

# Педиатрическая фармакология



Союз  
педиатров  
России

## Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.

Выходит один раз в два месяца

ISSN 1727-5776 (Print), ISSN 2500-3089 (Online)

[www.pedpharma.ru](http://www.pedpharma.ru)

### Учредитель

Общероссийская общественная организация «Союз педиатров России»

### Главный редактор

Намазова-Баранова Л.С. (Москва, Россия), д.м.н., проф., акад. РАН

### Заместитель главного редактора

Сайгитов Р.Т. (Москва, Россия), д.м.н.

### Научные редакторы

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.

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

Петровский Ф.И. (Ханты-Мансийск), д.м.н., проф.

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

### Ответственный редактор

Панкова А.Р.

### Дизайн

Архутик А.Б.

### Выпускающий редактор

Сухачева Е.Л., [redactorspr@spr-journal.ru](mailto:redactorspr@spr-journal.ru)

### Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., [rek@spr-journal.ru](mailto:rek@spr-journal.ru)

Тел.: +7 (916) 129-35-36

Сенюхина А.Б., [rek1@spr-journal.ru](mailto:rek1@spr-journal.ru)

Тел.: +7 (916) 650-03-48

### Адрес редакции

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

Тел.: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42

E-mail: [pedpharm@spr-journal.ru](mailto:pedpharm@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**

### Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»

117335, г. Москва,

ул. Вавилова, д. 81, корп. 1,

этаж 2, помещ. № XLIX, офис 2–8

[www.spr-journal.ru](http://www.spr-journal.ru)

Тел.: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42



Периодическое печатное издание «Педиатрическая фармакология» зарегистрировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и массовых коммуникаций 11 марта 2002 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № 77-12124), 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 № ФС77-22767). Редакция несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Отпечатано в ООО «Объединенный полиграфический комплекс»  
115114, Москва, Дербеневская наб., д. 7 с. 2,  
тел.: +7(499) 130-60-19, [www.opk.bz](http://www.opk.bz).

Знаком информационной продукции не маркируется.  
Дата выхода в свет 29.04.2022

Тираж 3000 экземпляров.

Подписной индекс в каталоге «Почта России» —  
П4902. Свободная цена.



# ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 19 / № 2 / 2022

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

- 98 Л.С. Намазова-Баранова

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 99 З.Я. Сулейманова, Н.В. Устинова, Т.В. Турти

**ОСОБЕННОСТИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА:  
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

- 105 В.В. Иванчиков, Э.Т. Амбарчян, А.Д. Кузьминова

**ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ COVID-19 У ДЕТЕЙ**

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 115 Е.Н. Алексеева, М.В. Беседина, О.В. Зайцева, Е.М. Толстова, Н.Ф. Беналиева  
**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ИОВА У ГРУДНОГО РЕБЕНКА**

- 119 И.В. Зеленкова, А.М. Филимонова, Л.С. Намазова-Баранова, С.Г. Губанова, В.А. Ганковский  
**БЫТОВАЯ ТРАВМА ГОРТАНИ: РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

- 123 Е.С. Колеватова, А.Ю. Шуткова, Е.В. Туш, О.В. Халецкая

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ АГАММАГЛОБУЛИНЕМИИ У РЕБЕНКА  
ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

### КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 127 Х.М. Эмирова, Т.Ю. Абасеева, А.А. Баранов, Н.Д. Вашакмадзе, Е.А. Вишнева, Г.А. Генералова, Е.Ю. Захарова,  
Т.А. Калюжная, С.И. Кучев, Л.С. Намазова-Баранова, Т.П. Макарова, Т.В. Маргиеva, С.А. Мстиславская, А.Л. Музуров,  
Т.Е. Панкратенко, М.М. Шилова, М.В. Федосеенко

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ДЕТЕЙ С АТИПИЧНЫМ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

- 153 А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, С.И. Кучев, С.Н. Авдеев, Е.В. Полевиченко, А.С. Белевский, Е.И. Кондратьева,  
О.И. Симонова, Н.Ю. Каширская, В.Д. Шерман, А.Ю. Воронкова, Е.Л. Амелина, Т.Е. Гембицкая, С.А. Красовский,  
А.Г. Черменский, Т.А. Степаненко, Л.Р. Селимзянова, Е.А. Вишнева, Ю.В. Горинова, Е.А. Рославцева, И.К. Ашерова,  
Н.А. Ильинская, С.К. Зырянов, Н.Д. Одинаева, Т.Ю. Максимычева, А.В. Орлов, С.Ю. Семыкин, М.Ю. Чернуха, И.А. Шагинян,  
Л.Р. Аветисян, Г.Л. Шумкова, Н.А. Крылова, [И.А. Дронов], М.Н. Костылева, Л.А. Желенина, Н.Н. Климко, Ю.В. Борзова,  
Н.В. Васильева, Т.С. Богомолова, А.А. Сперанская, И.А. Баранова, Е.Г. Фурман, В.В. Шадрина, Н.Ф. Щапов, Н.В. Петрова,  
И.В. Пашков, О.М. Цирульникова, Д.П. Поляков, В.М. Свищушкин, Э.В. Синьков, В.Б. Черных, С.А. Репина, Д.А. Благовидов,  
М.П. Костинов, О.В. Кондратенко, А.В. Лямин, С.В. Поликарпова, А.В. Поляков, Т.А. Адян, Д.В. Гольдштейн, Т.Б. Бухарова,  
А.С. Ефремова, Е.С. Овсянкина, Л.В. Панова, И.В. Черкашина

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ**

### В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА

- 196 Д.В. Сотовская, А.В. Бурлуцкая, Л.В. Дубова, Д.Р. Крылова, Л.В. Горбачева  
**ИММУНОГЕННОСТЬ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ВАКЦИНЫ «ГАМ-КОВИД-ВАК»  
СРЕДИ СТУДЕНТОВ: ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

### КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- 201 РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

- 203 НУТРИТИВНЫЕ АСПЕКТЫ ПРОГРАММИРОВАНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ

- 205 ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ: УСПЕХИ И ДОСТИЖЕНИЯ

- 209 ВОЗМОЖНОСТИ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА СЕЛЕКТИВНЫМИ ИММУНОДЕПРЕССАНТАМИ:  
РЕЗОЛЮЦИЯ РАБОЧЕГО СОВЕЩАНИЯ ЭКСПЕРТОВ ПО ПРОФИЛЮ «ДЕРМАТОЛОГИЯ»

### ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

- 212 XIX СЪЕЗД ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»

- 226 РЕЗОЛЮЦИЯ XIX СЪЕЗДА ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ  
«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ», 5–7 МАРТА 2022 Г, МОСКВА

- 228 РЕЗОЛЮЦИЯ ВСЕРОССИЙСКОЙ ВАКЦИНАЛЬНОЙ АССАМБЛЕИ «ЗАЩИЩАЯ ПОКОЛЕНИЯ»

### НОВОСТИ

- 232 НОВЫЙ ПРЕПАРАТ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ЛЕННОКСА – ГАСТО

- 232 ПРЕДСТАВЛЕН СПИСОК ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТАМИ OFF-LABEL

- 232 СТАРТОВАЛ ПИЛОТНЫЙ ПРОЕКТ МАССОВОГО НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА НА СМА  
И ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

- 233 «КРУГ ДОБРА» РАСШИРИЛ ПЕРЕЧЕНЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЛЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

- 233 ВОЗ СООБЩАЕТ О ВСПЫШКЕ ГЕПАТИТА У ДЕТЕЙ В НЕСКОЛЬКИХ СТРАНАХ

### ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

- 234 ПАМЯТИ ЛЮДМИЛЫ МИХАЙЛОВНЫ СУХАРЕВОЙ

- 235 ПАМЯТИ АНАТОЛИЯ ИВАНОВИЧА ВОЛКОВА

# Монотерапия упадацитинибом по сравнению с плацебо у подростков с 12 лет и взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым атопическим дерматитом: результаты исследований Measure Up 1 и 2<sup>1</sup>

## Цель



Оценить эффективность и безопасность монотерапии упадацитинибом у подростков и взрослых со среднетяжелым и тяжелым АтД, которым показана системная терапия

Исследования Measure Up 1 и 2 — международные рандомизированные двойные слепые клинические исследования III фазы с идентичным дизайном

## Критерии включения



Возраст 12–75 лет



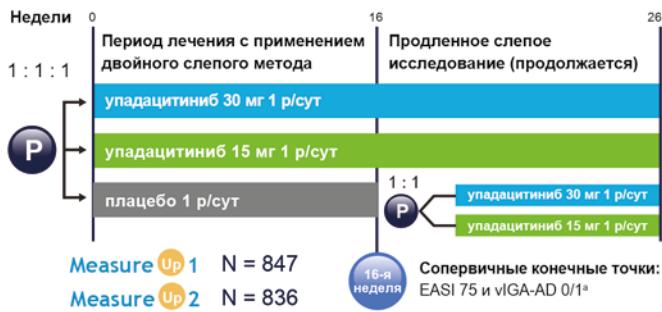
Среднетяжелый и тяжелый АтД

- EASI ≥ 16 и vIGA-AD ≥ 3
- WP-NRS ≥ 4
- Поражение ≥ 10 % площади поверхности тела



Недостаточный ответ на ТИК или ТКС

## Дизайн исследования



Упадацитиниб в обеих дозах (15 мг и 30 мг) хорошо переносился на протяжении всех 16 недель терапии

Наиболее частые НЯ (≥ 5 % пациентов в любой из групп применения упадацитиниба):

упадацитиниб 15 мг  
упадацитиниб 30 мг:  
плацебо:

6,8–12,7 %  
14,5–17,2 %  
2,1–2,2 %

6,9–8,9 %  
6,0–13,3 %  
4,3–7,1 %

5,0–6,5 %  
6,7–7,1 %  
4,0–4,3 %

## Measure Up 1

n (%)	плацебо	упадацитиниб 15 мг	упадацитиниб 30 мг	плацебо	упадацитиниб 15 мг	упадацитиниб 30 мг
<b>НЯВЛ</b>	166 (59,1)	176 (62,6)	209 (73,3)	146 (52,5)	166 (60,1)	173 (61,3)
<b>Серьезные НЯ</b>	8 (2,8)	6 (2,1)	8 (2,8)	8 (2,9)	5 (1,8)	7 (2,5)
<b>НЯ, которые привели к прекращению лечения</b>	12 (4,3)	4 (1,4)	11 (3,9)	12 (4,3)	11 (4,0)	7 (2,5)
<b>Серьезные инфекции</b>	0	2 (0,7)	2 (0,7)	2 (0,7)	1 (0,4)	2 (0,7)
<b>Герпетическая экзема</b>	4 (1,4)	0	3 (1,1)	0	3 (1,1)	0
<b>Опоясывающий герпес</b>	0	5 (1,8)	6 (2,1)	2 (0,7)	6 (2,2)	3 (1,1)
<b>НМРК</b>	0	1 (0,4)	0	0	2 (0,7)	0
<b>Злокачественные новообразования (за исключением НМРК)</b>	0	0	2 (0,7)	0	0	1 (0,4)
<b>Повышение уровня печеночных трансаминаз</b>	2 (0,7)	5 (1,8)	8 (2,8)	4 (1,4)	2 (0,7)	4 (1,4)

## Ключевые выводы



Упадацитиниб в обеих дозах в качестве монотерапии демонстрировал превосходство над плацебо на 16-й неделе по состоянию кожи, зуду и другим исходам, сообщаемым пациентами, у взрослых и подростков со среднетяжелым и тяжелым АтД



Никаких новых важных рисков безопасности при применении упадацитиниба выявлено не было, за исключением более высокой частоты развития акне по сравнению с профилем безопасности упадацитиниба при лечении ревматоидного артрита



В заслеплённом режиме продолжается проведение продлённой части исследований длительностью до 5 лет

Сноски: исследование Measure Up 1: NCT03569293; исследование Measure Up 2: NCT03607422. a. Снижение на ≥ 2 балла относительно исходного уровня.  
Список литературы: 1. Guttman-Yassky E, et al. Lancet 2021;397:2151–68  
Сокращения: АтД — атопический дерматит; ВТЭ — венозные тромбозы и эмболии; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ИВДП — инфекция верхних дыхательных путей; КФК — креатинфосфокиназа; НМРК — немеланомный рак кожи; НЯ — нежелательное явление; Р — рандомизация; ТБ — туберкулез; ТИК — топические ингибиторы кальциевмина; ТКС — топические кортикостероиды; ЕASI — индекс распространенности и тяжести экземы (от англ. Eczema Area and Severity Index); ЕASI 75/90/100 — улучшение оценки по ЕASI на ≥ 75 %/90 %/100 % относительно исходного уровня; МАСЕ — серьезное нежелательное сердечно-сосудистое явление (от англ. major adverse cardiovascular event); vIGA-AD — валидированная шкала для общей оценки тяжести АтД исследователем (от англ. validated Investigator's Global Assessment for AD); WP-NRS — максимальная интенсивность кожного зуда по числовым рейтинговым шкале (от англ. Visual Analog Scale); НЯВЛ — нежелательные явления, возникшие в ходе лечения.

12.04.2022 | JAKA-RU-00064-FM

В РФ препарат упадацитиниб зарегистрирован под торговым наименованием РАНВЭК. Противопоказания для применения препарата РАНВЭК 15 мг: гиперчувствительность к компонентам препарата; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены), за исключением пациентов с атопическим дерматитом в возрасте от 12 лет и старше. Подробную информацию о препарате см. в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата РАНВЭК 15 мг [https://gris.rosminzdrav.ru/Gris.View.v2.aspx?routingGuid=3ea86986-acce-4019-ba7-aabef3448872&t=\(data обращения май 2022\).](https://gris.rosminzdrav.ru/Gris.View.v2.aspx?routingGuid=3ea86986-acce-4019-ba7-aabef3448872&t=(data обращения май 2022).)

ТОЛЬКО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ С ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ЦЕЛЬЮ ПРИ ПОДДЕРЖКЕ ООО «ЭБВИ».

# Pediatric Pharmacology



The Union  
of Pediatricians  
of Russia

## The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003

Issued once in two months

ISSN 1727-5776 (Print), ISSN 2500-3089 (Online)

[www.pedpharma.ru](http://www.pedpharma.ru)

### Founder

The Union of Pediatricians of Russia

### Editor-in-chief

Namazova-Baranova L.S.,  
PhD, professor, academician of RAS

### Deputy editors-in-chief

Saygitov R.T., MD, PhD

### Research editors

McIntosh E.D.G., MD, PhD  
Pettello-Mantovani M., MD, PhD, professor  
Petrovskii F.I. (Khanty-Mansiisk), PhD, professor

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

### Associate Editor

Pankova A.R.

### Art director

Arkhutik A.B.

### Publishing editor

Sukhacheva E.L.,  
[redactorspr@spr-journal.ru](mailto:redactorspr@spr-journal.ru)

### Advertising department

Ivanichkina N.Yu., [rek@spr-journal.ru](mailto:rek@spr-journal.ru)  
Phone: +7 (916) 129-35-36  
Senyukhina A.B., [rek1@spr-journal.ru](mailto:rek1@spr-journal.ru)  
Phone: +7 (916) 650-03-48

### Correspondence address

Office 2–8, Unit № XLIX, 81-1  
Vavilova Street, 2nd floor, 117335,  
Moscow, Russian Federation  
Phone: +7 (499) 132-02-07,  
+7 (916) 650-07-42  
[pedpharm@spr-journal.ru](mailto:pedpharm@spr-journal.ru)

**The Journal is in the List  
of the leading academic journals  
and publications of the Supreme  
Examination Board (VAK)  
publishing the results  
of doctorate theses**

### Publishing group

«Paediatrician» Publishers LLC  
Office 2–8, Unit № XLIX,  
81-1 Vavilova Street, 2nd floor,  
117335, Moscow, Russian Federation  
[www.spr-journal.ru](http://www.spr-journal.ru)  
Phone: +7 (499) 132-02-07,  
+7 (916) 650-07-42



### Editorial board

- Akhmedova D.I. (Tashkent, Uzbekistan), PhD, professor  
Astafieva N.G. (Saratov), PhD, professor  
Bakulev A.L. (Saratov), PhD, professor  
Balykova L.A. (Saransk), PhD, professor, corresponding member of RAS  
Baranov A.A. (Moscow), PhD, professor, academician of RAS  
Belyaeva I.A. (Moscow), PhD, professor  
Bulatova E.M. (St. Petersburg), PhD, professor  
Carrasco-Sanz A. (Madrid, Spain), MD  
Gorelik T.G. (Kishinev, Moldova), PhD  
Hoey H. (Dublin, Ireland), PhD, professor  
Karaulov A.V. (Moscow), PhD, professor, academician of RAS  
Kharit S.M. (St.Petersburg), PhD, professor  
Kitarova G.S. (Bishkek, Kyrgyzstan), PhD, professor  
Kolbin A.S. (St.Petersburg), PhD, professor  
Korsunsky A.A. (Moscow), PhD, professor  
Kovtun O.P. (Ekaterinburg), PhD, professor, corresponding member of RAS  
Kozlov R.S. (Smolensk), PhD, professor, corresponding member of RAS  
Kruglova L.S. (Moscow), PhD, assistant professor  
Lobzin Yu.V. (St. Petersburg), PhD, professor, academician of RAS  
Makarova S.G. (Moscow), PhD, assistant professor  
Maslova O.I. (Moscow), PhD, professor  
Mestrovic J. (Split, Croatia), PhD, professor  
Murashkin N.N. (Moscow), PhD, assistant professor  
Nabiev Z.N. (Dushanbe, Tajikistan), PhD, professor  
Nisevich L.L. (Moscow), PhD, professor  
Novik G.A. (St. Petersburg), PhD, professor
- Ogorodova L.M. (Tomsk), PhD, professor, corresponding member of RAS  
Pashkov A.V. (Moscow), PhD, professor  
Pettello-Mantovani M. (Foggia, Italy), MD, PhD, professor  
Poliyakov V.G. (Moscow), PhD, professor, academician of RAS  
Pop T.L. (Cluj-Napoca, Romania), PhD  
Rakhmanina N. (Washington, USA), MD, PhD, professor  
Reshetko O.V. (Saratov), PhD, professor  
Rumyantsev A.G. (Moscow), PhD, professor, academician of RAS  
Savvina N.V. (Yakutsk), PhD, professor  
Simakhodsky A.S. (St. Petersburg), PhD, professor  
Shen K. (Beijing, China), MD, PhD, professor, foreign member of RAS  
Somekh E. (Holon, Israel), PhD, professor  
Stasii E.D. (Kishinev, Moldova), PhD, professor  
Surkov A.N. (Moscow), PhD  
Turti T.V. (Moscow), PhD, professor  
Tufatulin G.S. (Saint-Petersburg), PhD  
Tavartkiladze G.A. (Moscow), PhD, professor  
Usonis V. (Vilnius, Lithuania), PhD, professor  
Uvarova E.V. (Moscow), PhD, professor  
Van Den Anker J.N. (Basel, Switzerland), MD, PhD, professor  
Vashakmadze N.D. (Moscow), PhD, assistant professor  
Vishneva E.A. (Moscow), PhD  
Volodin N.N. (Moscow), PhD, professor, academician of RAS  
Vural M. (Istanbul, Turkey), PhD, professor  
Yang Y. (Beijing, China), MD, PhD, professor, foreign member of RAS

Mass media registration certificate dated December 15 2005.

Series ПИ № ФС77-22767 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.

While reprinting publications one must make reference to the journal «Pediatric pharmacology»

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

Signed for printing 29.04.2022  
Circulation 3000 copies.  
Subscription indices are in catalogue «Pochta Rossii» П4902. Free price.



# PEDIATRIC PHARMACOLOGY. 2022;19(2)

## CONTENT

### EDITOR'S NOTE

98 Leyla S. Namazova-Baranova

### REVIEW

99 Zoya Y. Suleymanova, Natalia V. Ustinova, Tatiana V. Turti

#### FEATURES OF GASTROINTESTINAL MALFORMATIONS IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS: LITERATURE REVIEW

105 Vladislav V. Ivanchikov, Eduard T. Ambarchyan, Anastasia D. Kuzminova  
COVID-19 DERMATOLOGICAL MANIFESTATIONS IN CHILDREN

### CLINICAL CASE

115 Elena. N. Alexeeva, Marina.V. Besedina, Olga.V. Zaytseva, Evgenia.M. Tolstova, Niyra.F. Benalieva  
CLINICAL CASE OF JOB SYNDROME IN INFANT

119 Irina V. Zelenkova, Anastasiya M. Filimonova, Leyla S. Namazova-Baranova, Svetlana G. Gubanova, Viktor A. Gankovsky  
HOME LARYNGEAL TRAUMA: RARE CLINICAL CASE

123 Elena S. Kolevatova, Alla Yu. Shutkova, Elena V. Tush, Olga V. Khaletskaya  
CLINICAL CASE OF AGAMMAGLOBULINEMIA LATE DIAGNOSIS IN PRESCHOOL CHILD

### CLINICAL RECOMMENDATIONS

127 Khadizha M. Emirova, Tatiana Yu. Abaseeva, Alexander A. Baranov, Nato D. Vashakmadze, Elena A. Vishneva, Galina A. Generalova, Ekaterina Yu. Zakharova, Tatiana A. Kaluzhnaya, Sergey I. Kutsev, Leyla S. Namazova-Baranova, Tamara P. Makarova, Tea V. Margieva, Sofya A. Mtislavskaya, Aleksandr L. Muzurov, Tatiana E. Pankratenko, Marina M. Shilova, Marina V. Fedoseenko

#### MODERN APPROACHES TO THE MANAGEMENT OF CHILDREN WITH ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME

153 Alexander A. Baranov, Leyla S. Namazova-Baranova, Sergey I. Kutsev, Sergey N. Avdeev, Elena V. Polevichenko, Andrej S. Belevskiy, Elena I. Kondratyeva, Olga I. Simonova, Nataliya Yu. Kashirskaya, Victoria D. Sherman, Anna Yu. Voronkova, Evgeniya L. Amelina, Tatiana E. Gembitskaya, Stanislav A. Krasovskiy, Alexey G. Chermenskiy, Tatjana A. Stepanenko, Lilia R. Selimzyanova, Elena A. Vishneva, Yulia V. Gorinova, Elena A. Roslavtseva, Irina K. Asherova, Natalya A. Ilyenkov, Sergey K. Zyryanov, Niso D. Odinayeva, Tatjana Yu. Maksimycheva, Alexander V. Orlov, Sergey Yu. Semykin, Marina Yu. Chernukha, Igor A. Shaginyan, Lusine R. Avetisyan, Galina L. Shumkova, Natalya A. Krylova, [Ivan A. Dronov], Maria N. Kostyleva, Ludmila A. Zhelenina, Nikolay N. Klimko, Yuliya V. Borzova, Natalya V. Vasilyeva, Tatjana S. Bogomolova, Anna A. Speranskaya, Irina A. Baranova, Evgeny G. Furman, Vera V. Shadrina, Nikolay F. Shchapov, Nika V. Petrova, Ivan V. Pashkov, Olga M. Tsirulnikova, Dmitriy P. Polyakov, Valeriy M. Svistushkin, Eduard V. Sin'kov, Vyacheslav B. Chernykh, Svetlana A. Repina, Dmitriy A. Blagovidov, Mikhail P. Kostinov, Olga V. Kondratenko, Artem V. Lyamin, Svetlana V. Polikarpova, Alexander V. Polyakov, Tagui A. Adyan, Dmitry V. Goldstein, Tatjana B. Bukharova, Anna S. Efremova, Elena S. Ovsyankina, Ludmila V. Panova, Irina V. Cherkashina

#### MODERN APPROACHES IN MANAGEMENT OF CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS

93

### FOR PEDIATRICIANS' PRACTICE

196 Diana V. Sutovskaya, Alla V. Burlutskaya, Larisa V. Dubova, Daria R. Krylova, Liubov V. Gorbacheva  
IMMUNOLOGICAL POTENCY, EFFICACY, AND TOLERANCE OF "GAM-COVID-VAC" VACCINE  
AMONG STUDENTS: PROSPECTIVE STUDY

### SHORT REPORTS

201 RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN BASED ON EVIDENCE-BASED MEDICINE

203 NUTRITIONAL ASPECTS OF CHILD HEALTH PROGRAMMING

205 PNEUMOCOCCAL VACCINATION FOR CHILDREN AND ADULTS: ADVANCES AND ACHIEVEMENTS

209 CAPABILITIES OF ATOPIC DERMATITIS SYSTEMIC THERAPY WITH SELECTIVE IMMUNOSUPPRESSORS:  
RESOLUTION OF THE EXPERTS WORKSHOP OF DERMATOLOGY PROFILE

### FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA

212 THE XIX CONVENTION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION  
"ACTUAL PROBLEMS OF PEDIATRICS"

226 RESOLUTION OF THE XIX CONVENTION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION  
"ACTUAL PROBLEMS OF PEDIATRICS", MARCH 5–7, 2022, MOSCOW

228 RESOLUTION OF ALL-RUSSIAN VACCINE ASSEMBLY "PROTECTING GENERATIONS"

### NEWS

232 NEW MEDICATION FOR LENNOX-GASTAUT SYNDROME MANAGEMENT

232 LIST OF DISEASES WITH OFF-LABEL TREATMENT

232 PILOT PROJECT ON MASS NEONATAL SCREENING ON SMA AND PRIMARY IMMUNE DEFICIENCY DISEASES HAS STARTED

233 "CIRCLE OF GOOD" HAS EXPANDED THE LIST OF DISEASES FOR MEDICAL CARE

233 WHO REPORTS ABOUT HEPATITIS OUTBREAK IN CHILDREN IN SEVERAL COUNTRIES

### IN MEMORY OF

234 TO THE MEMORY OF LUDMILA M. SUKHAREVA

235 TO THE MEMORY OF ANATOLY I. VOLKOV

Идеальной пищей для ребенка является молоко матери

# Новое научное решение для ОРТІмальной прибавки массы тела и укрепления иммунитета



## Улучшенная рецептура с олигосахаридами грудного молока 2'FL\*

\* Олигосахариды 2'FL идентичны по структуре олигосахаридам, содержащимся в грудном молоке.

