии*. — 2023. — Т. 22. — № 6. — С. 572–576. — doi: <https://doi.org/10.15690/>

- vsp.v22i6.2702 [Vashakmadze ND, Zhurkova NV. Niemann-Pick Disease: Seven Questions about it. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(6):572–576. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2702>]
7. Cerón-Rodríguez M, Vázquez-Martínez ER, García-Delgado C, et al. Niemann-Pick disease A or B in four pediatric patients and SMPD1 mutation carrier frequency in the Mexican population. *Ann Hepatol*. 2019;18(4):613–619. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2018.12.004>
8. Wang R, Qin Z, Huang L, et al. SMPD1 expression profile and mutation landscape help decipher genotype-phenotype association and precision diagnosis for acid sphingomyelinase deficiency. *Hereditas*. 2023;160(1):11. doi: <https://doi.org/10.1186/s41065-023-00272-1>
9. Schuchman EH, Wasserstein MP. Types A and B Niemann-Pick disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(2):237–247. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.10.002>
10. Kingma SD, Bodamer OA, Wijburg FA. Epidemiology and diagnosis of lysosomal storage disorders; challenges of screening. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(2):145–157. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.08.004>
11. *Prevalence of rare diseases: Bibliographic data*. Orphanet Report Series, Rare Diseases collection. 2023 Number 1: Diseases in alphabetical order. Available online: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf. Accessed on December 10, 2023.
12. Jones SA, McGovern M, Lidove O, et al. Clinical relevance of endpoints in clinical trials for acid sphingomyelinase deficiency enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab*. 2020;131(1-2):116–123. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.06.008>
13. Nicholson AG, Florio R, Hansell DM, et al. Pulmonary involvement by Niemann-Pick disease. A report of six cases. *Histopathology*. 2006;48(5):596–603. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2006.02355.x>
14. Freitas HMP, Mançano AD, Rodrigues RS, et al. Niemann-Pick disease type B: HRCT assessment of pulmonary involvement. *J Bras Pneumol*. 2017;43(6):451–455. doi: <https://doi.org/10.1590/S1806-37562017000000062>
15. Levran O, Desnick RJ, Schuchman EH. Type A Niemann-Pick disease: a frameshift mutation in the acid sphingomyelinase gene (fsP330) occurs in Ashkenazi Jewish patients. *Hum Mutat*. 1993;2(4):317–319. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.1380020414>
16. Ricci V, Stroppiano M, Corsolini F, et al. Screening of 25 Italian patients with Niemann-Pick A reveals fourteen new mutations, one common and thirteen private, in SMPD1. *Hum Mutat*. 2004;24(1):105. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.9258>
17. Qureshi K, Abdulmajeed ZG, Saleem S, et al. Niemann-Pick Disease Type A: A Rare Disease With a Fatal Outcome. *Cureus*. 2022;14(2):21955. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.21955>
18. Ngoenmak T, Somran J, Foonoi M, et al. Case report of a novel variant in SMPD1 of Niemann-Pick disease type A with a liver histology from Thailand. *Glob Pediatr*. 2024;7:100096. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gped.2023.100096>
19. Семьячкина А.Н., Букина Т.М., Курбатов М.Б. и др. Болезнь Ниманна–Пика типа А у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2008. — № 4. — С. 52–57. [Semyachkina AN, Bukina TM, Kurbatov MB, et al. Niemann–Pick A disease in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2008;(4):52–57. (In Russ).]
20. Hartnett ME, Kavalaki M, Bhagat N, Zhao CS. Cherry-Red Spot. In: *American Academy of Ophthalmology: Official website*. January 12, 2024. Available online: https://eyewiki.aaao.org/Cherry-red_spot. Accessed on June 05, 2024.
21. Sen Sarma M, Tripathi PR. Natural history and management of liver dysfunction in lysosomal storage disorders. *World J Hepatol*. 2022;14(10):1844–1861. doi: <https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i10.1844>
22. Imrie J, Mengel KE, Cassiman D, et al. Cause of death in patients with attenuated acid sphingomyelinase deficiency: Comprehensive literature review and report of new cases. *Mol Genet Metab*. 2016;117:S60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.12.298>
23. Tirelli C, Rondinone O, Italia M, et al. The Genetic Basis, Lung Involvement, and Therapeutic Options in Niemann-Pick Disease: A Comprehensive Review. *Biomolecules*. 2024;14(2):211. doi: <https://doi.org/10.3390/biom14020211>
24. Pan YW, Tsai MC, Yang CY, et al. Enzyme replacement therapy for children with acid sphingomyelinase deficiency in the real world: A single center experience in Taiwan. *Mol Genet Metab Rep*. 2023;34:100957. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2023.100957>