**ВАЖНОЕ ЗАМЕЧАНИЕ.** Оптимальное питание для матерей и их детей в течение первых 1000 дней является основополагающим для здоровья на всю жизнь. Мы считаем, что лучший способ кормить ребенка — это кормить грудью. Грудное молоко обеспечивает идеально сбалансированное питание и защиту от болезней для младенцев. Здоровый рацион матери во время беременности и после родов помогает создавать депо питательных веществ, необходимых для здоровой беременности, а также для подготовки и поддержания лактации. Вернуться к грудному вскармливанию после его отмены, трудно, такой отказ имеет социальные и финансовые последствия. Необоснованное введение частичного кормления из бутылочки или других продуктов и напитков, отрицательно влияет на кормление грудью. Если мать принимает решение об отказе от грудного вскармливания, важно привести ей изложенные выше доводы и проинструктировать как правильно готовить смесь, делая особый акцент на том, что некипячёная вода, нестерилизованные бутылки или неправильное разведение смеси могут привести к заболеванию ребенка.

\* Владелец товарных знаков: Société des Produits Nestlé S. A. (Швейцария). Товар зарегистрирован.

Информация только для медицинских работников



Bionorica®

## При затяжном насморке и риносинусите

Растительный лекарственный препарат

# Синупрет®

- Способствует устраниению заложенности носа
- Обладает противовирусным действием
- Предупреждает развитие осложнений



РУ: П №014247/01 от 28.03.2007/  
П №014247/02 от 28.03.2007.

## При тонзиллитах и ОРВИ

Растительный лекарственный препарат

# Тонзилгон® Н

- Способствует уменьшению воспаления и боли в горле
- Помогает снизить количество обострений хронического тонзиллита<sup>1</sup>
- Предупреждает развитие осложнений при ОРВИ



РУ: П №014245/01 от 29.12.2011;  
П №014245/02 от 30.12.2011.

## При кашле и бронхите

Растительный лекарственный препарат

# Бронхипрет®

- Снижает интенсивность и частоту приступов кашля<sup>2</sup>
- Способствует уменьшению воспаления<sup>3,4</sup>
- Облегчает выведение мокроты<sup>5</sup>



РУ: ЛС-001464 от 30.12.2011;  
ЛС-000181 от 05.04.2010.

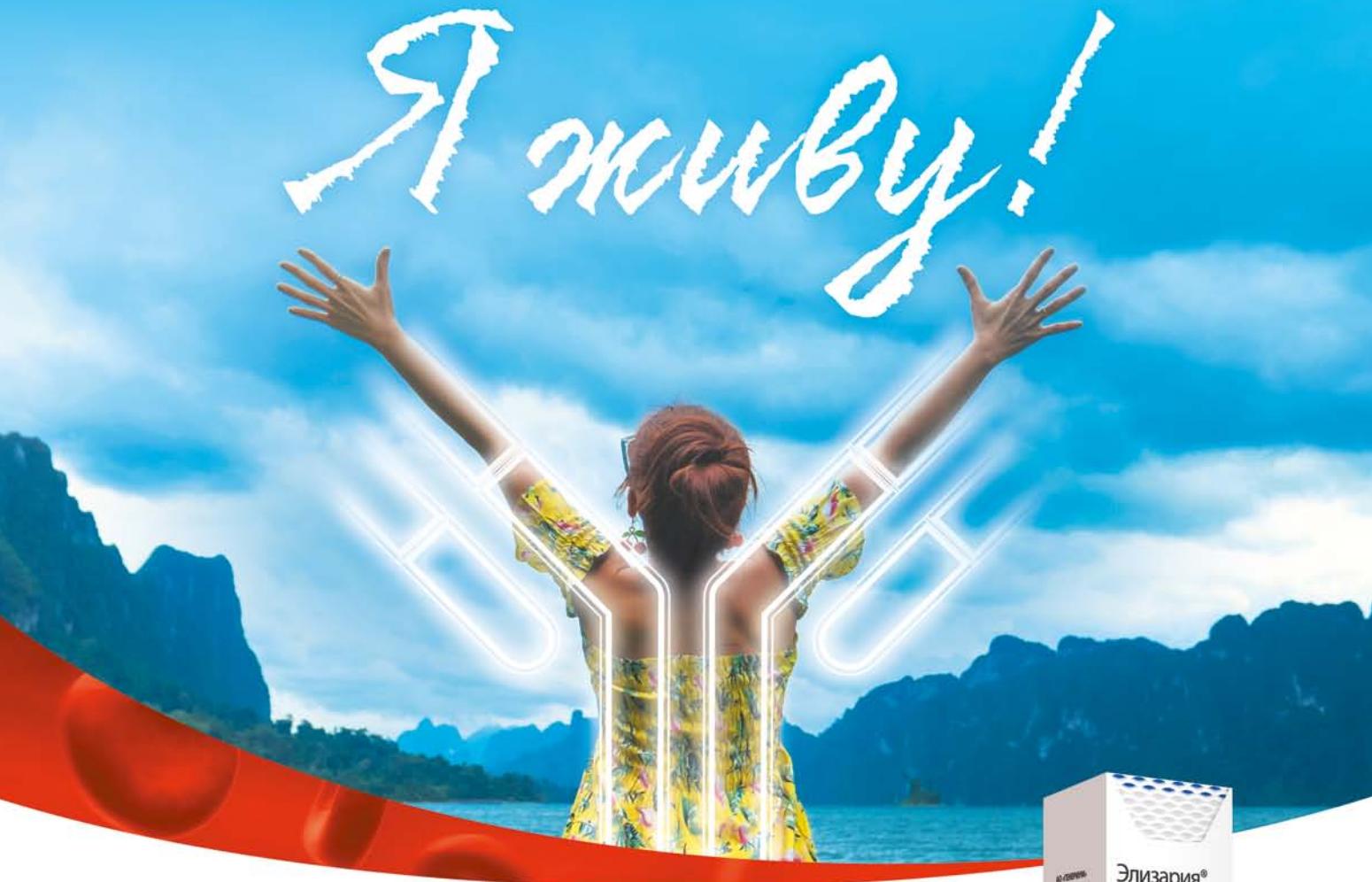
\* Синупрет® (капли) – для взрослых и детей от 2 лет; Синупрет® (таблетки) – для взрослых и детей от 6 лет. \*\* Тонзилгон® Н (капли) – для взрослых и детей от 1 года; Тонзилгон® Н (таблетки) – для взрослых и детей от 6 лет. \*\*\* Бронхипрет® (сироп) – для взрослых и детей от 1 года; Бронхипрет® ТП (таблетки) – для взрослых и детей старше 12 лет. 1. Дроздова М. В., Рязанцев С. В. Опыт применения препарата Тонзилгон® Н при лечении хронического тонзиллита у часто болеющих детей. Российская оториноларингология, 2016; №5(84):120-125. doi: 10.18692/1810-4800-2016-5-120-125. 2. Измаил Х. и соавт. Бронхипрет® и синтетические муколитики при остром бронхите: сравнительное когортное исследование. Фарматека. 2005. №19 (14). С. 86–90. 3. Seibel J. et al. Bronchipret® syrup containing thyme and ivy extracts suppresses bronchoalveolar inflammation and goblet cell hyperplasia in experimental bronchoalveolitis. Phytomedicine 22(2015): 1172–1177. 4. Seibel J. et al. Clinical Phytoscience (2018) 4:4. DOI 10.1186/s40816-018-0062-2. 5. Инструкция по медицинскому применению Бронхипрет® сироп/Бронхипрет® ТП

# Природа. Наука. Здоровье.

РЕКЛАМА

**www.bionorica.ru**

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.



# ЭЛИЗАРИЯ®

ЭКУЛИЗУМАБ

- Первый биоаналог экулизумаба<sup>1-3</sup>
- Быстро и стабильно снижает активность терминального комплекса комплемента<sup>1,2</sup>
- Предотвращает внутрисосудистый гемолиз у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией<sup>1,2</sup>
- Улучшает качество жизни пациентов<sup>1</sup>



**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Элизария®.** Регистрационный номер: ЛП-005395-110319. **Фармакодинамика.** Экулизумаб подавляет активность терминального комплекса комплемента человека, обладая высокой аффинностью к его C5-компоненту, вследствие чего полностью блокируется расщепление компонента C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. Таким образом, экулизумаб восстанавливает регуляцию активности комплемента в крови и предотвращает внутрисосудистый гемолиз у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), а также предотвращает избыточную активность терминального комплекса у пациентов с атипичным гемолитико-уре米ческим синдромом (агУС), где причиной заболевания является генетически обусловленная дисрегуляция системы комплемента. С другой стороны, дефицит терминального комплекса комплемента сопровождается повышенной частотой развития инфекций инкапсулированных микроорганизмами, главным образом, менингококковой инфекции. При этом экулизумаб поддерживает содержание ранних продуктов активации комплемента, необходимых для опсонизации микроорганизмов и выведение иммунных комплексов. Лечение препаратом Элизария® сопровождается быстрым и стабильным снижением активности терминального комплекса комплемента.

**Показания к применению.** Препарат Элизария® показан для лечения пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ). Эффективность экулизумаба подтверждена у пациентов с гемолизом и сопутствующими клиническими симптомами, свидетельствующими о высокой активности заболевания, вне зависимости от потребности в гемотрансfusionах в анамнезе; атипичным гемолитико-уре米ческим синдромом (агУС). **Противопоказания для применения.** Повышенная чувствительность к экулизумабу, белкам хомяков или другим компонентам препарата. Период грудного вскармливания. Активная инфекция Neisseria meningitidis. Отсутствие вакцинации против Neisseria meningitidis (если нет соответствующей профилактической антибиотикотерапии в течение 2 недель после вакцинации). **Способ применения и дозы.** Внутривенно капельно в течение 25–45 минут для взрослых и в течение 1–4 часов для пациентов детского возраста. Пароксизмальная почечная гемоглобинурия: курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии. Начальный цикл: 600 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение 4 недель. Поддерживающая терапия: 900 мг препарата Элизария® на 5-й неделе, с последующим введением 900 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дня. Атипичный гемолитико-уре米ческий синдром: курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии. Начальный цикл: 900 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение 4 недель. Поддерживающая терапия: 1200 мг препарата Элизария® на 5-й неделе, с последующим введением 1200 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дня. **Применение в педиатрии.** Для пациентов с ПНГ и агУС моложе 18 лет доза препарата Элизария® определяется в зависимости от веса ребенка. **Побочные действия.** Наиболее частым нежелательным явлением при лечении экулизумабом является головная боль (отмечалась, главным образом, в начальном цикле терапии). Наиболее тяжелым нежелательным явлением является менингококковый сепсис. **Организация, принимающая претензии по качеству и сообщения о нежелательных реакциях от потребителей:** АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14, [rve@generium.ru](mailto:rve@generium.ru). Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария®, перед его назначением.<sup>3</sup>

1. Kulagin A, Ptushkin V, Lukina E, et al. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. *Blood.* 2019; 134 (Suppl. 1): 3748. (Кулагин А., Птушкин В., Лукина Е. и др. III фаза клинического исследования Элизарии® и Солиризи® у взрослых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией: результаты сравнительного анализа эффективности, безопасности и фармакологических данных. Журнал Блд. 2019; 134 (прил. 1): 3748). 2. Ptushkin V.B., Kulagin A.D., Lukina E.A. и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченных пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. Терапевтический архив. 2020; 92 (7): 77–84. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария®, [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx).

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

АО «ГЕНЕРИУМ». 123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, подъезд 2  
Тел./факс: +7 (495) 988-47-94, [www.generium.ru](http://www.generium.ru)

 Generium  
Pharmaceuticals

## Свобода дыхания!

- СНИЖАЕТ ВЯЗКОСТЬ МОКРОТЫ<sup>1</sup>
- УЛУЧШАЕТ ФУНКЦИЮ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ<sup>2,3</sup>
- СНИЖАЕТ РИСК ВОЗНИКОВЕНИЯ ИНФЕКЦИИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ<sup>2,3</sup>



НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

### Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тигераза®

Регистрационный номер: ЛП-005537. **Международное непатентованное название:** дорназа альфа. **Лекарственная форма:** раствор для ингаляций. **Фармакотерапевтическая группа:** отхаркивающее муколитическое средство. **Код АТХ:** R05CB13. **Показания к применению:** Симптоматическая терапия в комбинации со стандартной терапией муковисцидоза у пациентов со значением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) не менее 40 % от нормы с целью улучшения функции легких. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу препарата или его компонентам. **С осторожностью:** Беременность, период грудного вскармливания. Дети до 5 лет. **Способ применения и дозы:** раствор в ампулах предназначен только для разового ингаляционного применения. Препарат Тигераза® нельзя разводить или смешивать с другими препаратами или растворами в емкости небулайзера. Смешивание препарата с другими лекарственными средствами может привести к нежелательным структурным и/или функциональным изменениям препарата Тигераза® или другого компонента смеси. 2,5 мг дорназы альфа (соответствует содержанию 1 ампулы – 2,5 мл неразведенного раствора, 2500 ЕД) один раз в сутки, ингаляционно, без разведения, с помощью джет-небулайзера. Правила проведения ингаляции: препарат Тигераза® можно вводить с помощью джет-небулайзера с компрессором многоцветного использования, кроме ультразвуковых, поскольку они могут инактивировать действующее вещество препарата или не обеспечить необходимой степени распыления жидкости. **Побочные действия:** Нежелательные реакции при лечении дорназой альфа возникают редко (<1/1000), в большинстве случаев слабо выражены, носят прерывистый характер и не требуют коррекции дозы. Нарушения со стороны органа зрения: конъюнктивит. Нарушения со стороны дыхательной системы: органов грудной клетки и средостения: изменение голоса, одышка, фарингит, ларингит, ринит (все неинфекционной природы), инфекции дыхательных путей, в том числе вызванные Pseudomonas, увеличение бронхиального секрета. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диспепсия. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, крапивница. Общие расстройства: боли в груди (плевральная/некардиогенная), периксика, головная боль. Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: снижение показателей функции дыхания. **Пациенты,** у которых возникают нежелательные явления, совпадающие с симптомами муковисцидоза, могут, как правило, продолжать применение дорназы альфа. Нежелательные явления, приведшие к полному прекращению лечения дорназой альфа, наблюдались у очень небольшого числа пациентов, а частота прерывания терапии была сходной с назначением плацебо (2%) и дорназы альфа (3%). **Формы выпуска:** по 2,5 мг/2,5 мл раствора для ингаляций в ампулах полимерных, изготовленных методом термической экструзии, в ампулах полимерных – в светозащитном пакете из комбинированного материала. **Срок годности:** 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

1. Shak S, Capon DJ, Hellmiss R et al. Recombinant human DNase I reduces the viscosity of cystic fibrosis sputum. Proceedings of the National Academy of Science – USA 1990; 87: 9188-9192. (Труды национальной академии наук США 1990; 87:9188-9192). 2. J.M. Quan et al., Journal of pediatrics. 2001; 139:813-820. (Журнал педиатрии, 2001; 139:813-820). 3. Амелина Е.Л. и др. Эффективность и безопасность биоаналогичного лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) при длительной симптоматической терапии пациентов с муковисцидозом: результаты клинического исследования III фазы //Пульмонология. – 2020. – №. 29. – №. 6. – С. 695-706.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.  
Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

АО «Генериум», 123112, г. Москва, ул. Тестовая, 10; тел.: +7(495) 988-47-94; www.generium.ru



## Обращение к читателям



### Дорогие друзья, коллеги!

В начале марта состоялся XIX Съезд педиатров России, посвященный 95-летию нашей профессиональной ассоциации, и это было, безусловно, самое главное событие педиатрической повестки весны-2022. Трудно переоценить его значимость для всего сообщества специалистов, работающих с детьми, ведь в программе было все: лекции с изложением последних новостей медицинской науки, разбор клинических случаев, дискуссии по самым наболевшим вопросам педиатрии и сопряженных специальностей, круглые столы, заседания экспертных групп, выступления иностранных спикеров, производителей, юристов, представителей Минздрава России, ФФОМС, РПЦ, обсуждение этических вопросов медицины, в том числе детской, проблем психологии и педагогики, нравственного становления молодого поколения россиян. Обо всем этом написано в нашем постстрелизе съезда и кратких сообщениях, освещавших отдельные заседания более подробно. По итогам съезда принята резолюция.

Возвратившись к своей повседневной деятельности, наши коллеги с еще большим рвением стали трудиться, стараясь принимать решения только с позиций доказательной медицины, а потому клинические рекомендации на очередном витке стали очень востребованными (в этом номере мы публикуем два документа — клинические рекомендации по ведению детей с аГУС и с муковисцидозом), так же как и обзоры литературы (читайте про расстройства со стороны органов ЖКТ у детей с РАС и про поражения кожи у детей с COVID-19) и дайджесты последних новостей медицины.

Привычка делиться друг с другом интересными клиническими наблюдениями продолжена и на страницах этого журнала. Обязательно ознакомьтесь с историями пациентов, изложенными докторами из Москвы и других городов нашей страны.

Примечательно, что перед началом пандемии COVID-19 в 2020 году педиатры были последними, кто успел провести свой конгресс офлайн, а в 2021 и 2022 годах мы были первыми, кто открывал череду гибридных мероприятий, предусматривающих очное присутствие участников. Об этой возможности встретиться с коллегами лицом к лицу, глаза в глаза мы мечтали долгие месяцы ковидных ограничений. И, переосмысливая все эти события, хочется подчеркнуть — это все очень знаково: значит, педиатры — очень хорошие люди, если сбываются их мечты! Пусть так будет всегда!

С уважением,

**главный редактор журнала, академик РАН, профессор, заслуженный деятель науки РФ,  
заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова,  
руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»,  
советник ВОЗ, член бюро Исполкома Международной педиатрической ассоциации,  
паст-президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA),  
почетный профессор Университета Фоджа (Италия),  
почетный член педиатрического факультета Королевского колледжа терапевтов Ирландии  
Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова**

### Dear friends and colleagues!

We held the 19th Convention of Pediatricians of Russia in early March. It was dedicated to the 95th anniversary of our professional association and it became definitely the most significant pediatric event of the pediatric agenda during the spring period of 2022. Its role for the entire community of specialists working with children could hardly be overestimated as the program has included everything: lectures with latest news of medical science, analysis of clinical cases, discussions on the most crucial issues of pediatrics and other "related" specialties, round tables, expert groups meetings, speeches from foreign speakers, manufacturers, lawyers, representatives of the Ministry of Health of Russian Federation, Federal Compulsory Medical Insurance Fund, Russian Orthodox Church, discussion of medical ethical issues (pediatrics included), psychology and pedagogy issues, establishment of moral values in Russian young generation. All this is covered in details in the Convention post-release and in brief messages on individual meetings of the Forum. The resolution was adopted on the results of the Convention.

Our colleagues have doubled down on their daily activities trying to make only evidence-based decisions and, therefore, clinical guidelines became very relevant (we publish two documents in this issue — Clinical Guidelines on the Management of Children with aHUS and Cystic Fibrosis), as well as literature reviews (read about gastrointestinal disorders in children with ASD and about skin lesions in children with COVID-19), and digests of the latest medical news.

The habit to share interesting clinical cases with each other has continued on the pages of this journal. Read more about the patients whose stories are presented by doctors from Moscow and other cities of our country.

It is notable that pediatricians were the last to hold their congress off-line before the start of the COVID-19 pandemic in 2020, and we were the first to open a series of hybrid events with in-person participation in 2021 and 2022. We have dreamed about this opportunity to meet our colleagues face to face, eye to eye, for many months during COVID-19 limitations. And now, I want to emphasize after taking the new look at all these events, that this is really significant, pediatricians are very good people as their dreams come true! Make it happen!

Sincerely,

**Editor-in-Chief, Member of the RAS, Professor, Honoured Scientist of the Russian Federation,  
Head of the Pediatric Department of Pediatric Faculty of N. I. Pirogov Russian National  
Research Medical University, Head of Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National  
Research Centre of Surgery, WHO consultant, Member of the International Pediatric Association (IPA) Standing  
Committee Board, the Past-President of the European Paediatric Association (EPA/UNEPSA), Honorary professor of  
University of Foggia (Italy),  
Honorary member of pediatric department of Royal College of Physicians of Ireland  
Leyla Namazova-Baranova**

**З.Я. Сулейманова<sup>1</sup>, Н.В. Устинова<sup>1, 2</sup>, Т.В. Турти<sup>1, 3</sup>**

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

<sup>2</sup> Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Особенности гастроинтестинальных нарушений у детей с расстройствами аутистического спектра: обзор литературы

**Автор, ответственный за переписку:**

Сулейманова Зоя Ядитовна, кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела социальной педиатрии и организации мультидисциплинарного сопровождения детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

**Адрес:** 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, **тел.:** +7 (499) 400-47-33, +7 (987) 296-38-48, **e-mail:** z.suleymanova00@gmail.com

Расстройства аутистического спектра (PAC) — распространенные нарушения развития нервной системы, отличающиеся неоднородностью с высокой вариабельностью и гетерогенностью по тяжести психических, неврологических и соматических симптомов. Гастроинтестинальные расстройства, такие как абдоминальная боль, запор, диарея, гастроэзофагеальный рефлюкс, расстройства питания, нарушения кишечной микробиоты, часто встречаются у аутичных детей. Выявлена взаимосвязь между степенью выраженности желудочно-кишечных нарушений и тяжестью поведенческих симптомов при PAC. Существует необходимость ранней диагностики и оценки гастроинтестинальных нарушений при PAC, возможности их коррекции с целью оптимизации питания, разработки индивидуального комплексного лечения и тактики ведения с привлечением специалистов различных профилей.

**Ключевые слова:** расстройства аутистического спектра, дети, гастроинтестинальные нарушения, кишечная микробиота, расстройства питания

**Для цитирования:** Сулейманова З.Я., Устинова Н.В., Турти Т.В. Особенности гастроинтестинальных нарушений у детей с расстройствами аутистического спектра: обзор литературы. Педиатрическая фармакология. 2022;19(2):99–104. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2397>

## ОБОСНОВАНИЕ

В последние годы наблюдается рост показателей распространенности расстройств аутистического спектра (PAC) в педиатрической популяции в ряде стран,

в том числе и в России, что привлекает внимание и требует дополнительных исследований. В настоящее время, по оценке Всемирной организации здравоохранения, PAC в мире диагностируется в среднем у 1 ребенка

**Zoya Y. Suleymanova<sup>1</sup>, Natalia V. Ustinova<sup>1, 2</sup>, Tatiana V. Turti<sup>1, 3</sup>**

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

<sup>2</sup> G.E. Sukharevskaya Research and Practical Center of Mental Well-Being of Children and Adolescents, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

# Features of Gastrointestinal Malformations in Children with Autism Spectrum Disorders: Literature Review

Autism spectrum disorders (ASDs) are common neurodevelopmental disorders characterized by heterogeneity and high variability in severity of mental, neurological, and somatic symptoms. Such gastrointestinal malformations as abdominal pain, constipation, diarrhea, gastroesophageal reflux, nutritional disorders, intestinal microbiota disorders are common in autistic children. The association between the severity of gastrointestinal malformations and the severity of behavioral symptoms in ASDs was revealed. Early diagnosis and assessment of gastrointestinal malformations in ASDs is crucial for their further correction to optimize nutrition, to develop individual complex treatment and management with the involvement of multidisciplinary specialists.

**Keywords:** autism spectrum disorders, children, gastrointestinal malformations, intestinal microbiota, nutritional disorders

**For citation:** Suleymanova Zoya Y., Ustinova Natalia V., Turti Tatiana V. Features of Gastrointestinal Malformations in Children with Autism Spectrum Disorders: Literature Review. Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2022;19(2):99–104. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2397>

из 160 детей [1]. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention; CDC), опубликованным в 2018 г., распространенность аутистических расстройств в США составила 23 случая на 1000 детей (каждый 44-й ребенок) в возрасте 8 лет [2]. По официальным данным Росстата, с 2014 по 2018 г. показатели заболеваемости аутизмом (детским и атипичным) у детей в возрасте до 14 лет увеличились на 107,1% (с 5,3 до 11 на 10 000 детей), у подростков 15–16 лет — на 206,4% (с 1,8 до 5,78 на 10 000 подростков) [3, 4].

Необходимость ранней диагностики РАС и организации эффективной медицинской помощи, психологической коррекции доказана в многочисленных исследованиях, так как оказывает положительное влияние на абилитацию детей с нарушением нейроразвития. Симптомы аутистических расстройств отличаются неоднородностью с высокой вариабельностью и гетерогенностью по тяжести психических и неврологических проявлений, сопровождаются соматическими расстройствами, что значительно осложняет идентификацию маркеров на начальных этапах. В то же время ранний скрининг и стратификация групп пациентов необходимы, так как нервная система первых лет жизни все еще пластична, и при своевременной медицинской помощи существует возможность предотвращения или ослабления эскалации симптомов расстройства [5, 6].

Процесс роста распространенности РАС часто связан с расширением границ диагностических критериев с признанием нейроразнообразия аутистических состояний, появлением универсальных скринингов, ранней диагностикой сопутствующего генетического синдрома, повышенной осведомленностью общественности, а также пересмотром существовавшей ранее классификации нозологии (DSM-5) [7–9].

### Цель исследования

Целью данного исследования является обзор современных научных данных о гастроинтестинальных нарушениях у детей при РАС, содержащихся в базах PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) и Google Scholar (<https://scholar.google.com>).

### МЕТОДЫ

Обзор научных статей в базах PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) и Google Scholar (<https://scholar.google.com>) был выполнен в октябре–ноябре 2021 г. с использованием следующих поисковых запросов: «autism», «autistic», «autism spectrum disorder», «mitochondrial», «gastrointestinal disorders», «eating behavior», «gut microbiota». В результате проанализированы 237 публикаций. Списки ссылок на обзоры и включенные исследования были изучены для выявления потенциально релевантных статей. Затем выполнялся поиск статей в структуре списка литературы с целью выявления всех статей, которые были указаны авторами, что позволило идентифицировать дополнительные литературные источники. После получения результатов поиска отбирались публикации, в которых обсуждались вопросы, соответствующие цели исследования. Исключение дублирующих публикаций осуществлялось вручную. На этом этапе была сформирована первичная база публикаций. После тщательного изучения публикации не включались, если они не участвовали в основном анализе, не были на английском языке, были отчетами о случаях, были опубликованы до 2015 г. В результате в качественный синтез включены 44 статьи.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

РАС представляют собой клинически и этиопатогенетически гетерогенную группу нарушений нейроразвития, характеризующихся особенностями социального взаимодействия, дефицитом общения и ограниченным, стереотипным поведением (DSM-5 и МКБ-10) [6].

Фенотип РАС ассоциируется с некоторыми генетическими синдромами (синдромы Мартина – Белл, Дауна, Прадера – Вилли, Ангельмана, Смит – Магенис, ДиДжорджи и др.), хромосомными и генными мутациями, наследственными нарушениями обмена веществ (фенилкетонурия, гомоцистинурия, дефицит киназы кето-кислотной дегидрогеназы жирных кислот с разветвленной цепью, синдром Смита – Лемли – Опица, синдром Санфилиппо и др.), эпилепсией [10, 11]. В научных исследованиях последних лет особое внимание отводится гастроинтестинальным нарушениям, ассоциированным с РАС [1, 6, 7].

### Состояние кишечной микробиоты у детей с РАС

Значительное число исследовательских групп отмечают, что у детей с РАС имеются особенности микробиома кишечника по сравнению с нейротипичными детьми [12–16]. Изменения микробиома кишечника оказывают влияние на развитие нервной системы, поскольку невозможно отрицать двунаправленную коммуникацию между кишечником и мозгом [17, 18]. D. Campion и соавт. в своей работе отмечают, что кишечная микробиота играет важную роль в кишечном гомеостазе, в развитии центральной нервной системы, а также в поведенческой модуляции и повторяющихся дисбалансах кишечной микробиоты аутичных людей [19]. Микробиота кишечника, выделяя метаболиты, оказывает существенное влияние на функционирование центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). P. Chakraborty и соавт. исследовали взаимосвязь тяжести симптомов аутистических нарушений и желудочно-кишечных симптомов у 176 детей с РАС в возрасте от 2 до 7 лет. Большинство (93,2%) пациентов имели желудочно-кишечные симптомы, и у 88,1% участников было более одного симптома. Наиболее частые симптомы у обследованных детей отмечались в виде запора, ограничения в еде, проявления метеоризма и абдоминальной боли. Выявлена корреляция между степенью выраженности нарушений ЖКТ и тяжестью поведенческих симптомов [20].

A. Fattorusso и соавт. считают, что измененный микробиом кишечника у детей с РАС не носит уникального характера, и некоторые результаты противоречивы, возможно, из-за неоднородности включенных в исследование пациентов [21]. При этом дисфункция кишечника часто встречается у детей с РАС и может коррелировать с тяжестью аутизма в зависимости от степени воспалительных изменений в кишечнике. Так как пробиотики уменьшают воспалительные процессы в кишечнике и облегчают гастроинтестинальные симптомы, вероятность потенциального положительного воздействия пробиотиков с целью уменьшения симптомов аутистических нарушений требует дальнейшего изучения [22].

Наличие признаков иммунной дисфункции у детей с РАС продемонстрировано в исследовании D.R. Rose и соавт. Было обнаружено повышение уровня провоспалительных цитокинов IL-5, IL-15 и IL-17 с более низким уровнем регуляторного цитокина TGF $\beta$ 1 по сравнению с контрольной группой на фоне признаков повышенной проницаемости кишечной стенки [23].

В ряде исследований отмечена более высокая заболеваемость *Clostridium* у аутичных детей [21]. В качестве подтверждения гипотезы о *Clostridium* как о потенциальном факторе риска РАС приводится исследование, в котором у детей с аутистическими расстройствами после проведенного курса ванкомицина значительно улучшились нейроповеденческие и желудочно-кишечные симптомы [24].

В настоящее время активно ведется поиск иных эффективных методов воздействия на микробиоту кишечника. Исследование, проведенное D.W. Kang и соавт., заключалось в трансплантации фекальной микробиоты в высоких дозах в течение 7–8 нед детям с РАС от здоровых доноров с предварительным 2-недельным курсом лечения пероральными невасасывающими антибиотиками. Терапия переноса микробиоты улучшила состав кишечной микробиоты на 8 нед и на 80% снизила выраженную гастроинтестинальные симптомов у детей с аутистическими расстройствами к окончанию лечения [25]. В ряде исследований также было продемонстрировано очевидное улучшение самочувствия, уменьшение выраженности желудочно-кишечных расстройств, изменение структуры микробиома кишечника и увеличение микробного разнообразия после переноса кишечной микробиоты [26, 27]. Тактика фекальной трансплантации представляется новым альтернативным подходом к лечению нарушения кишечной микробиоты при РАС, требующим дальнейшего изучения.

При недавнем изучении микробиоты полости рта не было выявлено различий в ее разнообразии в образцах слюны нейротипичных детей и детей с аутистическими нарушениями. Однако в образцах слюны пациентов с аутистическими нарушениями была обнаружена низкая распространенность комменсального микроорганизма *Prevotella*, участвующего в метаболизме сахаридов и биосинтезе витаминов [28].

В различных исследованиях состава кишечной микробиоты приводятся данные о значительном повышении количества *Clostridium*, *Desulfovibrio*, *Caloramator*, *Alistipes*, *Sarcina*, *Akkermansia*, *Sutterellaceae* и *Enterobacteriaceae*, ответственных за продукцию токсичных для организма метаболитов, дополнительно оказывающих патогенетическое действие при РАС. Обнаружена более высокая распространенность этих микроорганизмов в микробиоте, чем у нейротипичных детей. При этом имеются достоверные признаки снижения содержания микроорганизмов (рода *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, семейства *Veillonellaceae*, *Coprococcus*, *Prevotella* spp., *Akkermansia muciniphila*), оказывающих протективное противовоспалительное действие на слизистую оболочку кишечника, обеспечивающих ферментацию углеводов и синтез витаминов, аминокислот [16, 21].

Нарушения кишечной микробиоты при РАС может иметь также грибковый компонент, обусловленный наличием *Candida albicans*. В более широком смысле — кандидозное поражение свидетельствует о признаках облегченной адгезии псевдогифов грибов вследствие снижения барьерных функций слизистой оболочки пищеварительного тракта. Кроме того, грибы *Candida albicans* продуцируют токсичные метаболиты, что, возможно, также вносит определенный вклад в манифестиацию гастроинтестинальных нарушений [29]. Тем не менее, роль грибов в развитии РАС до конца не выяснена, и необходимы дополнительные исследования.

Таким образом, хотя было опубликовано множество исследований кишечной микробиоты при РАС, до сих пор нет единого мнения о точном составе кишечного микробиома, который специфичен для людей с РАС.

## Взаимосвязь с расстройством питания

Исследования показали, что дети с расстройствами аутистического спектра находятся в группе риска развития расстройств питания и пищевого поведения. Среди детей и подростков с расстройствами пищевого поведения распространность РАС составляет, по разным данным, от 3 до 10% [30].

До 75% детей с РАС имеют избирательность в питании, связанную с зависимостью от текстуры, запаха, цвета или температуры продуктов, ритуальное поведение при приеме пищи и компульсивное употребление определенных продуктов. Отказ от еды может проявляться длительным удерживанием пищи во рту, руминацией, неспособностью прожевать или проглотить ее вследствие задержки развития оральных моторных навыков [31]. Поэтому существует необходимость в первую очередь исключить гастроэзофагеальный рефлюкс, зубную боль, пищевую аллергию, непереносимость лактозы и хронические запоры. Первые проблемы, связанные с поведением во время приема пищи и выбором еды, появляются у детей в 16 мес и часто сохраняются в подростковом возрасте. Расстройства пищевого поведения при аутистических нарушениях могут быть связаны с основными симптомами ограничительного и повторяющегося поведения и различиями в сенсорном восприятии пищи [7]. F. Solmi и соавт. описывают масштабное исследование, проведенное в Великобритании с помощью анкетирования, в выборке которого участвовал 5381 подросток в возрасте 7, 11, 14 и 16 лет. Вопросы анкеты отражали основные поведенческие расстройства пищевого поведения (ежедневно, еженедельно), которые использовались в ряде предыдущих исследований. При оценке результатов обращалось внимание на течение беременности, возраст и образование матери, ее антропометрические данные, наличие послеродовой депрессии и расстройств пищевого поведения в течение жизни. Обнаружено, что подростки, которые в возрасте 14 лет сообщают о расстройствах пищевого поведения, уже имели более выраженные аутические социальные черты в возрасте 7 лет по сравнению с группой контроля. Полученные результаты позволили предположить, что выраженные аутические черты в детстве могут представлять фактор риска развития расстройства пищевого поведения в подростковом возрасте [32].

Аутистические расстройства также часто бывают связаны с трудностями обработки сенсорной информации, включая чрезмерную или недостаточную чувствительность к сенсорным стимулам в окружающей среде. Атипичная сенсорная обработка признана особенностю РАС и встречается в 45–95% случаев. L.T. Chistol и соавт. в проведенной работе оценили взаимосвязь между оральной сенсорной обработкой и селективностью приема пищи у детей с РАС и у нейротипичных детей [33]. Авторы пришли к выводу, что большинство детей с РАС имели атипичные сенсорные характеристики, более узкий пищевой набор, отказываясь от большего количества продуктов, потребляли меньшее количество фруктов и овощей, что требует взаимодействия с многопрофильной группой специалистов.

Типичное развитие пищевого поведения состоит в том, что большинство детей проходят стадию пищевой неофобии, при которой отказ здорового ребенка принимать новые продукты в свой привычный рацион носит преходящий характер. Однако дети с нетипичным избеганием пищевых продуктов не желают есть знакомые продукты или пробовать новые, что наблюдается в 35% случаев, и не реагируют на повторное введение

продуктов так, как нейротипичные дети [34]. Без вмешательства со стороны педиатров и родителей диета детей с избирательным приемом пищи остается ограниченной до взрослого возраста, поэтому необходимо раннее выявление трудностей в питании. В дальнейшем полезна многопрофильная помощь специалистов для улучшения сенсорных ощущений, связанных с приемом пищи, а также для повышения адекватности и разнообразия в питании.

### Гастроинтестинальные симптомы

Исследовательские группы, занимающиеся вопросами, связанными с аутистическими расстройствами у детей и подростков, подчеркивают высокую распространенность у них сопутствующих гастроинтестинальных нарушений. По данным обзора C. Holingue и соавт., средняя распространенность запора среди аутичных детей составляет 22,2% (4,3–45,5%), диареи — 13,0% (2,3–75,6%) и других симптомов — 46,8% (4,2–96,8%) [35]. Среди других симптомов встречаются жалобы на абдоминальную боль, метеоризм, рвоту, проявления гастроэзофагеального рефлюкса.

В исследовании M. Prosperi и соавт. изучались распространность и характер желудочно-кишечных симптомов и пищевой избирательности у 163 дошкольников с РАС. По данным исследования, 40,5% детей с РАС имели хотя бы один тяжелый желудочно-кишечный симптом или пищевую селективность. Группа исследуемых детей имела также проблемы со сном, самоповреждающее поведение и повышенную тревожность, но не отличалась значительно по показателям IQ и степени тяжести аутизма [36].

Вследствие нарушенной коммуникации, измененного восприятия большинство пациентов затрудняются сообщить об абдоминальной боли и могут проявлять возбуждение, нарушение сна и другие поведенческие симптомы, не указывая на наличие симптомов со стороны ЖКТ. Диагностика патологических состояний этой группы пациентов бывает сложной и длительной. Спектр аутистических симптомов, влияющих на гастроинтестинальные симптомы, включает сопротивление изменениям рациона питания, коморбидную тревогу, нарушение моторики пищеварительного тракта и измененное сенсорное восприятие в виде болевого синдрома [7].

B. Restrepo и соавт. в своей работе отметили, что гастроинтестинальные симптомы чаще встречались у детей с РАС по сравнению с группой нейротипичных детей (47,8 и 17,8% соответственно). При этом 30,6% детей с аутистическими нарушениями испытывали множественные симптомы со стороны ЖКТ по сравнению с группой контроля (5,4%). Одновременно гастроинтестинальные расстройства сопровождались усилением самоповреждающего поведения, соматическими жалобами, сокращением продолжительности сна [37].

Возможно, заподозрить коморбидную патологию приемлемо по изменению состояния и усиливающейся стереотипности поведения, гиперактивности, повышению тревожности, агрессии, самоповреждению, которые коррелируют с выраженной гастроинтестинальными симптомами [38]. Вопрос причинно-следственной связи между выраженной поведенческими симптомами и появлением нарушений со стороны ЖКТ остается еще открытым. В настоящее время также нет убедительных свидетельств связи РАС с целиакией, иммуноопосредованными заболеваниями.

Дети и подростки с РАС имеют повышенный риск развития ожирения и избыточного веса вследствие мень-

шего интереса к активному поведению и занятиям спортом, нарушения сна, приверженности к повторяющемуся режиму питания, включающему высококалорийные продукты, возможного назначения по показаниям и приема препаратов (нейролептиков, противосудорожных препаратов), способствующих увеличению массы тела [7].

В обзоре J. Wasilewska и M. Klukowski [39] приводятся сведения эндоскопических исследований верхних и нижних отделов ЖКТ у детей с аутистическими расстройствами. Результаты показали эндоскопические и гистопатологические признаки рефлюкс-эзофагита, хронического гастрита и хронического дуоденита. При колоноскопических исследованиях часто выявлялись илеоколит и воспалительные инфильтраты слизистой оболочки тонкого и толстого кишечника. Часть пациентов имели признаки хронического воспаления слизистой оболочки кишечника низкой степени, которые являлись продромальными фазами воспалительного заболевания кишечника.

В исследовании A. Krigsman и S.J. Walker приводятся результаты колоноскопии при РАС, которые демонстрируют признаки хронического воспалительного повреждения тонкого и толстого кишечника в виде инфильтрации иммунными клетками слизистой оболочки кишечника, узловой лимфоидной гиперплазии, участков лимфангиэктомии кишечной стенки. Но, по мнению авторов, уникальные воспалительные характеристики ассоциированного с РАС энтерита отличаются от картины воспалительных заболеваний кишечника. При микроскопии образцов биопсии обнаружены усеченные и разрушенные микроворсинки энteroцитов с процессами самовосстановления в виде фибринозного покрытия, что приводит к нарушению процессов пищеварения вследствие исчезновения ферментов щеточной каймы и повышения кишечной проницаемости. Внутрипросветное содержимое кишечника в виде макромолекул поступает в капилляры слизистой оболочки кишечника, вызывая местную активацию В- и Т-лимфоцитов с последующей выработкой провоспалительных цитокинов, антител, иммунных комплексов и их поступлением в периферическое кровеносное русло. Провоспалительные цитокины, образующиеся в кишечнике, могут преодолевать гематоэнцефалический барьер, оказывая нейротоксическое воздействие [40]. В ряде исследований приводятся данные о сниженной экспрессии белков плотных контактов (трицептин, клаудин-1, окcludин), формирующих кишечный барьер, при высоких показателях зонулина, что свидетельствовало о наличии высокой проницаемости кишечного барьера [41–43].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Питание является определяющим фактором развития ребенка. Существует необходимость ранней диагностики и оценки гастроинтестинальных нарушений при РАС, возможности их коррекции с целью оптимизации питания, разработки индивидуального комплексного лечения и тактики ведения с привлечением специалистов различных профилей. Пути решения отражены в приказе Минздрава России от 13 июня 2019 г. N 396н «О внесении изменений в Порядок проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» [44], в котором указывается, что «в рамках профилактического медицинского осмотра несовершеннолетних, достигших возраста 2 лет, скрининг на выявление группы риска возникновения или наличия нарушений психического развития осуществляется путем проведения анкетирования родителей детей, осмотра врачом-психиатром детским в отноше-

нии детей, включенных в группу риска возникновения или наличия нарушений психического развития».

### **ВКЛАД АВТОРОВ**

З.Я. Сулейманова, Н.В. Устинова, Т.В. Турти внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и написание статьи, разделили ответственность за изложенные данные.

### **AUTHORS' CONTRIBUTION**

Zoya Y. Suleymanova, Natalia V. Ustinova and Tatiana V. Turti have played significant role in the search and analytical work and the manuscript writing, they shared the responsibility for the presented data.

### **ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Отсутствует.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

1. ВОЗ. Аутизм // Всемирная организация здравоохранения. — 30 марта 2022. [WHO. Autism. In: *World Health Organization*. Marth 30, 2022. (In Russ.)] Доступно по: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>. Ссылка активна на 16.03.2021.
2. Maenner MJ, Shaw KA, Baio J, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. *MMWR Surveill Summ.* 2020;69(4):1–12. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.sss6904a1>
3. Мукаетова-Ладинска Е.Б., Симашкова Н.В., Мукаетова М.С. и др. Расстройства аутистического спектра у детей и взрослых: опыт рассмотрения проблемы специалистами разных стран // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2018. — Т.118. — № 12. — С. 92–99. — doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812177> [Mukhaetova-Ladinska EB, Simashkova NV, Mukhaetova MS, et al. Autism spectrum disorders in children and adults: the experience of reserches from different countries. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(12):92–99. (In Russ). doi: [https://doi.org/10.17116/jnevro201811812177\]](https://doi.org/10.17116/jnevro201811812177)
4. Макушкин Е.В., Демчева Н.К. Динамика и сравнительный анализ детской и подростковой заболеваемости психическими расстройствами в Российской Федерации в 2000–2018 годах // *Российский психиатрический журнал*. — 2019. — № 4. — С. 4–15. — doi: <https://doi.org/10.24411/1560-957X-2019-11930> [Makushkin EV, Demcheva NK. Dynamics and comparative analysis of child and adolescent incidence of mental disorders in the Russian Federation for the years 2000–2018. *Rossiiskii psichiatricheskii zhurnal = Russian Journal of Psychiatry*. 2019;(4):4–15. (In Russ). doi: [https://doi.org/10.24411/1560-957X-2019-11930\]](https://doi.org/10.24411/1560-957X-2019-11930)
5. Christensen DL, Maenner MJ, Bilder D, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 4 Years — Early Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, Seven Sites, United States, 2010, 2012, and 2014. *MMWR Surveill Summ.* 2019;68(2):1–19. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6802a1>
6. Устинова Н.В., Намазова-Барanova Л.С. Роль педиатра в раннем определении риска развития диагностики медицинском сопровождении детей с расстройствами аутистического спектра // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 2. — С. 116–121. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i2.2255> [Ustinova NV, Namazova-Baranova LS. Role of Pediatrician in Early Risk Evaluation, Diagnosis and Management of Children with Autism Spectrum Disorders. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(2):116–121. (In Russ). doi: [https://doi.org/10.15690/vsp.v20i2.2255\]](https://doi.org/10.15690/vsp.v20i2.2255)
7. Hyman SL, Levy SE, Myers SM, et al. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2020;145(1):e20193447. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3447>
8. Макушкин Е.В., Макаров И.В., Пашковский В.Э. Распространенность аутизма: подлинная и мнимая // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2019. — № 2. — С. 80–86. — doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro201911902180> [Makushkin EV, Makarov IV, Pashkovskiy VE. The prevalence of autism: genuine and imaginary. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;(2):80–86. (In Russ). doi: [https://doi.org/10.17116/jnevro201911902180\]](https://doi.org/10.17116/jnevro201911902180)
9. Happé F, Frith U. Annual Research Review: Looking back to look forward — changes in the concept of autism and implications for future research. *J Child Psychol Psychiatry*. 2020;61(3):218–232. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpp.13176>
10. Richards C, Jones C, Groves L, et al. Prevalence of autism spectrum disorder phenomenology in genetic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(10):909–16. doi: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00376-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00376-4)
11. De Rubeis S, Buxbaum JD. Genetics and genomics of autism spectrum disorder: embracing complexity. *Hum Mol Genet*. 2015;24(R1):R24–R31. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv273>
12. Sharon G, Cruz NJ, Kang DW, et al. Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice. *Cell*. 2019;177(6):1600–1618.e17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.05.004>
13. Lombardi M, Troisi J. Gut Reactions: How Far Are We from Understanding and Manipulating the Microbiota Complexity and the Interaction with Its Host? Lessons from Autism Spectrum Disorder Studies. *Nutrients*. 2021;13(10):3492. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13103492>
14. Srikantha P, Mohajeri MH. The Possible Role of the Microbiota-Gut-Brain- Axis in Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2115. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20092115>
15. Fowlie G, Cohen N, Ming X. The Perturbation of Microbiome and Gut-Brain Axis in Autism Spectrum Disorders. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):2251. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19082251>
16. Vuong HE, Hsiao EY. Emerging Roles for the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder. *Biol Psychiatry*. 2017;81(5):411–423. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.08.024>
17. Cupertino M, Resende MB, Veloso I, et al. Autism spectrum disorder: a systematic review about nutritional aspects and gut-brain axis. *ABCS Health Sci*. 2019;44(2):120–130. doi: <https://doi.org/10.7322/abcs.44i2.1167>
18. Hughes HK, Rose D, Ashwood P. The Gut Microbiota and Dysbiosis in Autism Spectrum Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18(11):81. doi: <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0887-6>
19. Campion D, Ponzo P, Alessandria C, et al. The role of microbiota in autism spectrum disorders. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018;64(4):333–350. doi: <https://doi.org/10.23736/S1121-421X.18.02493-5>
20. Chakraborty P, Carpenter KLH, Major S, et al. Gastrointestinal problems are associated with increased repetitive behaviors but not social communication difficulties in young children with autism spectrum disorders. *Autism*. 2021;25(2):405–415. doi: <https://doi.org/10.1177/1362361320959503>

21. Fattorusso A, Di Genova L, Dell'Isola GB, et al. Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. *Nutrients*. 2019;11(3):521. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11030521>
22. Nettleton JE, Klancic T, Schick A, et al. Prebiotic, Probiotic, and Synbiotic Consumption Alter Behavioral Variables and Intestinal Permeability and Microbiota in BTBR Mice. *Microorganisms*. 2021;9(9):1833. doi: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9091833>
23. Rose DR, Yang H, Serena G, et al. Differential immune responses and microbiota profiles in children with autism spectrum disorders and co-morbid gastrointestinal symptoms. *Brain Behav Immun*. 2018;70:354–368. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.03.025>
24. Di Genova L, Dell'Isola GB, Mencaroni E, Esposito S. Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. *Nutrients*. 2019;11(3):521. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11030521>
25. Kang DW, Adams JB, Gregory AC, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome*. 2017;5(1):10. doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0225-7>
26. Adams JB, Borody TJ, Kang DW, et al. Microbiota transplant therapy and autism: lessons for the clinic. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(11):1033–1037. doi: <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1687293>
27. Khoruts A, Brandt LJ. Fecal Microbiota Transplant: A Rose by Any Other Name. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(7):1176. doi: <https://doi.org/10.14309/ajg.00000000000000286>
28. Sun H, You Z, Jia L, et al. Autism spectrum disorder is associated with gut microbiota disorder in children. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):516. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1896-6>
29. Благонравова А.С., Жиляева Т.В., Квашнина Д.В. Нарушения кишечной микробиоты при расстройствах аутистического спектра: новые горизонты в поиске патогенетических подходов к терапии. Часть 1. Особенности кишечной микробиоты при расстройствах аутистического спектра // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2021. — Т. 98. — № 1. — С. 65–70. — doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-62> [Blagonravova AS, Zhilyaeva TV, Kvashnina DV. Dysbiosis of intestinal microbiota in autism spectrum disorders: new horizons in search for pathogenetic approaches to therapy. Part 1. Features of intestinal microbiota in autism spectrum disorders. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2021;98(1):65–72. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-62>]
30. Westwood H, Mandy W, Simic M, et al. Assessing ASD in Adolescent Females with Anorexia Nervosa using Clinical and Developmental Measures: a Preliminary Investigation. *J Abnorm Child Psychol*. 2018;46(1):183–192. doi: <https://doi.org/10.1007/s10802-017-0301-x>
31. Lázaro CP, Pondé MP. Narratives of mothers of children with autism spectrum disorders: focus on eating behavior. *Trends Psychiatry Psychother*. 2017;39(3):180–187. doi: <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2017-0004>
32. Solmi F, Bentivegna F, Bould H, et al. Trajectories of autistic social traits in childhood and adolescence and disordered eating behaviours at age 14 years: A UK general population cohort study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2021;62(1):75–85. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpp.13255>
33. Chistol LT, Bandini LG, Must A, et al. Sensory Sensitivity and Food Selectivity in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2018;48(2):583–591. doi: <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3340-9>
34. Dovey TM, Kumari V, Blissett J, et al. Eating behaviour, behavioural problems and sensory profiles of children with avoidant/restrictive food intake disorder (ARFID), autistic spectrum disorders or picky eating: Same or different? *Eur Psychiatry*. 2019;61:56–62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2019.06.008>
35. Holingue C, Newill C, Lee LC, et al. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A review of the literature on ascertainment and prevalence. *Autism Res*. 2018;11(1):24–36. doi: <https://doi.org/10.1002/aur.1854>
36. Prosperi M, Santocchi E, Balboni G, et al. Behavioral Phenotype of ASD Preschoolers with Gastrointestinal Symptoms or Food Selectivity. *J Autism Dev Disord*. 2017;47(11):3574–3588. doi: <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3271-5>
37. Restrepo B, Angkustsiri K, Taylor SL, et al. Developmental-behavioral profiles in children with autism spectrum disorder and co-occurring gastrointestinal symptoms. *Autism Res*. 2020;13(10):1778–1789. doi: <https://doi.org/10.1002/aur.2354>
38. Kurtz-Nelson EC, Tham SW, Ahlers K, et al. Brief Report: Associations Between Self-injurious Behaviors and Abdominal Pain Among Individuals with ASD-Associated Disruptive Mutations. *J Autism Dev Disord*. 2021;51(9):3365–3373. doi: <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04774-z>
39. Wasilewska J, Klukowski M. Gastrointestinal symptoms and autism spectrum disorder: links and risks – a possible new overlap syndrome. *Pediatric Health Med Ther*. 2015;6:153–166 doi: <https://doi.org/10.2147/PHMT.S85717>
40. Krigsman A, Walker SJ. Gastrointestinal disease in children with autism spectrum disorders: Etiology or consequence? *World J Psychiatr*. 2021;11(9):605–618. doi: <https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i9.605>
41. Fiorentino M, Sapone A, Senger S, et al. Blood-brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders. *Mol Autism*. 2016;7:49. doi: <https://doi.org/10.1186/s13229-016-0110-z>
42. Asbjornsdottir B, Snorradsdottir H, Andressdottir E, et al. Zonulin-Dependent Intestinal Permeability in Children Diagnosed with Mental Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020;12(7):1982. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12071982>
43. Esnafoglu E, Cirrik S, Ayyildiz SN, et al. Increased Serum Zonulin Levels as an Intestinal Permeability Marker in Autistic Subjects. *J Pediatr*. 2017;188:240–244. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.04.004>
44. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 июня 2019 г. № 396н «О внесении изменений в Порядок проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 августа 2017 г. № 514н». [Order of the Ministry of Health of Russia dated June 13, 2019 № 396n "O vnesenii izmenenii v Poryadok provedeniya profilakticheskikh meditsinskikh osmotrov nesovershennoletnikh, utverzhdennyi prikazom Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 10 avgusta 2017 № 514n". (In Russ.)] Доступно по: <http://base.garant.ru/> 72817530. Ссылка активна на 17.04.2022.

Статья поступила: 06.12.2021, принята к печати: 16.04.2022

The article was submitted 06.12.2021, accepted for publication 16.04.2022

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Сулейманова Зоя Ядитовна**, к.м.н., доцент [**Zoya Y. Suleymanova**, MD, PhD]; адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, [address: 10 Fotieva street, 119333 Moscow, Russia]; **тел.:** 8-987-296-38-48; **e-mail:** z.suleymanova00@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 7521-1803

**Устинова Наталия Вячеславовна**, д.м.н., [Natalia V. Ustinova, MD, PhD]; **e-mail:** ust-doctor@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 5003-3852

**Турти Татьяна Владимировна**, д.м.н., профессор [**Tatiana V. Turti**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** turtit@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 5536-2226

## Обзор литературы

<https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2398>

 Check for updates



**В.В. Иванчиков, Э.Т. Амбарчян, А.Д. Кузьминова**

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

# Дermatologicheskie proyavleniya COVID-19 u detey

**Автор, ответственный за переписку:**

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

**Адрес:** 117593, Москва, Литовский бульвар, д. 1а, тел.: 8 (915) 400-00-02, e-mail: edo\_amb@mail.ru

В представленной публикации описаны различные дерматологические проявления COVID-19, которые развивались у пациентов детского возраста, описана частота их встречаемости, а также особенности клинической картины. Отдельно рассмотрены высыпания по типу псевдоотморожений как наиболее специфичные среди детской популяции, перенесшей коронавирусную инфекцию. Также представлено описание кожных проявлений при мультисистемном воспалительном синдроме у детей, затронуты вопросы лабораторной диагностики.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, псевдоотморожения, сыпь, дети, мультисистемный воспалительный синдром

**Для цитирования:** Иванчиков В.В., Амбарчян Э.Т., Кузьминова А.Д. Дерматологические проявления COVID-19 у детей. Педиатрическая фармакология. 2022;19(2):105–114. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2398>

## ВВЕДЕНИЕ

Новый РНК-вирус из семейства *Coronaviridae*, который получил название «коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2» (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2; SARS-CoV-2), впервые был выявлен в Китае в провинции Ухань в 2019 г. и спустя несколько месяцев после обнаружения распространился по всему миру [1].

Вирус распространяется воздушно-капельным путем, но имеются сообщения о фекально-оральном пути заражения [2]. Основной мишенью SARS-CoV-2 является слизистая оболочка верхних дыхательных путей. Механизм проникновения вируса в клетку-мишень осуществляется за счет взаимодействия с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2). Экспрессия гена клеточного рецептора ACE2 была продемонстрирована в ряде тканей человека, включая дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, кожу и жировую ткань [3].

COVID-19 протекает с вариабельной степенью тяжести и обычно включает в себя лихорадку и респираторные симптомы. Часто отмечаются такие симптомы, как повышение температуры тела, миалгия, головная боль, слабость, потеря обоняния и вкуса и/или его

извращение. Также описано развитие нового тяжелого осложнения COVID-19 — мультисистемного воспалительного синдрома (MIS), у которого выделяют детскую (MIS-C) и взрослую (MIS-A) формы [4].

В ранних публикациях высказывались предположения о более легком течении COVID-19 у пациентов детского возраста. Однако в настоящее время отмечается все большее число детей и подростков с тяжелым течением заболевания, которое требует госпитализации, что связано с появлением новых штаммов коронавируса, которые проявляют большую вирулентность и патогенность [1].

Авторы провели в PubMed поиск оригинальных и обзорных статей, описаний клинических случаев, написанных на английском языке и опубликованных с 11 ноября 2019 по 30 января 2021 г. Были использованы ключевые слова «кожа», «сыпь», «дети», «мультисистемный воспалительный синдром» и «дерматология» в сочетании с «COVID-19» и «SARS-CoV-2». Авторы ограничили количество статей, исключив те, которые не имели прямого отношения к кожным проявлениям COVID-19. При анализе научных публикаций использовали следующие данные: клинические проявления заболевания, локализация высыпаний, возраст пациентов, гистологические и лабораторные данные.

**Vladislav V. Ivanchikov, Eduard T. Ambarchyan, Anastasia D. Kuzminova**

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

## COVID-19 Dermatological Manifestations in Children

This article describes various COVID-19 dermatological manifestations that can develop in children. Their incidence and clinical features are described. Chilblain-like lesions were considered as the most typical in children population after coronavirus infection. Description of skin manifestations in multisystem inflammatory syndrome in children is also presented, issues of laboratory diagnosis are covered as well.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, chilblain-like lesions, rash, children, multisystem inflammatory syndrome

**For citation:** Ivanchikov Vladislav V., Ambarchyan Eduard T., Kuzminova Anastasia D. COVID-19 Dermatological Manifestations in Children. Pediatriccheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2022;19(2):105–114. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2398>

**Таблица.** Классификация высыпаний при COVID-19, частота их развития и связь с возрастом и тяжестью течения заболевания, адаптировано из Seque C.A. et al. [7]

**Table.** Rashes classification in COVID-19, their incidence and correlation with age and disease severity, adapted from Seque C.A. et al. [7]

Тип высыпаний	Клинические проявления	Частота, %	Возраст	Системные проявления	Начало высыпаний
Макуло-папулезные	Высыпания по типу розового лишая, многоформной экссудативной эритемы, лихеноидных высыпаний, вирусной экзантемы	9–47	Взрослые	Легкие	0–14 дней
Псевдоотморожения	Пятна застойного синюшного оттенка на конечностях, напоминающие отморожения	18–75	Дети и подростки	Легкие или отсутствуют	0–14 дней
Уртикарные	Неотличимы от других форм крапивницы, ангиоотек встречается редко	9–30	Взрослые	Легкие	До или 0–14 дней
Везикуло-буллезные	Высыпания по типу везикул при ветряной оспе	9–15	Взрослые	Легкие	До или 0–14 дней
Ливедо, пурпур, некроз кожи	Высыпания по типу сетчатого ливедо, пурпур, некроз кожи конечностей	4–9	Пожилые	Тяжелые	Через 10–14 дней

### КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ COVID-19 У ДЕТЕЙ

Первое систематизированное описание дерматологических проявлений COVID-19 опубликовали в своей работе испанские дерматологи, которые разделили их на 6 групп: уртикарные высыпания, эритематозно-папулезные высыпания (кореподобная сыпь), папуло-везикулярные высыпания, псевдоотморожения, высыпания по типу сетчатого ливедо и геморрагические высыпания [5]. Также авторами были описаны случаи многоформной экссудативной эритемы и розового лишая Жибера, развившихся у пациентов после перенесенного COVID-19. Частота вовлечения кожи при инфекции SARS-CoV-2 разнится от 0,2% в ранних публикациях до 20,4% в современных сообщениях [6].

В настоящее время большинство исследователей разделяют поражение кожи при COVID-19 на 5 основных групп (см. таблицу). Подобные высыпания отмечаются как у детей, так и у взрослых пациентов, однако имеют разную частоту возникновения в зависимости от возраста [7]. Вместе с тем следует учитывать, что в настоящий момент нет общепризнанной классификации кожных проявлений COVID-19.

#### Макуло-папулезные высыпания

В эту группу входят многочисленные эритематозные, макуло-папулезные (кореподобные) высыпания, которые имеют схожую клиническую картину с поражениями кожи при многочисленных вирусных инфекциях. По данным A.V. Marzano, макуло-папулезные высыпания составили 47% от всех случаев кожных проявлений COVID-19 [5]. При данном типе высыпаний часто отмечается зуд с различной степенью интенсивности, но зачастую подобные высыпания могут никак не беспокоить пациентов. Данные о корреляции между интенсивностью высыпаний и степенью тяжести заболевания противоречивы. Известно, что высыпания на коже манифестируют вместе с основными проявлениями заболевания и разрешаются, как правило, в течение 2 нед. Высыпания локализуются в области конечностей и туловища (рис. 1, 2), в патологический процесс могут вовлекаться ладони и подошвы [8].

Макуло-папулезные высыпания при COVID-19 не являются специфичными и требуют проведения дифференциальной диагностики с другими вирусными заболеваниями, способными вызвать схожую сыпь. Зачастую необходим тщательный сбор анамнеза пациента на предмет применения лекарственных средств, что поможет исключить кожные лекарственные реакции [8].

Помимо неспецифических высыпаний, были описаны случаи развития COVID-19-индуцированной многоформной экссудативной эритемы у пациентов детского возраста (рис. 3) [6].

Многочисленные исследования отмечают связь COVID-19 с розовым лишаем Жибера (рис. 4), который является типичным паразитарным заболеванием [10].

#### Псевдоотморожения, или «ковидные пальцы»

Псевдоотморожения (chilblain-like lesions), которые многие авторы именуют «ковидными пальцами», представляют собой темно-фиолетовые пятна, папулы и бляшки, которые образуются без предшествующего воздействия низких температур [10]. Поражения обычно развиваются у детей и подростков без хронических заболеваний и редко наблюдаются у детей младше 10 лет. Они возникают на стопах (рис. 5, 6) в 74–100% случаев, но также были описаны и на кистях (рис. 7). Поражения обычно множественные, округлой формы и варьируют в размерах от нескольких миллиметров до 1–3 см, поражая весь палец с четкой демаркацией на уровне плюснефалангового сустава. Как правило, поражения представлены красновато-фиолетовыми пятнами, которые изредка расположены на фоне отечной кожи [11].

Обычно поражаются околоногтевая кожа и гипонихий. В последующем поражения могут иметь везикуло-буллезный характер и покрываться корочками (рис. 8) [11]. На подошвах и боковых поверхностях стоп могут наблюдаться грубые экхимотические и инфильтрированные поражения (рис. 9). В отличие от взрослых, у которых в 45% случаев наблюдались симптомы

**Рис. 1.** Макуло-папулезные высыпания в области туловища у ребенка [9]

**Fig. 1.** Maculo-papular rashes on child body [9]



**Рис. 3.** COVID-19-индуцированная многоформная экссудативная эритема у ребенка [6]

**Fig. 3.** COVID-19-induced erythema exsudativum multiforme in a child [6]



COVID-19, у детей и подростков заболевание протекало бессимптомно. Субъективно могли беспокоить боль и зуд в области высыпаний (от 9,4 до 57,8% случаев) [11].

Псевдоотморожения характерны для детей и подростков и могут быть единственным проявлением COVID-19 [10]. Стоит отметить, что данные высыпания способны развиваться через несколько недель после перенесенной инфекции. По последним данным, псевдоотморожения составляют до 75% среди всех кожных симптомов COVID-19 у детей [10].

**Рис. 2.** Макуло-папулезные высыпания, сливающиеся друг с другом [9]

**Fig. 2.** Maculo-papular rashes, confluent [9]



**Рис. 4.** Розовый лишай Жибера, индуцированный COVID-19 [8]

**Fig. 4.** COVID-19-induced pityriasis rosea Gibert [8]



Возможное объяснение распространенности псевдоотморожений основано на устойчивой выработке интерферона-1 (IFN-1) у детей. IFN-1 действует как связующее звено между врожденным и адаптивным иммунитетом и играет непосредственную роль в иммуномодуляции и выработке противовирусных белков. Более высокая выработка IFN-1 у молодых пациентов, возможно, связана с лучшим противовирусным иммунным ответом, что может объяснить более низкие показатели респираторных и системных симптомов, вызван-

**Рис. 5.** Псевдоотморожения в области стопы у ребенка [11]  
**Fig. 5.** Chilblain-like lesions on child's foot [11]



**Рис. 7.** Псевдоотморожения в области кисти у ребенка [9]  
**Fig. 7.** Chilblain-like lesions on child's hand [9]



**Рис. 9.** Поражение в области пяток с развитием небольших везикул с плотной покрышкой на поверхности псевдоотморожений [11]  
**Fig. 9.** Lesions on heels with development of small vesicles with solid crusts on chilblain-like surfaces [11]



**Рис. 6.** «Ковидные пальцы» на стопе [12]  
**Fig. 6.** "Covid toes" on foot [12]



**Рис. 8.** Образование трещин и корочек в очагах псевдоотморожения на стопах [13]  
**Fig. 8.** Cracks and crusts in chilblain-like foci on the feet [13]



ных COVID-19, в этой популяции. Кроме того, нарушения в регуляции выработки интерферона связаны с аутоиммунными состояниями и тяжелым воспалением. Псевдоотморожения, связанные с COVID-19, аналогичны тем, которые описаны у пациентов с интерферонопатиями, где наблюдается дефектная регуляция, приводящая к избытку продукции интерферонов [14].

Другие гипотезы связывают развитие псевдоотморожений с образованием микротромбов в пораженных сосудах кожи и развитием васкулита. Данная гипотеза основывается на том, что коронавирус связывается с ACE2, который в большом числе продукцируется на перицитах. Поражение перицита может приводить к воспалению сосудистой стенки и гиперкоагуляции и развитию клинических проявлений [11]. Гистопатологические данные характеризуются повреждением сосудов с периваскулярным инфильтратом. Повреждение эндотелия может быть вызвано непосредственно воздействием вируса, отложением комплемента или привлечением иммуноопосредованных клеток. Гистопатологические результаты неспецифич-

**Рис. 10.** Уртикарные высыпания и экскориации у подростка на фоне COVID-19 [9]

**Fig. 10.** Urticarial rashes and excoriations in a teenager with COVID-19 [9]



ны, и проведение рутиной биопсии кожи не рекомендовано [15].

Для терапии псевдоотморожений описаны попытки использования системных антигистаминных препаратов и топических кортикоステроидов, однако результаты их применения остаются противоречивыми [16]. Псевдоотморожения имеют тенденцию к самостоятельному разрешению в сроки от 12 дней до 8 нед, поэтому в большинстве случаев требуют только активного наблюдения, без применения медикаментозного лечения [16].

#### Уртикарные высыпания

Крапивница проявляется зудящими волдырями (рис. 10) и составляет около 9–30% от общего числа кожных клинических проявлений у пациентов с COVID-19 [17]. Чаще всего регистрируемые случаи крапивницы при COVID-19 были у взрослых. У детей уртикарные высыпания, спровоцированные инфекцией, выявляются реже и зачастую являются единственным симптомом заболевания [17].

Вероятно, вирусные инфекции могут вызывать неиммунологическую крапивницу, активируя тучные клетки через систему комплемента или прямо поражая стенки сосудов, поскольку SARS-CoV-2 связывает рецепторы ACE2 на эндотелиоцитах и перицитах [18].

#### Везикуло-буллезные высыпания

Везикуло-буллезные высыпания регистрируются у 4% пациентов с дерматологическими симптомами и положительной ПЦР из носоглотки на COVID-19 [17]. Первоначально везикулярная сыпь, о которой сообща-

лось у пациентов с диагнозом COVID-19, носила папулово-везикулезный характер, подобно проявлениям ветряной оспы. Этот вид высыпаний чаще встречается у женщин среднего возраста, но об их развитии сообщалось также у взрослых мужчин и пациентов детского возраста. В целом везикуло-буллезные поражения кожи наблюдаются значительно реже, чем макуло-папулезные высыпания, псевдоотморожения и крапивница [19].

Считается, что везикулярные поражения появляются на ранних стадиях заболевания COVID-19, представлены мономорфными диссеминированными пузырьками, обычно развивающимися через 3 дня от появления первых респираторных симптомов, и сохраняются около 8 дней без корреляции с тяжестью инфекции. Везикулы преобладают на туловище, но конечно же также могут быть вовлечены в патологический процесс. Обычно везикулы содержат серозный экссудат, однако со временем он может мутнеть и приобретать гнойный характер (рис. 11). Зуд встречается часто, но обычно он выражен слабо [20].

Существует несколько теорий относительно патофизиологических механизмов, связанных с везикулярными поражениями. P.R. Criado и соавт. упомянули, что образование везикул может быть результатом гиперактивности иммунной системы, провоцирующей потенциальный цитокиновый штурм с участием кожи. В том же исследовании была выдвинута гипотеза о прямом цитопатическом эффекте SARS-CoV-2 на сосуды эндотелия, могущем вызывать везикулярные поражения [21].

В случае развития везикулезных высыпаний требуется проведение дифференциальной диагностики с ветряной оспой и кожными лекарственными реакциями, в том числе с генерализованным экзантематозным пустулезом [21].

#### Ливедо, пурпур и некроз кожи

Петехии, сливающиеся в пурпур, обычно описываются как небольшие и не исчезающие при надавливании пятна. Эти подкожные кровоизлияния имеют много патофизиологических причин, включая тромбоцитопению,

**Рис. 11.** Везикуло-пустулезные высыпания на коже конечностей у ребенка с COVID-19 [9]

**Fig. 11.** Vesicle-pustular rashes on limbs skin of a child with COVID-19 [9]



**Рис. 12.** Геморрагические высыпания в области нижних конечностей на фоне COVID-19 [9]

**Fig. 12.** Hemorrhagic rashes on lower limbs in presence of COVID-19 [9]



**Рис. 13.** Некроз кожи у ребенка с тяжелым течением COVID-19 и H-синдромом [23]

**Fig. 13.** Skin necrosis in a child with severe COVID-19 and H-syndrome [23]



дисфункцию тромбоцитов, нарушения свертываемости крови и потерю сосудистой целостности.

Геморрагические высыпания являются одними из наименее часто описываемых кожных проявлений в связи с COVID-19. По данным ретроспективного исследования, проведенного во Франции, из 277 пациентов с поражениями кожи на фоне COVID-19 геморрагические высыпания наблюдались только у 3%. Поражения располагались диффузно, на акральных участках или на конечностях (рис. 12, 13) [22].

В серии случаев взрослых пациентов с COVID-19 и пурпурой была продемонстрирована слабовоспалительная тромбогенная васкулопатия с отложением C5b-9

**Рис. 14.** Ретикулярное ливедо у пациента с COVID-19 [9]

**Fig. 14.** Livedo reticularis in a patient with COVID-19 [9]



и C4d компонентов системы комплемента и совместной их локализацией со спайковыми гликопротеинами COVID-19 в микроциркуляторном русле кожи [15].

У пациентов с COVID-19 описано развитие сетчатого ливедо (рис. 14) из-за нарушения тонуса сосудов и скорости тока крови через них. Поражения, подобные сетчатому ливедо, часто бывают легкими, преходящими и не связаны с тромбоэмболическими осложнениями [24].

#### **Мультисистемный воспалительный синдром у детей**

На протяжении всей пандемии у детей редко наблюдалась тяжелые осложнения, связанные с COVID-19. Однако с апреля 2020 г. стали появляться многочисленные публикации об осложнении инфекции SARS-CoV-2 симптомокомплексом, который схож с клинической картиной болезни Кавасаки (БК) [25]. Позднее L. Verdoni и соавт. сообщили, что в течение короткого промежутка времени они стали свидетелями 30-кратного увеличения заболеваемости Кавасаки-подобным синдромом — в основном у детей, у которых до этого был выявлен положительный результат на антитела против SARS-CoV-2 [26]. Это новое заболевание было названо мультисистемным воспалительным синдромом у детей (MIS-C) [27].

С тех пор частота регистрации случаев MIS-C постепенно росла во всем мире. По наблюдениям, MIS-C демонстрирует перекрывающиеся черты с БК и синдромом токсического шока у небольшого числа детей, заболевших COVID-19. Тем не менее, важно отметить, что MIS-C также имеет несколько заметных различий в сравнении с БК, таких как более старший возраст

**Рис. 15.** Отечные эритематозные пятна и хейлит в периорбитальной области на коже лица у ребенка с MIS-C [27]

**Fig. 15.** Edematous erythematous macules and cheilitis on peri-orbital skin in a child with MIS-C [27]



пациентов, наличие абдоминальных симптомов и большее количество случаев с вовлечением сердечно-сосудистой системы [26].

Кожные симптомы MIS-C вариабельны и включают в себя диффузную полиморфную сыпь, как правило — морбилиформную ладонно-подошвенную эритему, а также другие варианты кожных проявлений, которые были описаны при COVID-19 (рис. 15–17) [26].

Кожные симптомы были третьими по частоте проявления MIS-C у заболевших детей после желудочно-кишечных симптомов и лихорадки [29].

На рис. 18 представлен диагностический алгоритм у детей с высыпаниями на коже и COVID-19 [30].

#### Лабораторные исследования

Лабораторные анализы необходимы пациентам с тяжелыми общими симптомами COVID-19 и в случаях синдрома цитокинового шторма, и таким больным может потребоваться госпитализация [31]. Обычно это не относится к пациентам с изолированными поражениями кожи, за исключением случаев, когда такие поражения связаны с общими симптомами или сохраняются дольше ожидаемой продолжительности.

У пациентов с тяжелым течением заболевания могут наблюдаться снижение уровня альбумина (~75%), повышение уровня С-реактивного белка (~60%) и повышение уровня лактатдегидрогеназы (~60%), также отмечается лимфопения. В настоящее время не существует биомаркера или комбинации биомаркеров, которые являются достаточно чувствительными и специфичными для прогнозирования клинического течения COVID-19 [32].

У большинства детей с кожными проявлениями COVID-19 не регистрировалось значимых отклонений в клиническом и биохимическом анализах крови. Однако у некоторого количества пациентов детского возраста было выявлено небольшое повышение D-димера в коагулограмме [33].

**Рис. 16.** Пальмарная эритема у ребенка с MIS-C [28]

**Fig. 16.** Palmar erythema in a child with MIS-C [28]



**Рис. 17.** Генерализованная макуло-папулезная сыпь у ребенка с MIS-C [28]

**Fig. 17.** Generalized maculo-papular rash in a child with MIS-C [28]



#### Подходы к терапии высыпаний у детей

Количество статей, описывающих кожные проявления COVID-19, увеличивается с каждым днем, однако данные о возможных вариантах его лечения ограничены. В многочисленных публикациях о клинических случаях или сериях случаев сообщается об использовании различных лекарственных препаратов для терапии COVID-19: гидроксихлорохина, НПВП, лопинавира/ритонавира, тоцилизумаба, азитромицина и системных кортикоステроидов. Однако большинство обсуждаемых кожных проявлений COVID-19 оказались саморазрешающимися и крайне редко реагировали на системную и топическую терапию [34].

Большинство публикаций сообщает о спонтанном разрешении высыпаний, тем не менее, имеются немногочисленные сообщения об успешном использовании топических кортикостероидов и системных антигистаминных препаратов [35]. В большинстве публикаций для терапии MIS-C сообщалось об использовании внутривенного иммуноглобулина с положительным эффектом [29]. Вместе с тем в настоящий момент недостаточно данных для точной оценки влияния используемых методов терапии на кожные проявления COVID-19 [36].

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Кожные проявления COVID-19 разнообразны и включают макуло-папулезные высыпания, псевдоотморожения, уртикарные высыпания, везикулярные высыпания, а также ливедо и геморрагические поражения. Кроме того, поражение кожи встречается у детей с MIS-C — новым и серьезным заболеванием, клиническая картина которого схожа с болезнью Кавасаки и обусловлена воздействием коронавируса. Однако большинство кожных проявлений COVID-19 не являются специфичными и наблюдаются при других вирусных заболеваниях, что требует проведения дифференциальной диагностики.

**Рис. 18.** Диагностический алгоритм у детей с высыпаниями на коже и COVID-19 (адаптировано из [30])  
**Fig. 18.** Diagnostic algorithm for children with skin rashes and COVID-19 (adapted from [30])



Также сходные симптомы наблюдаются при кожных лекарственных реакциях и мультисистемном воспалительном синдроме, что необходимо учитывать у данной группы пациентов.

Исключением являются высыпания по типу псевдоморожений, которые специфичны для детей и молодых взрослых и могут являться единственным проявлением перенесенного заболевания. Данные высыпания можно считать патогномоничными для COVID-19 и представляющими наибольшую диагностическую ценность для клиницистов. Однако из-за сравнительно поздних сроков развития псевдоморожений диагноз COVID-19 в большинстве подобных случаев ставится ретроспективно.

В настоящий момент отсутствуют достоверные сведения об эффективной терапии кожных проявлений SARS-CoV-2. Однако, по мнению авторов, данные высыпания не требуют активного лечения из-за тенденции к самостоятельному разрешению. Также по причине отсутствия специфических лабораторных маркеров не следует проводить избыточную лабораторную диагностику, если у пациента нет подозрений на мультисистемный воспалительный синдром.

Поскольку SARS-CoV-2 продолжает распространяться, точная и быстрая идентификация кожных проявлений может иметь решающее значение для ранней диагностики и привести к улучшению прогноза у пациентов с COVID-19 и MIS-C.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на большое число данных с описанием клинических вариантов течения заболевания, публикаций о терапии кожных проявлений SARS-CoV-2 недостаточно,

и требуется проведение большего числа исследований для решения этой проблемы.

## ВКЛАД АВТОРОВ

В.В. Иванчиков — сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, написание текста рукописи.

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

А.Д. Кузьминова — обзор научных публикаций по теме статьи, анализ и обработка данных.

## AUTHORS' CONTRIBUTION

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

Eduard T. Ambarchyan — manuscript editing and approval of the final version for publication.

Anastasia D. Kuzminova — review of scientific publications on the topic, data analysis and processing.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Э.Т. Амбарчян — получение исследовательских грантов от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, гонораров за научное консультирование от Johnson & Johnson.

Остальные авторы 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.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Kabeerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, et al. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int.* 2021;41(1):19–32. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04749-4>
- Nuno-Gonzalez A, Martin-Carrillo P, Magaletsky K, et al. Prevalence of mucocutaneous manifestations in 666 patients with COVID-19 in a field hospital in Spain: oral and palmoplantar findings. *Br J Dermatol.* 2021;184(1):184–185. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.19564>
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–733. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
- Morris SB, Schwartz NG, Patel P, et al. Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with SARS-CoV-2 Infection — United Kingdom and United States, March–August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(40):1450–1456. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6940e1>
- Marzano AV, Cassano N, Genovese G, et al. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. *Br J Dermatol.* 2020;183(3):431–442. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.19264>
- Labé P, Ly A, Sin C, et al. Erythema multiforme and Kawasaki disease associated with COVID-19 infection in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(10):e539–e541. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.16666>
- Seque CA, Enokihara MMSES, Porro AM, et al. Skin manifestations associated with COVID-19. *An Bras Dermatol.* 2022;97(1):75–88. doi: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2021.08.002>
- Tan SW, Tam YC, Oh CC. Skin manifestations of COVID-19: A worldwide review. *JAAD Int.* 2021;2:119–133. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdin.2020.12.003>
- COVID Symptom Study App (archive). In: British Association of Dermatologists. Available online: <https://covidskinsigns.com>. Accessed on April 17, 2022.
- Rocha KO, Zanuncio VV, Freitas BAC, et al. “COVID toes”: A meta-analysis of case and observational studies on clinical, histopathological, and laboratory findings. *Pediatr Dermatol.* 2021;38(5):1143–1149. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.14805>
- Andina D, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, et al. Chilblains in children in the setting of COVID-19 pandemic. *Pediatr Dermatol.* 2020;37(3):406–411. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.14215>
- Andina D, Belloni-Fortina A, Bodemer C, et al. Skin manifestations of COVID-19 in children: Part 1. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46(3):444–450. doi: <https://doi.org/10.1111/ced.14481>
- Nemazee L, Elangasinghe V. A Case of ‘Long Covid Toes’ with Associated Cryofibrinogenemia. In: 20<sup>th</sup> ESPD Annual Meeting, May 12–14, 2021. On-Line Poster.
- Volpi S, Picco P, Caorsi R, et al. Type I interferonopathies in pediatric rheumatology. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14(1):35. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0094-4>
- Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res.* 2020;220:1–13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>
- Gianotti R, Recalcati S, Fantini F, et al. Histopathological Study of a Broad Spectrum of Skin Dermatoses in Patients Affected or Highly Suspected of Infection by COVID-19 in the Northern Part of Italy: Analysis of the Many Faces of the Viral-Induced Skin Diseases in Previous and New Reported Cases. *Am J Dermatopathol.* 2020;42(8):564–570. doi: <https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000001707>
- Andina D, Belloni-Fortina A, Bodemer C, et al. Skin manifestations of COVID-19 in children: Part 2. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46(3):451–461. doi: <https://doi.org/10.1111/ced.14482>
- Estébanez A, Pérez-Santiago L, Silva E, et al. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(6):e250–e251. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.16474>
- Young S, Fernandez AP. Skin manifestations of COVID-19. *Cleve Clin J Med.* 2020 May 14. Online ahead of print. doi: <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc031>
- Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, et al. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: Multicenter case series of 22 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(1):280–285. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.044>
- Criado PR, Abdalla BMZ, de Assis IC, et al. Are the cutaneous manifestations during or due to SARS-CoV-2 infection/COVID-19 frequent or not? Revision of possible pathophysiological mechanisms. *Inflamm Res.* 2020;69(8):745–756. doi: <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01370-w>
- de Masson A, Bouaziz JD, Sulimovic L, et al. Chilblains is a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: A retrospective nationwide study from France. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):667–670. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.161>
- Ventura-Espejo L, Gracia-Darder I, Escribá-Bori S, et al. Patient with H syndrome, cardiogenic shock, multiorgan infiltration, and digital ischemia. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021;19(1):104. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00586-2>
- Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, et al. A dermatologic manifestation of COVID-19: transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):700. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.018>
- Galeotti C, Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(8):413–414. doi: <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0448-7>
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020;395(10239):1771–1778. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)
- Young TK, Shaw KS, Shah JK, et al. Mucocutaneous Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Dermatol.* 2021;157(2):207–212. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.4779>
- Naka F, Melnick L, Gorelik M, Morel KD. A dermatologic perspective on multisystem inflammatory syndrome in children. *Clin Dermatol.* 2021;39(1):163–168. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cldermatol.2020.09.003>
- Miller J, Cantor A, Zachariah P, et al. Gastrointestinal Symptoms as a Major Presentation Component of a Novel Multisystem Inflammatory Syndrome in Children That Is Related to Coronavirus Disease 2019: A Single Center Experience of 44 Cases. *Gastroenterology.* 2020;159(4):1571–1574.e2. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.079>
- Andina D, Belloni-Fortina A, Bodemer C, et al. Skin manifestations of COVID-19 in children: Part 3. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46(3):462–472. doi: <https://doi.org/10.1111/ced.14483>
- Salian VS, Wright JA, Vedell PT, et al. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol Pharm.* 2021;18(3):754–771. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00608>
- Centers for Disease Control and Prevention. *Interim Guidelines for collecting, handling, and testing clinical specimens from patients under investigation (PUIs) for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) — Version 2.1.* Available online: <https://www.cdc.gov/coronavirus/mers/downloads/Guidelines-Clinical-Specimens.pdf>. Accessed on April 17, 2022.

33. Colonna C, Monzani NA, Rocchi A, et al. Chilblain-like lesions in children following suspected COVID-19 infection. *Pediatr Dermatol.* 2020;37(3):437–440. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.14210>
34. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1017–1032. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
35. Cazzato, G., Foti, C., Colagrande, A., et al. Skin Manifestation of SARS-CoV-2: The Italian Experience. *J Clin Med.* 2021;10(8):1566. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10081566>
36. Ahmed M, Advani S, Moreira A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine.* 2020;26:100527. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100527>

Статья поступила: 09.03.2022, принята к печати: 16.04.2022  
The article was submitted 09.03.2022, accepted for publication 16.04.2022

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Амбарчян Эдуард Тигранович**, к.м.н. [**Eduard T. Ambarchian**, MD, PhD]; **адрес**: Российская Федерация, 117593, Москва, Литовский бульвар, д. 1а [**address**: 1a Litovsky bulvar, 117593 Moscow, Russian Federation]; **телефон**: +7 (915) 400-00-02; **e-mail**: edo\_amb@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 4878-5562

**Кузьминова Анастасия Дмитриевна** [**Anastasiia D. Kuzminova**, MD]; **e-mail**: kuzminova\_derma@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 7014-2239

**Иванчиков Владислав Владимирович** [**Vladislav V. Ivanchikov**, MD]; **e-mail**: awdawd22@yandex.ru; **eLibrary SPIN**: 1078-5850

## РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

### Серия «Болезни детского возраста от А до Я»

**Авторы:** А.А. Баранов, М.К. Бехтерева, Н.И. Брико и др.  
М.: Педиатръ, 2021. — 52 с.



**Р**уководство для врачей посвящено проблеме ротавирусной инфекции, являющейся основной причиной гастроэнтеритов у детей в возрасте младше 5 лет. Отечественными экспертами представлены актуальные данные по эпидемиологии ротавирусной инфекции как в Российской Федерации, так и во всем мире, освещены вопросы этиологии и патогенеза. С позиций доказательной медицины рассматриваются методы лечения и профилактики. Подробно изложена организация проведения вакцинации против ротавирусной инфекции — единственного эффективного метода контроля уровня заболеваемости.



**Е.Н. Алексеева<sup>1</sup>, М.В. Беседина<sup>1, 2</sup>, О.В. Зайцева<sup>1, 2</sup>, Е.М. Толстова<sup>1</sup>, Н.Ф. Беналиева<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница святого Владимира, Москва, Российская Федерация

## Клинический случай синдрома Иова у грудного ребенка

Автор, ответственный за переписку:

Алексеева Елена Николаевна, клинический ординатор, старший лаборант кафедры педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1, тел.: +7 (985) 418-67-10, e-mail: sve46636860@yandex.ru

В статье представлен случай синдрома Иова — варианта первичного иммунодефицита, подтвержденного генетически. Случай интересен ранней постановкой диагноза благодаря комплексной оценке анамнестических, клинических и лабораторных данных. Характерные фенотипические особенности — лицевые дисморфизмы, рецидивирующие локализованные гнойные инфекции, лабораторные показатели в виде абсолютной нейтропении и эозинофилии — явились основными признаками аутосомно-доминантного гипер-IgE-синдрома у ребенка при отсутствии высоких значений IgE. В клинической реализации заболевания у ребенка сыграло роль сочетание 2 гетерозиготных мутаций в гене STAT3, которые он унаследовал от отца и матери.

**Ключевые слова:** дети, синдром Иова, первичные иммунодефициты, гипер-IgE-синдром

**Для цитирования:** Алексеева Е.Н., Беседина М.В., Зайцева О.В., Толстова Е.М., Беналиева Н.Ф. Клинический случай синдрома Иова у грудного ребенка. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(2):115–118. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2402>

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Первичные иммунодефициты (ПИД) — разнородная группа заболеваний, в основе которых лежат мутации факторов гуморального и клеточного иммунитета. В последние годы благодаря внедрению в клиническую практику молекулярно-генетических методов стало возможным своевременное выявление нарушений работы конкретных звеньев иммунной системы. По данным Национальной ассоциации экспертов в области первичных иммунодефицитов (НАЭПИД), на сегодняшний день описано около 300 генетических дефектов, приводящих к ПИД. В то же время ПИД являются редкими заболеваниями с примерной частотой встречаемости около 1 : 10 000 новорожденных [1]. Низкая распространенность отдельных нозологий, неспецифические проявления заболевания в начальном периоде, возможность манифестиации ПИД в разном возрасте, в том числе у взрослых, — все это объясняет сложность своевременной постановки точного диагноза [2].

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик Р. в возрасте 1 года был госпитализирован в оториноларингологическое отделение ДГКБ св. Владимира в связи с двусторонним острым гнойным отитом. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 3-й беременности у здоровой матери. Сестра и брат 6 и 7 лет здоровы. Беременность протекала с угрозой прерывания во II и III триместрах. Роды 3-и, самостоятельные, на 37-й нед. Масса тела при рождении — 2840 г, длина — 49 см, оценка по шкале APGAR — 9/9 баллов. На 3-м ч. жизни в связи с развитием дыхательной недостаточности переведен на ИВЛ, которая проводилась в течение 3 сут. На 6-е сут жизни были отмечены папулезные высыпания по всему телу, расцененные как проявление грибковой инфекции. К 10-м сут жизни состояние мальчика улучшилось, выпущен из роддома с диагнозом «синдром дыхательных расстройств». Находился на естественном вскармливании, прикорм вводился по возрасту. Физическое развитие — без особенностей. В возрасте

**Elena. N. Alexeeva<sup>1</sup>, Marina.V. Besedina<sup>1, 2</sup>, Olga.V. Zaytseva<sup>1, 2</sup>, Evgenia.M. Tolstova<sup>1</sup>, Niyra.F. Benalieva<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named by A.I. Yevdokimov, Ministry of Healthcare, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Children's State Hospital of St. Vladimir, Moscow, Russian Federation

## Clinical Case of Job Syndrome in Infant

The article presents clinical case of Job syndrome, variant of primary immune deficiency disease confirmed genetically. This case is interesting for its early diagnosis due to comprehensive assessment of anamnestic, clinical, and laboratory data. Such typical phenotypic features as facial dysmorphisms, recurrent localized purulent infections, and laboratory parameters (absolute neutropenia and eosinophilia) were the major signs of autosomal dominant hyper IgE syndrome in a child with normal IgE levels. The combination of 2 heterozygous mutations in STAT3 gene inherited from his father and his mother has played its role in disease clinical features in the child.

**Keywords:** children, Job syndrome, primary immune deficiency diseases, hyper IgE syndrome

**For citation:** Alexeeva Elena N., Besedina Marina V., Zaytseva Olga V., Tolstova Evgenia M., Benalieva Niyra F. Clinical Case of Job Syndrome in Infant. *Pediatricheskaya farmakologiya* — Pediatric pharmacology. 2022;19(2):115–118. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2402>

3 мес был диагностирован абсцесс в затылочной области, при этом обращало на себя внимание отсутствие воспалительных изменений в клиническом анализе крови (лейкоциты —  $12,8 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилы — 1536 кл/мкл), а также увеличение уровня эозинофилов (1920 кл/мкл при норме до 500 кл/мкл). В 9 мес мальчик был госпитализирован в хирургическое отделение с диагнозом «флегмона левого бедра». В клиническом анализе крови в тот период: лейкоциты —  $14,4 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилы — 1872 кл/мкл, эозинофилы — 3312 кл/мкл. В 11 мес был диагностирован парапроктит, протекавший со следующими изменениями в клиническом анализе крови: лейкоциты —  $11,7 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилы — 702 кл/мкл, эозинофилы — 1310 кл/мкл. Важно отметить, что все эти эпизоды протекали без повышения температуры тела, потребовали проведения оперативного вмешательства и антибактериальной терапии с использованием препаратов широкого спектра действия.

Двусторонний острый средний гнойный отит, послуживший причиной госпитализации в ДГКБ св. Владимира, также протекал без температурной реакции. При осмотре обращали на себя внимание лицевые дисморфизмы: выступающий лоб, широкая переносица, глубоко посаженные глаза. Отмечались проявления атопического дерматита (на коже лица, рук, живота, передней поверхности бедер макулопапулезная сыпь ярко-розового цвета со следами расчесов). Согласно лабораторным

данным в клиническом анализе крови: лейкоциты —  $15,05 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилы — 1068 кл/мкл, эозинофилы — 2200 кл/мкл. Уровень общего IgE — 16 МЕ/мл. Потребовалось проведение миринготомии с двух сторон, антибактериальной терапии.

С учетом повторных эпизодов гнойных инфекций и особенностей анализа крови был проведен анализ количества TREC (T-cell Receptor Excision Circle) — 916 копий/мкл (референсные значения 76–1162 копий/мкл) и KREC (Карпа-deleting Recombination Excision Circle) — 950 копий/мкл (референсные значения 111–1119 копий/мкл), не выявивший нарушения созревания Т и В-лимфоцитов.

Учитывая несколько эпизодов гнойных инфекций с отсутствием адекватной воспалительной реакции организма, абсолютную нейтропению, эозинофилию, было необходимо исключать ПИД, ребенок был консультирован иммунологом. По совокупности анамнестических данных и фенотипических особенностей для проведения дифференциальной диагностики и оценки тяжести состояния была использована скрининговая система клинических и лабораторных признаков при гипер-IgE-синдроме, разработанная в 1999 г. группой исследователей в США (см. таблицу). В нашем случае 35 баллов у мальчика соответствовали возможному синдрому Иова [3]. Это послужило основанием к проведению молекулярно-генетического обследования.

**Таблица.** Описание международной балльной шкалы для дифференциальной диагностики и оценки степени тяжести пациента с подозрением на синдром Иова

**Table.** Description of international score scale for differential diagnosis and severity assessment of the patient with suspected Job syndrome

Показатель	Баллы									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10
IgE, (IU/ml)	< 200	201–500			501–1000				1001–2000	> 2000
Абсцессы кожи	Нет				3–4					> 4
Пневмония	Нет				2		3			> 3
Паренхиматозные аномалии легких	Нет								Бронхэкстазы	Пневматоцеле
Задержка выпадения молочных зубов	Нет		2		3					> 3
Сколиоз (градусы)	< 10		10–14							> 20
Переломы костей	Нет		2							> 2
Эозинофilia (кл/мкл)	< 700			700–800				> 800		
Характерные черты лица	Нет		±			Есть				
Срединные аномалии	Нет					Есть				
Сыпь у новорожденного	Нет				Есть					
Экзема	Нет	Легкая	Средне-тяжелая		Тяжелая					
Частота респираторных инфекций в год	1–2	3	4–6		> 6					
Кандидоз	Нет	Оральный	Ногтевой		Системный					
Другие тяжелые инфекции	Нет				Тяжелые					
Фатальные инфекции	Нет				Есть					
Гипермобильность суставов	Нет				Есть					
Лимфома	Нет				Есть					
Увеличение ширины носа	< 1 SD	1–2 SD		> 2 SD						
Высокое небо	Нет		Есть							
Возрастная коррекция	> 5 лет		2–5 лет			1–2 года	< 1 года			

Примечание. Наличие синдрома Иова при 20 баллах маловероятно, при 20–40 баллах — возможно, при 40 и более баллах — наиболее вероятно.

Note. The presence of Job syndrome at 20 points is unlikely, at 20–40 points — possible, at 40 or more points — most likely.

Методом прямого секвенирования выполнено исследование гена *STAT*, в экзоне 20 выявлена нуклеотидная последовательность *cduppGluArgup* в гетерозиготном состоянии. В экзоне 23 выявлен вариант нуклеотидной последовательности *cTCpMet726Thr* в гетерозиготном состоянии. Было рекомендовано проведение молекулярно-генетического обследования всех членов семьи. У матери была подтверждена мутация гена *STAT*, в экзоне 20 выявлена нуклеотидная последовательность *c.1781\_1786dup (p.Glu594\_Arg595up)* в гетерозиготном состоянии. У отца — мутация гена *STAT3*, в экзоне 23 выявлена нуклеотидная последовательность *c.2177T>C (p.Met726Thr)* в гетерозиготном состоянии. У старшей сестры пациента выявлена мутация гена *STAT3* в экзоне 20 с нуклеотидной последовательностью *c.2177T>C (p.Met726Thr)* в гетерозиготном состоянии, унаследованная от отца. Отметим, что клинически все члены семьи были здоровы. Таким образом, наш пациент унаследовал мутации от отца и матери.

Был подтвержден диагноз синдрома Иова с аутосомно-домinantным типом наследования.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром Иова — орфанное заболевание из группы иммунодефицитов, клинически проявляющееся дерматитом, рецидивирующими инфекциями кожи и нижних дыхательных путей. Частота синдрома — около 1 : 1 000 000 человек (1,5–4% всех ПИД) [4, 5]. Впервые это заболевание было описано в 1966 г. Davis, Wedgewood, Schaller на примере двух пациентов с экземой, рецидивирующими фурункулезом, гипермобильностью суставов, переломами в результате незначительных травм и наличием характерных черт лица (глубоко посаженные глаза, широкая переносица, выступающий массивный подбородок и широкий нос). В 1972 г. Buckley обратил внимание на экстремально высокие уровни IgE у пациентов с подобными симптомами [6].

В настоящее время выделяют аутосомно-доминантный тип 1 гипер-IgE-синдрома (AD-HIES, OMIM #147060), обусловленный мутацией в гене *STAT3*, и аутосомно-рецессивный тип 2 (AR-HIES, OMIM #243700) с мутацией в гене *DOCK8*. Первый тип (AD-HIES) клинически проявляется рецидивирующими локализованными инфекциями бактериальной и грибковой этиологии, фенотипическими особенностями в виде выступающего (олимпийского) лба, широкой переносицы, глубоко посаженных глаз, гипермобильностью суставов, переломами костей. При лабораторном обследовании выявляются нейтропения, эозинофилия, высокий уровень общего IgE. Для второго типа (AR-HIES), помимо рецидивирующих инфекций кожи и легких и высокого уровня IgE, характерно поражение ЦНС и отсутствие изменений опорно-двигательного аппарата.

В данном клиническом случае к возрасту 1 года мальчик перенес 3 эпизода тяжелых локализованных гнойных инфекций (абсцесс затылочной области, флегмону левого бедра, парапроктит), которые не сопровождались выраженной общей воспалительной реакцией организма. Ретроспективная оценка выявила отсутствие нейтрофильного лейкоцитоза при бактериальных процессах, абсолютную нейтропению и эозинофилию всегда выше 800 кл/мкл. Эти данные позволили заподозрить ПИД и направить ребенка к иммунологу. Специалист, оценив особенности фенотипа мальчика (выступающий лоб, широкая переносица, глубоко посаженные глаза), использовал шкалу вероятности гипер-IgE-синдрома.

Нормальные значения общего IgE в нашем случае требуют объяснения. Описаны пациенты с подтвержденным диагнозом гипер-IgE-синдрома и нормальными или минимально повышенными уровнями IgE [7, 8]. Кроме того, в нескольких клинических описаниях у детей до 1 года жизни показатель IgE не выходил за пределы референсных значений [9]. Таким образом, уровень IgE может зависеть от варианта мутации или возраста пациента и временного фактора. Этот вопрос требует дальнейших исследований.

В большинстве случаев при AD-HIES в периоде новорожденности описывается папулезная сыпь, которую связывают с грибковым поражением кожи. Одновременно характерные кожные изменения могут служить поводом для более внимательного наблюдения за пациентом с возможностью консультации иммунолога при необходимости [10]. У нашего пациента тоже была отмечена сыпь на 6-е сут после рождения.

Опыт специалиста позволил сразу направить мальчика на проведение молекулярно-генетического обследования с целью исключения синдрома Иова. Были подтверждены мутации в гене *STAT3*, что характерно для аутосомно-доминантного типа заболевания. В нашем случае синдром Иова манифестирувал при сочетании 2 значимых мутаций в гетерозиготном состоянии в гене *STAT3*, которые были унаследованы от матери и отца. Отдельно эти изменения в гене не привели к клинической манифестиации заболевания у родителей ребенка и старшей сестры. Значимой оказалась комбинация, которую ребенок унаследовал от обоих родителей.

Ген *STAT3* участвует в сигнальных путях ряда цитокинов, мутации в нем приводят к нарушению продукции ряда противовоспалительных цитокинов лимфоцитами. В то же время постепенно развивается активация продукции провоспалительных цитокинов миелоидными клетками (макрофаги, моноциты), что в условиях нарушенных сигнальных путей приводит к эозинофилии и повышению уровня IgE [11].

Современные скрининговые методы не позволяют выявлять синдром Иова у новорожденных. Поэтому важно оценивать клинические признаки заболевания, для того чтобы своевременно направить пациента к специалисту и провести молекулярно-генетическое обследование. Использование международной шкалы позволяет обосновать необходимость применения современных диагностических методик.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рецидивирующие гнойные процессы, протекающие без лихорадки, в сочетании с фенотипическими дисморфизмами, абсолютной нейтропенией и эозинофилией позволяют заподозрить первичный иммунодефицит. При сохраняющейся абсолютной нейтропении необходимо решить вопрос о целесообразности проведения молекулярно-генетического обследования. Отсутствие повышения уровня общего IgE не исключает синдром Иова у детей первого года жизни. Выраженность клинических проявлений заболевания, по-видимому, зависит от типа и количества значимых мутаций.

Представленный клинический случай демонстрирует возможность ранней диагностики редкого первично-го иммунодефицита — синдрома Иова — благодаря совместной работе специалистов, грамотному анализу анамнестических, клинических и параклинических данных. Своевременно установленный диагноз позволяет начать лечение и минимизировать осложнения.

**ВКЛАД АВТОРОВ**

Е.Н. Алексеева — написание текста рукописи, сбор и анализ клинических, литературных данных.

М.В. Беседина — концепция работы, участие в клиническом наблюдении, сборе дополнительных материалов, в написании текста рукописи.

О.В. Зайцева — итоговая переработка статьи и утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Н.Ф. Беналиева — участие в клиническом наблюдении, в дифференциально-диагностическом поиске клинического случая, сборе материала.

Е.М. Толстова — участие в написании статьи рукописи, переработке статьи, сборе литературных материалов.

**AUTHORS' CONTRIBUTION**

E.N. Alekseeva — manuscript writing, clinical and literature data collection and analysis.

M.V. Besedina — participation in clinical observation, in collection of additional materials, study concept, manuscript writing.

O.V. Zaitseva — final revision of the article and its final version approval for publication.

N.F. Benalieva — participation in clinical observation, in differential diagnostic search of a clinical case, and in data collection.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

- Щербина А.Ю. Первичные иммунодефициты — реалии XXI века // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2016. — Т. 15. — № 1. — С. 8–9. — doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2016-15-1-8-9> [Shcherbina AYu. Primary immunodeficiencies: Realities of the 21st century. Voprosy hematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology. 2016;15(1):8-9. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1708-2016-1-8-9>]
- Зайцева О.В. Синдром гиперIgE // Педиатрия. Журнал им Г.Н. Сперанского. — 2016. — Т. 95. — № 4. — С. 106–111. [Zaitseva OV. HiperIgE syndrome. Pediatria. Journal n.a. G.N. Speransky. 2016;95(4):106–111. (In Russ).]
- Grimbacher B, Schäffer AA, Holland SM, et al. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. *Am J Hum Genet*. 1999;65(3):735–744. doi: <https://doi.org/10.1086/302547>
- He YY, Liu B, Xiao XP. Hyper-IgE syndromes. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2017;31(11):892–896. doi: <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1781.2017.11.019>
- Ярцев М.Н., Яковлева К.П., Плахтиенко М.В. Первичная иммунная недостаточность по данным Регистра первичных иммунодефицитных состояний Института иммунологии ФМБА России // Педиатрия. *Consilium Medicum*. — 2006. — № 1. — С. 4–9. [Yartsev MN, Yakovleva KP, Plakhtienko MV. Pervichnaya immunnaya nedostatochnost' po dannym Registra pervichnykh immunodefisitnykh sostoyaniy Instituta immunologii FMBA Rossii. Pediatrics. Consilium Medicum. 2006;(1):4–9. (In Russ).]
- Бочарова К.А., Щербина А.Ю. Дифференциальная диагностика гипер-IgE-синдрома (синдром Иова) и гипер-IgE-состояний // Актуальные проблемы медицины. — 2012. — № 16. — С. 14–18. [Bocharova KA, Shcherbina AYu. Differentsial'naya diagnostika giper-IgE-sindroma (sindrom Iova) i giper-IgE-sostoyaniy. Challenges in Modern Medicine. 2012;(16):14–18. (In Russ).]
- Zhang Q, Boisson B, Bézat V, et al. Human hyper-IgE syndrome: singular or plural? *Mamm Genome*. 2018;29(7-8):603–617. doi: <https://doi.org/10.1007/s00335-018-9767-2>
- Muhammed K. Hyper IgE syndrome: report of two cases with moderate elevation of IgE. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005;71(2):112–114. doi: <https://doi.org/10.4103/0378-6323.13997>
- Robinson WS, Arnold SR, Michael CF, et al. Case report of a young child with disseminated histoplasmosis and review of hyper immunoglobulin e syndrome (HIES). *Clin Mol Allergy*. 2011;9:14. doi: <https://doi.org/10.1186/1476-7961-9-14>
- Giberson M, Finlayson L. Hyper-IgE Syndrome in an Infant. *J Cutan Med Surg*. 2016;20(4):340–342. doi: <https://doi.org/10.1177/120375416629593>
- Chandresris MO, Melki I, Natividad A, et al. Autosomal dominant STAT3 deficiency and hyper-IgE syndrome: molecular, cellular, and clinical features from a French national survey. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(4):e1–e19. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e31825f95b9>

Статья поступила: XX.XX.2022, принята к печати: XX.XX.2022

The article was submitted XX.XX.2022, accepted for publication XX.XX.2022

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS**

**Зайцева Ольга Витальевна**, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор [**Olga V. Zaitseva**, MD, Honored Doctor of the Russian Federation, MD, Professor]; **адрес:** 127473, Российская Федерация, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1 [**address:** 20/1 Delegatskaya Str., 127473, Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (985) 418-67-10; **e-mail:** Olga6505963@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 3090-4876

**Беседина Марина Валерьевна**, к.м.н. [**Marina V. Besedina**, MD, PhD]; **e-mail:** mari-bese@yandex.ru; **eLibrary AuthorID:** 274327

**Алексеева Елена Николаевна** [**Elena N. Alekseeva**, MD]; **e-mail:** sve46636860@yandex.ru

**Толстова Евгения Михайловна**, к.м.н. [**Evgeniya M. Tolstova**, MD, PhD,]; **e-mail:** tepec@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 6954-3794

**Беналиева Нияра Фазиловна**, педиатр [**Niyara F. Benalieva**, pediatrician]; **e-mail:** mamadieva1991@bk.ru

Е.М. Толстова — manuscript writing, processing of the article, literary materials collection.

**ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Не указан.

**FINANCING SOURCE**

Not specified.

**РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ**

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

**DISCLOSURE OF INTERESTS**

Not declared.

**ORCID****Е.Н. Алексеева**

<https://orcid.org/0000-0002-4300-0970>

**О.В. Зайцева**

<https://orcid.org/0000-0003-3436-3426>

**М.В. Беседина**

<https://orcid.org/0000-0003-1160-7855>

**Н.Ф. Беналиева**

<https://orcid.org/0000-0002-1412-4798>

**Е.М. Толстова**

<https://orcid.org/0000-0001-8340-3064>

И.В. Зеленкова<sup>1</sup>, А.М. Филимонова<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup>,  
С.Г. Губанова<sup>1</sup>, В.А. Ганковский<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ

«РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,  
Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет,  
Белгород, Российская Федерация

## Бытовая травма гортани: редкий клинический случай

Автор, ответственный за переписку:

Зеленкова Ирина Валерьевна, старший научный сотрудник, врач-оториноларинголог, заведующая дневным стационаром  
оториноларингологического и сурдологического профиля НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2  
ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

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

Травмы гортани у детей довольно редки из-за анатомических особенностей и свойств хрящевой ткани. Тем не менее, при ушибе в область шеи нельзя исключить возможное повреждение гортани, симптомы которого могут развиться через несколько часов после травмы вплоть до жизнеугрожающего состояния.

**Ключевые слова:** перелом гортани, гематома голосовой складки, одинофагия, афония, дисфония, закрытая травма гортани

**Для цитирования:** Зеленкова И.В., Филимонова А.М., Намазова-Баранова Л.С., Губанова С.Г., Ганковский В.А. Бытовая травма гортани: редкий клинический случай. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(2):119–122.  
doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2399>

### ВВЕДЕНИЕ

Гортань — один из жизненно важных органов, находящийся на перекресте дыхательного и пищеварительного трактов, а также обеспечивающий механизм звуковоспроизведения (голос), так необходимый для верbalного общения и идентификации.

Гортань — полое воздухоносное образование, состоящее из хрящевого каркаса и располагающееся у взрослых на уровне C4–C6 позвонков. С помощью связок и мышц гортань подвешена к подъязычной кости, строение и фиксация которой к другим мышцам, идущим к лопатке, грудине, шиловидному отростку, обеспечивает подвижность гортани, а при травмах — определенный уровень амортизации. Окостенение хрящей гортани происходит в возрасте около 20 лет [1].

Травма гортани у взрослых встречается редко и составляет 1 на 30 000 обращений за медицинской

помощью к оториноларингологу. Наиболее частыми причинами травм гортани являются автомобильная авария, спортивная травма, участие в драке, падение областью шеи на тупой твердый предмет. Также гортань травмируется при повешении и физическом насилии. Травма гортани возникает при направленном в область шеи ударе, нанесенном с высокой скоростью. Почти 80–90% травм, переломов, вывихов и отрыва гортани обычно происходят в результате травмы тупым предметом, полученной при высокой скорости последнего. Перелом хрящей гортани может возникнуть по механизму баротравмы. Согласно принципу Бернулли (один из законов аэродинамики), сужение диаметра трубы приводит к возрастанию скорости потока воздуха. Таким образом, при сильном выдохе воздуха, который происходит при чихании, синхронизированном с внезапным и сильным закрытием голосовой щели, как при кашле, под голосовыми склад-

Irina V. Zelenkova<sup>1</sup>, Anastasiya M. Filimonova<sup>1</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>, Svetlana G. Gubanova<sup>1</sup>,  
Viktor A. Gankovsky<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup> Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

## Home Laryngeal Trauma: Rare Clinical Case

Laryngeal traumas in children are quite rare due to the anatomical features and properties of cartilaginous tissue. However, we cannot rule out possible damage to the larynx in case of impact injury in the neck area. The symptoms can develop later, several hours after the injury up to a life-threatening state.

**Keywords:** laryngeal fracture, vocal fold hematoma, odynophagia, aphonia, dysphonia, closed laryngeal trauma

**For citation:** Zelenkova Irina V., Filimonova Anastasiya M., Namazova-Baranova Leyla S., Gubanova Svetlana G., Gankovsky Viktor A. Home Laryngeal Trauma: Rare Clinical Case. *Pediatricheskaya farmakologiya* — Pediatric pharmacology. 2022;19(2):119–122. (In Russ).  
doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2399>

ками создается гораздо большее внутрипросветное давление. Это повышенное давление может вызывать гематому голосовых складок, а в исключительно редких случаях — перелом хрящей гортани [2].

По данным литературы, средний возраст пациентов с травмой гортани составляет примерно от 34 до 37 лет, но диапазон варьирует от 14 до 84 лет. Чаще всего встречается перелом щитовидного хряща [3].

Летальность составляет примерно 1% и зависит от тяжести травмы — перелом перстневидного хряща может привести к смертельному исходу у многих пациентов из-за нарушения дыхания, вызванного обструкцией дыхательных путей. Это связано с тем, что перстневидный хрящ представляет собой сплошное кольцо, просвет которого может блокироваться возникшей гематомой. Большое значение имеет также отек мягких тканей, который может нарастать в течение 6 ч [3].

Травмы гортани у детей случаются крайне редко по сравнению со взрослыми, что объясняется анатомическими и поведенческими особенностями. Анатомически детская гортань находится на уровне С4, поэтому защищена нижней челюстью. У детей также относительно эластичный хрящ и отсутствует окостенение по сравнению со взрослыми, поэтому вероятность перелома мала [1].

В области гортани сосредоточены несколько рефлексогенных зон. Особого внимания заслуживает синокаротидная, топографически проецирующаяся в сонном треугольнике шеи, содержащая сонную артерию, ближайший нерв и внутреннюю яремную вену. При травме гортани, даже если не выявляются признаки ее повреждения, нередко возникает выраженное шоковое состояние, которое может привести к рефлекторной остановке дыхания и сердечной деятельности и, как следствие, к кратковременной потере сознания и даже летальному исходу — подобный механизм имеется у всем известного солярного рефлекса [4, 5].

Травмы гортани подразделяются на открытые и закрытые. Открытые травмы гортани имеют высокий процент летальности из-за асфиксии и массивных кровотечений в случае ранения крупных сосудов шеи. Тяжесть состояния при закрытой травме гортани определяет прежде всего нарушение дыхания. Также характерными признаками травмы гортани являются дисфония/афония (ухриплость / отсутствие голоса), дисфагия (нарушение глотания), одинофагия (боль при глотании) [6].

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент С., 16 лет 7 мес, обратился в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» с жалобами на боль при глотании и охриплость. Из анамнеза: утром в день обращения в игре с братом 5 лет получил случайный удар ногой в область шеи, после чего возникла боль при глотании и охриплость. При осмотре врачом-оториноларингологом отмечается незначительная болезненность при тракции гортани, афония, при акте глотания — болезненность. При осмотре ушей, глотки и носа патологии не выявлено.

Проведена диагностическая фиброназофаринголарингоскопия (рис. 1).

При осмотре гортани острых воспалительных изменений не выявлено: гортань симметрична, слизистая оболочка розовая, чистая, надгортанник расположен по средней линии, валлекулы и грушевидные синусы свободны, черпаловидные хрящи подвижны с обеих сторон, голосовые складки серые, блестящие, при фонации

**Рис. 1.** Фиброназофаринголарингоскопия (фиброскоп ø 2,7 мм, обзор 270°)

**Fig. 1.** Fibronasopharyngolaryngoscopy (fiberscope ø 2,7 mm, 270° view)



Примечание. Гортань в состоянии спокойного дыхания.

Note. Larynx at calm breathing.

**Рис. 2.** Мультиспиральная компьютерная томография гортани (Philips Ingenuity 64 sl)

**Fig. 2.** Larynx multispiral computed tomography (Philips Ingenuity 64 sl)



Примечание. Аксиальная проекция. Стрелка указывает на перелом правой пластинки щитовидного хряща в переднем отделе.

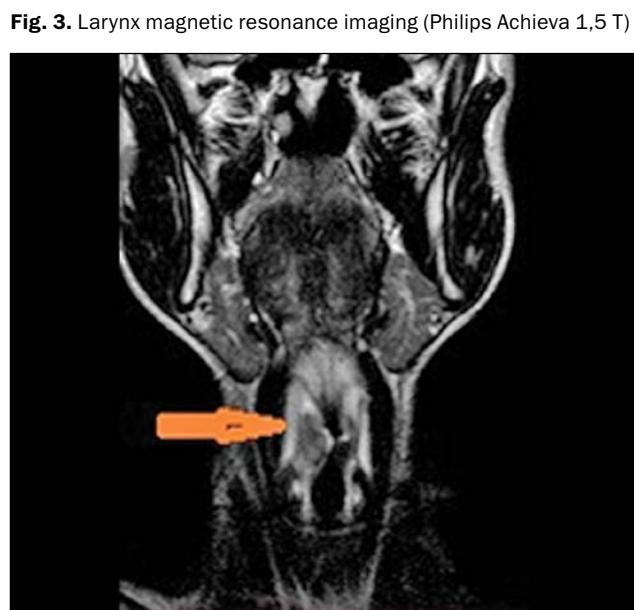
Note. Axial plane. Arrow indicates fracture of thyroid cartilage's right plate in anterior part.

отмечается несмыкание в задних отделах. Видимая часть трахеи не изменена.

Учитывая в анамнезе травму гортани, афонию, отсутствие островоспалительных изменений, пациенту с диагнозом «закрытая травма гортани» было показано проведение мультиспиральной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии органов шеи (рис. 2, 3). Лучевые исследования подтвердили перелом правой пластинки щитовидного хряща в переднем отделе, наличие гематомы по внутренней поверхности правой пластинки щитовидного хряща, асимметрию голосовых складок.

Пациент с диагнозом «Закрытая травма гортани. Перелом правой пластинки щитовидного хряща.

**Рис. 3.** Магнитно-резонансная томография гортани (Philips Achieva 1,5 Т)



Примечание. Коронарная проекция. T2 TSE. Гематома по внутренней поверхности правой пластинки щитовидного хряща (указано стрелкой). Асимметрия голосовых связок.

Note. Coronal plane. T2 TSE. Hematoma on the inner surface of thyroid cartilage's right plate (indicated with arrow). Asymmetry of vocal folds.

Гематома внутренней поверхности правой пластинки щитовидного хряща госпитализирован в ЛОР-отделение с круглосуточным наблюдением, где проводилась системная антибактериальная (цефтриаксон 1 г + 0,9% NaCl 20 мл внутривенно 2 раза в день № 5) и кортикостероидная терапия (дексаметазон по схеме 16 мг – 16 мг – 12 мг – 12 мг – 8 мг – 8 мг – 8 мг внутривенно 1 раз в день).

На следующие сутки после травмы для оценки динамики состояния гортани в остром посттравматическом периоде проведены ларингоскопия и компьютерная томография органов шеи. На ларингоскопии вход в гортань свободный, слизистая оболочка розовая, правая голосовая складка красно-синего цвета, отечна. Смыкание при фонации неполное.

По данным компьютерной томографии органов шеи уточнен диагноз: «Перелом правой пластинки щитовидного хряща с наличием гематомы объемом около 3,5 мл».

Пациент выписан на 8-й день со значительным улучшением. Дисфония сохранялась в течение 3 нед, в дальнейшем голосовая функция восстановилась полностью.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Закрытый перелом гортани — довольно редкое состояние в педиатрической практике, возникновение которого может иметь бытовой характер. Повреждение хрящей гортани, как правило, происходит вследствие направленного удара, нанесенного с большой силой в область шеи.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что травмы гортани редки в детском возрасте, последствия могут оказаться такими же серьезными, как и у взрослых.

Пациенты с травмой в области шеи с дисфонией и/или дисфагией и/или одинофагией даже при отсутствии признаков нарушения дыхания должны быть госпитализированы в круглосуточный стационар для наблюдения не менее 24 ч из-за опасности нарастания нарушения дыхания, обусловленного отеком мягких тканей или гематомой.

## ВКЛАД АВТОРОВ

Л.С. Намазова-Баранова принимала участие в редактировании рукописи и утверждении окончательного варианта статьи для публикации.

И.В. Зеленкова — сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, разработка дизайна статьи, написание текста рукописи.

С.Г. Губанова, В.А. Ганковский — сбор данных, поиск источников литературы, их анализ в части оториноларингологии.

А.М. Филимонова — сбор данных, их анализ в части лучевой диагностики.

## AUTHORS' CONTRIBUTION

Leyla S. Namazova-Baranova — manuscript editing and its final version approval for publication.

Irina V. Zelenkova — data collection, literary materials review, data analysis, article design, manuscript writing.

Svetlana G. Gubanova, Viktor A. Gankovskii — data collection, search for literature sources, their analysis in terms of otorhinolaryngology.

A.M. Filimonova — data collection and analysis in terms of radiology.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

## DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

## ORCID

### И.В. Зеленкова

<https://orcid.org/0000-0001-6158-9064>

### А.М. Филимонова

<https://orcid.org/0000-0001-6957-5564>

### Л.С. Намазова-Баранова

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

### С.Г. Губанова

<https://orcid.org/0000-0001-7649-5933>

### В.А. Ганковский

<https://orcid.org/0000-0003-4962-6998>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Богомильский М.Р., Чистякова В.Р. Детская оториноларингология: учебник. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. [Bogomil'skii MR, Chistyakova VR. Detskaya otorinolaringologiya: textbook. 2nd ed., rev. and add. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. (In Russ.)]
- Tsur N, Amitai N, Shoffel-Havakuk H, et al. Forceful sneeze: An uncommon cause of laryngeal fracture. *Radial Case Rep.* 2021;16(3):742–743. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.01.002>
- Иваницкий А.М., Филимонова Т.Д. Рефлексогенные зоны // Большая медицинская энциклопедия: в 30 т. / гл. ред.

Б.В. Петровский. — 3-е изд. — М.: Советская энциклопедия; 1984. — Т. 22: Растворители — Сахаров. — 544 с. [Ivanitskii AM, Filimonova TD. Refleksogennye zony. In: Big medical encyclopedia: in 30 vol. Petrovskii BV, chief ed. 3rd ed. Moscow: Soviet Encyclopedia; 1984. Vol. 22: Rastvoriteli — Sakharov. 544 p. (In Russ).]

4. Большаков О.П., Семенов Г.М. *Оперативная хирургия и топографическая анатомия*. — СПб.: Питер; 2004. — С. 487. [Bol'shakov OP, Semenov GM. Operativnaya khirurgiya i topograficheskaya anatomiya. St. Petersburg: Piter; 2004. p. 487. (In Russ).]

5. Rai S, Anjum F. Laryngeal Fracture. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

6. Mortensen M, Browne N, Huthnik R, Far SM. Unexpected blunt neck trauma resulting in laryngeal fracture, the case of the dangerous wooden box: A case report. *Trauma Case Rep.* 2021;32:100439. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tcr.2021.100439>

*i topograficheskaya anatomiya*. St. Petersburg: Piter; 2004. p. 487. (In Russ).]

5. Rai S, Anjum F. Laryngeal Fracture. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

6. Mortensen M, Browne N, Huthnik R, Far SM. Unexpected blunt neck trauma resulting in laryngeal fracture, the case of the dangerous wooden box: A case report. *Trauma Case Rep.* 2021;32:100439. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tcr.2021.100439>

Статья поступила: 02.03.2022, принята к печати: 16.04.2022  
The article was submitted 02.03.2022, accepted for publication 16.04.2022

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Зеленкова Ирина Валерьевна** [Irina V. Zelenkova, MD]; **адрес:** Российская Федерация, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [**address:** 10 Fotievoi Str., 119333 Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 400-47-33; **e-mail:** izelen@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 6206-6040

**Филимонова Анастасия Михайловна** [Anastasiia M. Filimonova]; **e-mail:** nakimkina@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 2701-4288

**Намазова-Баранова Лейла Сеймуревна**, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук [**Leyla S. Namazova-Baranova**, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **телефон:** +7 (499) 400-47-33; **eLibrary SPIN:** 1312-2147

**Губанова Светлана Геннадьевна**, к.м.н. [**Svetlana G. Gubanova**, MD, PhD]; **телефон:** +7 (499) 400-47-33; **e-mail:** svetlanagub@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 8275-0163

**Ганковский Виктор Анатольевич**, к.м.н. [**Viktor A. Gankovskii**, MD, PhD]; **телефон:** +7 (499) 400-47-33; **e-mail:** s.slon2012@yandex.ru; **e-Library SPIN:** 2745-7739

## ВАКЦИНЫ И ИММУНОПРОФИЛАКТИКА СОВРЕМЕННОМ МИРЕ. РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Под редакцией: Намазовой-Барановой Л.С., Брико Н.И., Фельдблум И.В.  
М.: Педиатръ, 2021. — 648 с.

В монографии представлены новые сведения о роли иммунопрофилактики в программировании и сохранении здоровья человека, описаны иммунобиологические препараты для активной и пассивной иммунизации детей и взрослых разных возрастных групп и разного состояния здоровья. Особое внимание удалено описанию инфекционных болезней, предотвратимых с помощью вакцинации. Отдельная глава посвящена новой коронавирусной инфекции COVID-19, в том числе, принципам плановой вакцинации в период пандемии, описаны новые препараты для защиты от SARS-CoV-2.

Монография адресована специалистам, занимающимся проблемами вакцинации — педиатрам, терапевтам, хирургам, акушерам-гинекологам, гериатрам, эпидемиологам, врачам других специальностей, преподавателям высшей школы и колледжей по медицинским и биологическим специальностям, студентам медицинских и фармацевтических вузов и колледжей, а также ординаторам и аспирантам.



Е.С. Колеватова<sup>1</sup>, А.Ю. Шуткова<sup>1, 2</sup>, Е.В. Туш<sup>1, 2</sup>, О.В. Халецкая<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Приволжский исследовательский медицинский университет»,  
Нижний Новгород, Российская Федерация

<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница № 1 Приокского района г. Нижнего Новгорода,  
Нижний Новгород, Российская Федерация

# Клинический случай поздней диагностики агаммаглобулинемии у ребенка дошкольного возраста

Автор, ответственный за переписку:

Шуткова Алла Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, кафедра госпитальной педиатрии

Адрес: 603024, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, тел.: +7 (831) 465-66-72, e-mail: a\_shutkova@mail.ru

**Обоснование.** Агаммаглобулинемия — это заболевание, относящееся к группе первичных иммунодефицитов с нарушением продукции антител, характеризующееся существенным снижением или практически полным отсутствием В-клеток. При отсутствии патогенетического лечения формируются тяжелые бактериальные поражения различных органов и тканей, что может послужить причиной летального исхода у пациента. Своевременный учет анамнеза, клинико-лабораторных данных позволит вовремя заподозрить данную патологию и начать терапию, что спасет жизнь больному. **Описание клинического случая.** В статье приводится клинический случай поздней диагностики агаммаглобулинемии с формированием тяжелых осложнений и купированием клинических проявлений на фоне патогенетической терапии. **Заключение.** Несмотря на дебют заболевания во втором полугодии жизни, наличие повторяющихся гнойных процессов, не поддающихся стандартной терапии, в сочетании с резким снижением уровней иммуноглобулинов всех классов, агаммаглобулинемия была заподозрена только к дошкольному возрасту. Исходом стали инвалидизация пациента, значительное ухудшение качества жизни.

**Ключевые слова:** дети, агаммаглобулинемия, иммунодефицит, поздняя диагностика

**Благодарности:** Авторы статьи выражают признательность лечащему врачу пациента И.В. Журавлевой и заведующей отделением раннего возраста ГБУЗ НО «ДГКБ № 1 г. Нижнего Новгорода» Л.А. Бакуновой.

**Для цитирования:** Колеватова Е.С., Шуткова А.Ю., Туш Е.В., Халецкая О.В. Клинический случай поздней диагностики агаммаглобулинемии у ребенка дошкольного возраста. Педиатрическая фармакология. 2022;19(2):123–126. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2376>

Elena S. Kolevatova<sup>1</sup>, Alla Yu. Shutkova<sup>1, 2</sup>, Elena V. Tush<sup>1, 2</sup>, Olga V. Khaletskaya<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

<sup>2</sup> Children's City Clinical Hospital № 1 of Prioksky district in Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russian Federation

## Clinical Case of Agammaglobulinemia Late Diagnosis in Preschool Child

**Background.** Agammaglobulinemia is a disease from the group of primary immune deficiencies with impaired antibodies production characterized by significant decrease or complete absence of B-cells. Due to the absence of pathogenetic treatment, severe bacterial lesions of various organs and tissues can develop, and they can lead to the patient death. Timely history taking and clinical and laboratory data analysis will allow to reveal this pathology early and start the therapy that can save patient's life. **Clinical case description.** This article demonstrates clinical case of agammaglobulinemia late diagnosis with development of severe complications and reversal of clinical manifestations in response to pathogenetic therapy. **Conclusion.** Despite the disease onset in the second half-year period of life, the presence of recurrent purulent processes resistant to standard treatment and the significant decrease of all immunoglobulin levels, agammaglobulinemia was suspected only at preschool age. The outcomes were disabled patient, and considerable aggravation of the quality of life.

**Keywords:** children, agammaglobulinemia, immune deficiency, late diagnosis

**Acknowledgements.** The authors express gratitude to the physician in charge I.V. Zhuravleva and L.A. Bakunova, the head of early age department of Children's City Clinical Hospital № 1 in Nizhny Novgorod.

**For citation:** Kolevatova Elena S., Shutkova Alla Yu., Tush Elena V., Khaletskaya Olga V. Clinical Case of Agammaglobulinemia Late Diagnosis in Preschool Child. Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2022;19(2):123–126. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2376>

## ОБОСНОВАНИЕ

Агаммаглобулинемия — это группа врожденных дефектов антителопродукции, характеризующаяся резким снижением концентрации всех классов сывороточных иммуноглобулинов (Ig) и количества циркулирующих В-клеток. Частота встречаемости агаммаглобулинемии, по данным разных авторов, составляет от 1 : 100 000 до 1 : 200 000 [1]. Данная патология имеет различный характер наследования — сцепленный с Х-хромосомой или аутосомно-рецессивный. Х-сцепленный вариант агаммаглобулинемии носит название болезни Брутона и составляет более 80% всех наследственных вариантов агаммаглобулинемии [1, 2]. При болезни Брутона нарушается синтез белка брутоновской тирозинкиназы (BTK), обусловленный дефектом гена, расположенного на длинном плече Х-хромосомы (Xq21.3-Xq22). В результате происходит остановка дифференцировки В-лимфоцитов на стадии пре-В-клеток в костном мозге, приводящая к отсутствию зрелых В-лимфоцитов в периферическом кровообращении и серьезному снижению концентрации всех классов иммуноглобулинов в сыворотке [1, 3, 4]. Для данного заболевания характерна манифестация клинических проявлений во втором полугодии жизни рецидивирующими тяжелыми бактериальными инфекциями легких, кожи и подкожной клетчатки, ЛОР-органов, вызванными в основном *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. У пациентов могут развиваться инфекционные артриты, диарейный синдром. При физикальном осмотре имеют место малые размеры пальпируемых лимфатических узлов. В диагностике ведущее место занимают вышеперечисленные клинические проявления, но они не являются патогномоничными только для агаммаглобулинемии [1, 4]. Лабораторными методами, помогающими заподозрить данную патологию, являются иммунограмма (снижение всех классов иммуноглобулинов в сыворотке крови), фенотипирование лимфоцитов (содержание CD19<sup>+</sup> В-клеток менее 2%). Достоверно подтверждает диагноз генетическое обследование, направленное на поиск мутаций в гене BTK. На данный момент в практику внедряется неонатальный скрининг, заключающийся в количественном определении методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в сухих пятнах крови новорожденных уровня TREC (T-cell receptor excision circle — кольцевые участки, вырезанные из ДНК в Т-лимфоците при его созревании) и KREC (карпа recombining excision circle — кольцевые участки ДНК, вырезанные при созревании В-клеток из локуса, кодирующего каппа-цепь), позволяющий на ранних сроках заподозрить дефекты Т- и В-клеточного звена иммунитета. Лечение основано на пожизненной заместительной терапии препаратами иммуноглобулина человека с целью поддержания претрансфузионного IgG на уровне 5–7 г/л [1, 3]. Своевременная диагностика и вовремя начатое лечение позволяют избежать необратимых изменений в организме, сохранить качество жизни пациента [5–7].

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

В ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница №1 г. Нижнего Новгорода» наблюдается мальчик Т. (дата рождения: 05.11.2005) с возраста 5 лет. Акушерско-гинекологический анамнез: ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне нефропатии во II и III триместрах, 1-х физиологических срочных родов. Масса тела при рождении — 4500 г, длина тела — 52 см. Оценка по APGAR — 8/9 баллов. Период новорожденности протекал без особенностей. На 4-й день жизни

в роддоме проведена вакцинация против туберкулеза, на первом году жизни прививался по национальному календарю, постvakцинальный период без осложнений. Ребенок находился на грудном вскармливании до 2 мес, в связи с гипогалактией у матери в дальнейшем мальчик был переведен на искусственное вскармливание. Отмечались легкие проявления атопического дерматита в возрасте 1,5 мес, которые были купированы изменениями в диете матери. Физическое, нервно-психического развитие ребенка на первом году жизни соответствовало возрасту. Семейный анамнез по наследственным заболеваниям, со слов матери, не отягощен.

Из анамнеза заболевания известно, что дебют клинических проявлений произошел в возрасте 10 мес с развития острого язвенного парапроктита. Далее ребенок стал ежегодно болеть тяжелыми пневмониями, осложненными плевритами, в чередовании с двухсторонними гнойными синуситами, отитами. Каждый эпизод заболевания требовал госпитализации в стационар. Применение стандартных курсов антибактериальной терапии с учетом высеива микрофлоры имело низкий эффект в виде длительного течения воспалительного процесса и медленного его купирования. В 2 года ребенок перенес флегмону лица. В 4 года 4 мес на фоне ветряной оспы тяжелого течения у мальчика развилась внебольничная вирусно-бактериальная пневмония, осложненная формированием буллы легкого и дыхательной недостаточностью 3-й степени. Ребенок длительно находился на ИВЛ. Исходом этого стало развитие фиброзателектаза средней доли правого легкого и стойкой афазии.

### Физикальная диагностика

На момент постановки диагноза в возрасте 5 лет состояние ребенка по заболеванию оценивалось как тяжелое. Родители пациента предъявляли жалобы на постоянное нарушение носового дыхания, слизистые выделения из носа на протяжении последнего года, а также сохранение редкого влажного кашля с отделением небольшого количества гноино-слизистой мокроты после перенесенной пневмонии (с возраста 4 лет 4 мес). Мальчик не лихорадил. При объективном осмотре были выявлены следующие изменения. Кожные покровы были смуглые, чистые, высыпания на коже отсутствовали. Со слов мамы, никаких высыпаний на коже и слизистых оболочках ранее также не отмечалось. При осмотре зева регистрировалась легкая гиперемия дужек, миндалины были уменьшены в размерах. Носовое дыхание было затруднено, в носовых ходах отмечались сухие корки. Пальпировались подчелюстные лимфатические узлы до 0,8 см в диаметре, эластичные, безболезненные, не спаянные с окружающими тканями. Подкожно-жировая клетчатка ребенка была выражена недостаточно, распределена равномерно, тургор мягких тканей снижен. Обращала на себя внимание сутулость. В легких аускультативно выслушивалось жесткое дыхание, которое проводилось во все отели, хрипов не было, частота дыханий — 24/мин. При перкуссии отмечено небольшое укорочение перкуторного звука в подлопаточной области справа, в остальных отелях перкуторно ясный легочный звук. Тоны сердца были ясные, ритмичные, чистые, частота сердечных сокращений — 84/мин. Живот при пальпации ребенка был мягкий, безболезненный во всех отелях. Печень пальпировалась у края реберной дуги, край ровный, эластичный, селезенка не пальпировалась. Стул 1 раз в сутки, оформленный, без патологических примесей. Дизурии не отмечалось.

**Таблица 1.** Уровень иммуноглобулинов у ребенка в 5,5 лет (РДКБ г. Москвы)

**Table 1.** Immunoglobulins' levels in 5.5 years old child (Russian Children's Clinical Hospital, Moscow)

Показатель	Уровень, г/л	Норма, г/л
IgG	3,3	5–13
IgA	0,06	0,36–1,65
IgM	0,66	0,7–1,6

### Предварительный диагноз

Педиатром было заподозрено наличие у ребенка первичного иммунодефицитного состояния в возрасте 2 года 3 мес, но убедительных данных за иммунодефицит по результатам анализа уровня иммуноглобулинов получено не было. В последующем углубленное иммунологическое обследование проведено лишь в возрасте 5 лет после перенесенной ветряной оспы тяжелого течения в связи с подозрением на агаммаглобулинемию. Мальчик был направлен на дообследование и лечение в отделение клинической иммунологии Российской детской клинической больницы г. Москвы.

### Диагностические процедуры

В иммунограмме отмечалось снижение всех классов Ig (см. таблицу 1). При фенотипировании лимфоцитов методом проточной цитометрии CD19+ — 0% (при норме 19–36%). Проведено генетическое обследование методом секвенирования, выявлена делеция экзона 19 гена *BTK*.

### Клинический диагноз

На основании дебюта заболевания во втором полугодии жизни, наличия рецидивирующих тяжелых длительно текущих бактериальных процессов различной локализации (кожа, подкожная клетчатка, кишечник, бронхолегочная система, ЛОР-органы) в сочетании со значительным снижением всех классов иммуноглобулинов, отсутствием при фенотипировании лимфоцитов CD19+, обнаружением делеции экзона 19 гена *BTK* ребенку был выставлен диагноз «Х-сцепленная агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток. Фиброзелектаз средней доли правого легкого. Афазия».

### Дифференциальная диагностика

Поскольку основными клиническими проявлениями агаммаглобулинемии являются тяжелые рецидивирующие бактериальные инфекции, то в первую очередь был исключен тяжелый комбинированный иммунодефицит с дефицитом Т- и В-клеток. Клинические проявления данного состояния похожи, однако заболевание дебютирует с рождения, имеется задержка в физическом развитии. Ребенок при комбинированном иммунодефиците подвержен оппортунистическим инфекциям (*C. Albicans*, вирусы герпес-группы), нередко возникают осложнения после вакцинации живыми вакцинами (BCGит) [2, 5]. В клиническом анализе крови имеет место лимфопения, в иммунограмме также отмечается снижение или отсутствие всех сывороточных иммуноглобулинов. Однако при фенотипировании лимфоцитов выявляется значительное снижение CD3+ Т-лимфоцитов (менее 20% от общего количества лимфоцитов), в отличие от агаммаглобулинемии. При скрининге обнаруживается очень низкий или неопределенный уровень TREC.

Возникало подозрение на врожденную циклическую нейтропению, но абсолютное количество нейтрофилов у мальчика при каждом измерении было в пределах

референсных значений, что исключило наличие данного заболевания у пациента [8, 9].

### Медицинские вмешательства

После установления диагноза ребенок находится на пожизненной заместительной терапии препаратами иммуноглобулина человеческого нормального (Октагам, Гамунекс) в дозе 0,4 г/кг 1 раз в 3–4 недели для поддержания целевого уровня IgG.

### Динамика и исходы

При регулярной заместительной терапии препаратами иммуноглобулина уровень IgG нормализовался (3,96–9,3 г/л). У ребенка на фоне данного лечения больше не возникали тяжелые бактериальные поражения бронхолегочной системы, кожи, подкожной клетчатки, других тканей и органов. С частотой 1–2 раза в год отмечались ОРВИ легкого течения.

### Прогноз

Прогноз при регулярном лечении для жизни — относительно благоприятный.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Агаммаглобулинемия — фатальное заболевание при отсутствии патогенетического лечения, поэтому так важны своевременная диагностика этой патологии и назначение заместительной терапии. Данный клинический случай демонстрирует картину поздней диагностики, несмотря на типичное течение заболевания, с неблагоприятным исходом в виде инвалидизации пациента, нарушения качества его жизни. В настоящее время появились более совершенные методы диагностики первичных иммунодефицитов, в том числе и агаммаглобулинемии, с помощью определения уровня TREC и KREC в периферической крови. Данные методы в перспективе могут быть включены в неонatalный скрининг для более раннего выявления иммунодефицитных состояний [10]. Пациенты с агаммаглобулинемией должны быть пожизненно обеспечены специфическими препаратами иммуноглобулинов для предотвращения необратимых изменений в пораженных тканях и органах. На данный момент в целом по России имеется дефицит необходимых для заместительной терапии препаратов, что может значительно снизить эффект от лечения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в данном клиническом наблюдении представлено классическое течение агаммаглобулинемии. Несмотря на наличие у ребенка типичных клинических признаков этого варианта первичного иммунодефицита имелась поздняя постановка диагноза. Необходимо повышение осведомленности педиатров о клинико-лабораторных признаках иммунодефицитных состояний, в частности агаммаглобулинемии, что позволит вовремя заподозрить данную патологию, своевременно начать заместительную терапию иммуноглобулином, избежать формирования осложнений и повысить качество жизни пациента.

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов его обследования и лечения 27.12.2021.

### INFORMED CONSENT

Patient's parents have signed written voluntary informed consent on publication of his diagnosis and treatment results (signed on December 27, 2021).

**ВКЛАД АВТОРОВ**

Колеватова Е.С. — сбор и анализ материала, написание текста.

Шуткова А.Ю. — сбор и анализ материала написание текста и его редактирование.

Туш Е.В. — написание текста и его редактирование.

Халецкая О.В. — руководство написанием статьи, редактирование.

**AUTHORS' CONTRIBUTION**

Elena S. Kolevatova — data collection and analysis, manuscript writing.

Alla Yu. Shutkova — data collection and analysis, manuscript writing and editing.

Elena V. Tush — manuscript writing and editing.

Olga V. Khaletskaya — guidance on manuscript writing, editing.

**ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Не указан.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

1. Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью синтеза антител: клинические рекомендации. — РААКИ; НАОПИ; 2021. [Pervichnye immunodeficitsy s preimushchestvennoi nedostatochnostyu sinteza antitel: Clinical guidelines. Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; National Association of Experts in Primary Immunodeficiencies; 2021. (In Russ.)]
2. Первичный иммунодефицит: тяжелая комбинированная иммунная недостаточность: клинические рекомендации. — РААКИ; 2019. [Pervichnyi immunodeficit: tyazhelaya kombinirovannaya immnunaya nedostatochnost': Clinical guidelines. Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; 2019. (In Russ.)]
3. Кувшинова Е.В., Куртасова Л.М., Борисов А.Г. и др. Клинический случай первичного иммунодефицитного состояния: X-сцепленная агаммаглобулинемия // Медицинская иммунология. — 2020. — Т. 22. — № 2. — С. 379–382. — doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-CCO-1837> [Kuvshinova EV, Kurtasova LM, Borisov AG, et al. Clinical case of primary immunodeficiency: X-linked agammaglobulinemia. *Medical Immunology (Russia) = Meditsinskaya Immunologiya*. 2020;22(2):379–382. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-CCO-1837>]
4. Кондратенко И.В., Бологов А.А. Первичные иммунодефициты. — М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М; 2005. — С. 35–43. [Kondratenko IV, Bologov AA. *Pervichnye immunodeficitsy*. Moscow: ID MEDPRAKTIKA-M; 2005. pp. 35–43. (In Russ.)]
5. Маркантанте К., Клигман Р. Основы педиатрии по Нельсону / пер. с англ. Е.В. Кокаревой. — 8-е изд. — М.: Эксмо; 2021. — С. 313–334. [Markdante CJ, Kliegman RM. *Nelson Essentials of Pediatrics*. Kokareva EV, transl. Moscow: Eksmo; 2021. pp. 313–334. (In Russ.)]
6. Lackey AE, Ahmad F. X-linked Agammaglobulinemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
7. Schwartz RA. X-Linked (Bruton) Agammaglobulinemia Questions & Answers. In: MedScape; 2021. Available online: <https://emedicine.medscape.com/article/1050956-questions-and-answers>. Accessed on February 21, 2022.
8. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):24–64. doi: <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>
9. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):66–81. doi: <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00758-x>
10. Меморандум о запуске pilotного проекта неонатального скрининга для выявления пациентов со спинальной мышечной атрофией (СМА) и первичными иммунодефицитами (ПИД) // РЛС. Регистр лекарственных средств России. — 10 июня 2021. [Memorandum on the launch of a pilot project of neonatal screening to identify patients with spinal muscular atrophy (SMA) and primary immunodeficiencies (PID). In: Register of Medicinal Products of Russia. — June 10, 2021. (In Russ.)] Доступно по: [https://www.rlsnet.ru/news\\_memorandum-o-zapuske-pilotnogo-proekta-neonatalnogo-skrininga-na-sma-i-pervichnye-immunodeficiency.htm](https://www.rlsnet.ru/news_memorandum-o-zapuske-pilotnogo-proekta-neonatalnogo-skrininga-na-sma-i-pervichnye-immunodeficiency.htm). Ссылка активна на 22.02.2022.

**FINANCING SOURCE**

Not specified.

**РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ**

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

**DISCLOSURE OF INTEREST**

Not declared.

**ORCID**

**Е.С. Колеватова**

<https://orcid.org/0000-0002-9213-6612>

**А.Ю. Шуткова**

<https://orcid.org/0000-0003-4953-4073>

**Е.В. Туш**

<https://orcid.org/0000-0002-5961-9794>

**О.В. Халецкая**

<https://orcid.org/0000-0002-8531-3174>

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS**

**Шуткова Алла Юрьевна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, Приволжский исследовательский медицинский университет [**Alla Yu. Shutkova**, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Hospital Pediatrics, Privolzhsky Research Medical University]; **адрес**: 603024, Российская Федерация, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1 [**address**: 10/1, Minin and Pozharsky square, 603005 Nizhny Novgorod, Russian Federation]; **тел.**: +7 (831) 465-66-72, **e-mail**: a\_shutkova@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 1172-6732

**Колеватова Елена Сергеевна**, ординатор кафедры госпитальной педиатрии, Приволжский исследовательский медицинский университет [**Elena S. Kolevatova**, MD, Resident at the Department of Hospital Pediatrics, Privolzhsky Research Medical University]; **e-mail**: torpedo.e@gmail.com

**Туш Елена Валерьевна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, Приволжский исследовательский медицинский университет [**Elena V. Tush**, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Hospital Pediatrics, Privolzhsky Research Medical University]; **e-mail**: Itush@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 4655-6099

**Халецкая Ольга Владимировна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии, Приволжский исследовательский медицинский университет [**Olga V. Khaletskaya**, MD, PhD, Professor, the Head of the Department of Hospital Pediatrics, Privolzhsky Research Medical University]; **e-mail**: ovh14@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 9342-9261

Статья поступила: 20.01.2022, принята к печати: 09.03.2022

The article was submitted 20.01.2022, accepted for publication 09.03.2022

Х.М. Эмирова<sup>1, 2</sup>, Т.Ю. Абасеева<sup>1, 2</sup>, А.А. Баранов<sup>3, 4</sup>, Н.Д. Вашакмадзе<sup>3, 5</sup>, Е.А. Вишнева<sup>3, 5</sup>,  
Г.А. Генералова<sup>2, 6</sup>, Е.Ю. Захарова<sup>7</sup>, Т.А. Калюжная<sup>3, 5</sup>, С.И. Куцев<sup>7</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>3, 5, 8</sup>,  
Т.П. Макарова<sup>9</sup>, Т.В. Маргиеva<sup>4</sup>, С.А. Мстиславская<sup>1, 2</sup>, А.Л. Музуров<sup>2, 6</sup>, Т.Е. Панкратенко<sup>2</sup>,  
М.М. Шилова<sup>5</sup>, М.В. Федосеенко<sup>3, 5</sup>

- <sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова,  
Москва, Российская Федерация  
<sup>2</sup> Центр гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ «Детская городская клиническая больница  
св. Владимира ДЗМ», Москва, Российская Федерация  
<sup>3</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»,  
Москва, Российская Федерация  
<sup>4</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация  
<sup>5</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,  
Москва, Российская Федерация  
<sup>6</sup> Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования МЗ РФ, Москва,  
Российская Федерация  
<sup>7</sup> Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация  
<sup>8</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет,  
Белгород, Российская Федерация  
<sup>9</sup> Казанский Государственный Медицинский Университет, Казань, Российская Федерация

## Современные подходы к ведению детей с атипичным гемолитико-уре米ческим синдромом

Автор, ответственный за переписку:

Намазова-Баранова Лейла Сеймурновна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», президент Союза педиатров России

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

127

Экспертами Союза педиатров России разработаны актуальные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с атипичным гемолитико-уре米ческим синдромом (аГУС). аГУС — ультратраредкое (орфанное) заболевание прогрессирующего течения, характеризующееся рецидивированием на протяжении всей жизни и представляющее собой потенциально жизнеугрожающее состояние. В статье подробно рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, классификации заболевания. Особое внимание уделено диагностике, дифференциальной диагностике и терапии аГУС, основанным на принципах доказательности.

**Ключевые слова:** гемолитико-уре米ческий синдром, атипичный гемолитико-уре米ческий синдром, хроническая болезнь почек, дети

**Для цитирования:** Эмирова Х.М., Абасеева Т.Ю., Баранов А.А., Вашакмадзе Н.Д., Вишнева Е.А., Генералова Г.А., Захарова Е.Ю., Калюжная Т.А., Куцев С.И., Намазова-Баранова Л.С., Макарова Т.П., Маргиеva Т.В., Мстиславская С.А., Музуров А.Л., Панкратенко Т.Е., Шилова М.М., Федосеенко М.В. Современные подходы к ведению детей с атипичным гемолитико-уре米ческим синдромом. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(2):127–152.  
doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2400>

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гемолитико-уре米ческий синдром (ГУС) является одной из ведущих причин развития острого повреждения почек (ОПП) у детей [1]. ГУС характеризуется триадой признаков с развитием Кумбс-негативной микроangiопатической гемолитической анемии (МАГА), тромбоцитопении и ОПП. Указанные признаки являются составляющими клинико-морфологического синдрома — тромботической микроangiопатии (ТМА), проявляющейся окклюзионным поражением сосудов микроциркуляторного русла, возникшим вследствие повреждения эндотелия. При эндотелиальной дисфункции происходит активация тромбоцитов с образованием тромбов, что приводит к механическому

повреждению эритроцитов и к тромбированию просвета сосудов с последующей ишемией органа, в первую очередь почек [1–3]. В основе ТМА лежат повреждение и дисфункция эндотелия, вызванные различными причинами, что и обуславливает разнообразие ее форм [1, 4].

Классификация ГУС сложна, поскольку клиническая картина заболевания может проявляться в широком диапазоне клинических сценариев.

Большинство случаев (до 90%) ГУС возникают в результате инфицирования бактериями, продуцирующими шига-токсин (Stx): энтерогеморрагической *Escherichia coli* (STEC) или *Shigella dysenteriae* 1-го типа [5]. Данная форма ТМА называется типичным ГУС/STEC-ГУС. STEC-ГУС является одним из наиболе

распространенных заболеваний, требующих экстренной заместительной почечной терапии (ЗПТ) у детей [2, 6]. Летальность при типичном ГУС во всем мире в период острой фазы достигает 2–5% [7].

Остальные 10% случаев ГУС традиционно были сгруппированы как атипичный ГУС (аГУС). Однако по мере того как наше понимание патогенеза ГУС улучшилось за последние 20 лет, стало ясно, что аГУС — это не одно, а множество различных заболеваний со схожими клиническими признаками. В большинстве случаев аГУС — ультраредкое (орфанное) заболевание прогрессирующего течения вследствие системной ТМА, обусловленной хронической неконтролируемой активацией альтернативного пути комплемента [1, 5, 8]. аГУС характеризуется рецидивирующими течениями на протяжении всей жизни и представляет собой потенциально жизнеугрожающее состояние. Установлено, что при дебюте аГУС в детском возрасте терминальная стадия хронической болезни почек (ХБП) — ХБП 5 — развивается реже, но смертность у детей выше, чем у взрослых [1, 5].

В данной статье будет идти речь о тактике ведения педиатрических пациентов с аГУС.

### ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

ГУС представляет собой серьезную терапевтическую проблему в педиатрии и детской нефрологии, являясь одной из ведущих причин ОПП с потенциальной трансформацией в ХБП 5 в различные сроки от начала заболевания. Несмотря на то что наиболее распространена STEC-ассоциированная форма ГУС с типичным диарейным продромом, требуется тщательное подтверждение инфекционной этиологии для того, чтобы своевременно исключить аГУС и ГУС, связанный с пневмококковой инфекцией.

Атипичный ГУС — ультраредкое хроническое системное заболевание генетической природы с прогрессирую-

щим течением и неблагоприятным прогнозом, в основе которого лежит хроническая неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента, ведущая к комплемент-опосредованной ТМА [1, 5, 8, 9].

Система комплемента представляет собой сложную сеть из более чем 40 белков, которая составляет основную часть врожденной иммунной системы и способствует контролю адаптивного иммунного ответа. Комплемент активируется тремя разными путями; общей точкой, на которой сходятся все три пути, является расщепление С3 компонента комплемента. Нарушения, лежащие в основе развития аГУС, касаются альтернативного пути активации.

В отличие от первых двух путей, активация которых начинается после связывания с иммунными комплексами или микроорганизмами, альтернативный путь находится в состоянии постоянной активации, исходный уровень которой низок (так называемый механизм холостого хода), что обеспечивается спонтанным гидролизом С3 компонента комплемента. Образующийся при этом фрагмент С3b может связываться как с патогенами, так и с собственными клетками организма. На чужеродной (например, бактериальной) поверхности С3b связывается с фактором B (CFB), в результате чего образуется С3-конвертаза (комплекс С3bBb). Последняя многократно усиливает расщепление С3 за счет формирования так называемой петли амплификации. При присоединении к С3-конвертазе дополнительных фрагментов С3b образуется С5-конвертаза (С3bBb(C3b)) — энзиматический комплекс, расщепляющий С5 компонент комплемента. При расщеплении С5 образуется фрагмент С5b, запускающий сборку мембраноатакующего комплекса С5b-9 (МАК), который вызывает лизис бактериальных клеток.

Поверхность клеток хозяина в норме защищена от локальной амплификации и депозиции С3b. Этую защиту обеспечивает жесткий контроль со стороны ряда

**Khadizha M. Emirova<sup>1, 2</sup>, Tatiana Yu. Abaseeva<sup>1, 2</sup>, Alexander A. Baranov<sup>3, 4</sup>, Nato D. Vashakmadze<sup>3, 5</sup>, Elena A. Vishneva<sup>3, 5</sup>, Galina A. Generalova<sup>2, 6</sup>, Ekaterina Yu. Zakharova<sup>7</sup>, Tatiana A. Kaluzhnaya<sup>3, 5</sup>, Sergey I. Kutsev<sup>7</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>3, 5, 8</sup>, Tamara P. Makarova<sup>9</sup>, Tea V. Margieva<sup>4</sup>, Sofya A. Mstislavskaya<sup>1, 2</sup>, Aleksandr L. Muzurov<sup>2, 6</sup>, Tatiana E. Pankratenko<sup>2</sup>, Marina M. Shilova<sup>5</sup>, Marina V. Fedoseenko<sup>3, 5</sup>**

<sup>1</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Center of Gravitational Blood Surgery and Hemodialysis of Saint Vladimir Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>6</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>7</sup> Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

<sup>8</sup> Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

<sup>9</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

## Modern Approaches to the Management of Children with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome

Experts of the Union of Pediatricians of Russia have developed modern guidelines on management of children with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). aHUS is ultra-rare (orphan) disease with progressive and relapsing course during the life with potentially life-threatening state. This article covers issues of disease etiology, pathogenesis, and classification. Specific attention is paid to the diagnosis, differential diagnosis, and therapy of aHUS according to the evidence-based approaches.

**Keywords:** hemolytic uremic syndrome, atypical hemolytic uremic syndrome, chronic kidney disease, children

**For citation:** Emirova Khadizha M., Abaseeva Tatiana Yu., Baranov Alexander A., Vashakmadze Nato D., Vishneva Elena A., Generalova Galina A., Zakharova Ekaterina Yu., Kaluzhnaya Tatiana A., Kutsev Sergey I., Namazova-Baranova Leyla S., Makarova Tamara P., Margieva Tea V., Mstislavskaya Sofya A., Muzurov Aleksandr L., Pankratenko Tatiana E., Shilova Marina M., Fedoseenko Marina V. Modern Approaches to the Management of Children with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatriccheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(2):127–152. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2400>

регуляторных факторов комплемента, представленных как плазменными, так и мембраносвязанными белками, фиксированными на поверхности эндотелиальных клеток. Основными плазменными протеинами, регулирующими альтернативный путь активации комплемента, служат факторы H (CFH) и I (CFI), мембраносвязанными — мембранный кофакторный протеин (MCP) и тромбомодулин (THBD).

CFH — основной регуляторный фактор альтернативного пути активации комплемента. Он блокирует образование C3-конвертазы и напрямую ускоряет ее распад. Кроме того, фактор H является кофактором CFI в инактивации C3b, которая приводит к образованию неактивного фрагмента iC3b, не способного связываться с фактором B для образования C3-конвертазы. Молекула CFH имеет две области связывания C3b. Первая локализуется в N-концевой части, где связывание C3b регулирует амплификацию альтернативного пути комплемента в плазме. Вторая область связывания находится в C-концевой части молекулы, в экзонах 19 и 20, связывание с которыми нарушает способность C3b фиксироваться на поверхности эндотелия, что приводит к локальной инактивации альтернативного пути. Таким образом, CFH принадлежит ключевая роль в защите эндотелиальных клеток от активации комплемента. Кроме того, установлено важное значение CFH в регуляции функции тромбоцитов за счет блокирования активации комплемента на их поверхности, что, в свою очередь, приводит к уменьшению функциональной активности и способствует снижению риска тромбообразования.

CFI — сериновая протеаза, которая расщепляет C3b, приводя к формированию неактивного iC3b в присутствии растворимых и/или мембраносвязанных кофакторов.

MCP — интегральный трансмембранный белок, который экспрессируется на поверхности клеток, где связывает C3b и является дополнительным кофактором для CFI.

THBD — эндотелиальный гликопротеин с антикоагулянтными, противовоспалительными и цитопротективными свойствами, который служит также регуляторным белком системы комплемента, выполняя функции мембраносвязанного кофактора CFI. Связывает C3b, ускоряя его инактивацию CFI в присутствии CFH.

Таким образом, регуляция альтернативного пути комплемента осуществляется четырьмя белками — CFH, CFI, MCP и THBD, взаимодействие которых приводит к преобразованию C3b в неактивную молекулу iC3b, блокируя тем самым ключевой механизм активации — образование все больших количеств C3-конвертазы с последующей безудержной продукцией МАК.

Предполагается, что имеющиеся у пациентов с аГУС мутации в генах, кодирующих регуляторные белки, приводят к нарушению защиты эндотелиальных клеток от активации системы комплемента вследствие дефицита или, чаще, функциональных нарушений этих протеинов. В результате на поверхности клеток эндотелия усиливается образование МАК, вызывающее их повреждение с обнажением субэндотелиального матрикса, трансформацией агромоботического фенотипа в протромботический и последующим образованием тромбов. Дополнительный вклад в процесс тромбообразования у пациентов с мутациями CFH может вносить также активация комплемента на поверхности тромбоцитов, приводящая к усилению их функциональной активности [1, 5, 8, 10–12].

Наряду с наиболее часто встречающимися мутациями генов белков-регуляторов, приводящими к нару-

шению их функции по контролю активности альтернативного пути комплемента (loss-of-function), описаны также мутации генов, кодирующих CFB и C3 компонента комплемента, обеспечивающие значительное нарастание активности (gain-of-function) за счет стабилизации C3-конвертазы и ее резистентности к инактивации соответственно, что вызывает избыточную активацию системы комплемента. Преимущественное поражение почек при аГУС, по-видимому, обусловлено особенной чувствительностью фенестрированного гломеруллярного эндотелия к повреждению, обусловленному нарушенной регуляцией комплемента [1, 5, 9–11].

Молекулярная диагностика аГУС сложна и включает в себя в настоящее время не менее 9 различных генов (CFH, CD46/MCP, CFI, C3, CFB, THBD, CFHR1-5 и DGKE), поиск гаплотипов с высоким риском (CFH-CFHR3 и MCPggaas) и определение количества копий вариации, гибридные гены и другие сложные геномные перестройки в геномной области CFH/CFHRs [10, 13].

аГУС ассоциируется с мутациями CFH у 20–30% пациентов, MCP — у ≈ 8–10% и CFI — у ≈ 6%. Мутации гена фактора B (CFB) встречаются в 104% случаев, в то время как мутации гена C3 фракции комплемента идентифицируются у 6–10% пациентов. Редкими являются мутации гена тромбомодулина (THBD) — 3–5%. Около 12% пациентов с аГУС имеют мутации двух и более генов системы комплемента. Ген CFH существует в кластере (клuster регуляторов активации комплемента) вместе с пятью высокогомологичными генами, кодирующими белки, связанные с фактором H (CFHR1–5) [12]. В настоящее время известно, что мутации, делеции и геномные перестройки распространены в этой области. Частота встречаемости генов, кодирующих белки CFHR1–5, составляет 3–10%. Более чем у 10% пациентов с аГУС, преимущественно у детей, выявляют аутоантитела к CFH — основному регуляторному протеину альтернативного пути комплемента, наличие которых приводит к тем же последствиям, что и мутации его гена. «Антителенный» аГУС склонен к частому рецидивированию. В 30–48% случаев аГУС в настоящее время не находит должного объяснения с позиций молекулярной генетики [14–17]. Однако данная группа пациентов демонстрирует аналогичную тяжесть заболевания с рецидивирующими характером течения, как и при аГУС с генетически подтвержденной природой заболевания.

Мутации в генах CFH, CFI, THBD и C3 преобладают у пациентов младше 1 года, в возрасте 1 года и старше, помимо вышеописанных мутаций, выявляются мутации MCP. У детей с манифестиацией в возрастном интервале между 7 и 11 годами чаще определяются антитела к CFH [16].

Семейный и спорадический аГУС носят семейный характер (сибы, родители, бабушки и дедушки имеют заболевание) у ≈ 25% пациентов. Спорадические случаи аГУС имеют лучший прогноз, чем семейные формы. Неотягощенный семейный анамнез не исключает возможности генетической передачи заболевания. Лишь половина носителей мутации в семье в течение жизни имеют манифестиацию заболевания [14, 18].

В ряде случаев при молекулярно-генетическом тестировании выявляются мутации генов, не связанных с комплементом (DGKE — диацилглицеринкиназа ε, INF2 — инвертированный формин-2, PLG — плазминоген), и мутации в генах, приводящие к дефектному метаболизму кобаламина С (MUT, MMAA, MMAB, MMACHC, MMADHC, MCEE) [13].

В настоящее время установлено, что генетические аномалии комплемента, которые раньше рассматривали как основную причину развития аГУС, являются лишь фактором, предрасполагающим к возникновению ТМА. Для реализации этой предрасположенности требуются дополнительные факторы, которые могут оказывать влияние на развитие или прогрессирование аГУС. Такими факторами, инициирующими дополнительную активацию комплемента у предрасположенных лиц и потому называемыми комплемент-активирующими состояниями, служат инфекции дыхательных путей (18% случаев), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (24%), беременность (7%), трансплантация органов (5%) и пр. [2, 16, 17, 19]. Однако почти у 1/3 пациентов с аГУС триггерные факторы идентифицировать не удается [20].

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Атипичный ГУС составляет 5–10% от всех случаев ГУС у детей и в основном является следствием нарушения регуляции системы комплемента. В настоящее время известно о более 1000 пациентов с аГУС, у которых выявлены мутации генов, кодирующих белки комплемента [21].

По данным различных исследований, заболеваемость аГУС в Европе составляет 0,23–1,9 случаев на 1 млн в год, в Австралии — 0,44 случая на 1 млн в год. Среди лиц < 20 лет — 0,26–0,75 на 1 млн в год, а у взрослых — 0,42–1,9 случаев на 1 млн в год [1, 9, 21, 22].

Распространенность аГУС колеблется от 2 до 10 на 1 млн человек. У лиц в возрасте < 20 лет — от 2,21 до 9,4 на 1 млн человек. Среди пациентов до 4 лет распространенность заболевания составила 3 на 1 млн детского населения, у детей с 5 до 15 лет — 0,3 на 1 млн детского населения. Среди взрослых в Европе — 5,75 на 1 млн населения, а Австралии / Новой Зеландии — 2,4 на 1 млн населения. Самая большая референсная популяция пациентов с аГУС зарегистрирована в Европе — 16 427 365, при этом распространность заболевания составила 4,96 на 1 млн от общей численности населения [1, 9, 21, 23].

В Российской Федерации точных статистических данных нет. Заболеваемость составляет около 0,8 на 1 млн детского населения в год. Ежегодно диагностируется около 26 новых случаев аГУС. Распространенность заболевания составляет 1 случай на 143 000 детского населения.

В 60% случаев дебют аГУС развивается в детском возрасте. Среди детей одинаково болеют мальчики и девочки. Кроме того, в возрасте до 6 мес и с 6 мес до 2 лет в равном количестве — 28 и 28% случаев соответственно. В возрасте 2–15 лет аГУС диагностируется у 44% детей. Инфекция является самым частым комплемент-активирующим состоянием в реализации заболевания. Вакцинации отводится 2-е место среди причин, провоцирующих развитие аГУС (только у детей, имеющих генетический дефект) [21–23].

У взрослых среди болеющих преобладают лица женского пола, так как беременность является частым триггерным событием. Среди пациентов 20–40 лет аГУС диагностируется у 48%, 50–60 лет — у ≈ 8% и > 60 лет — у ≈ 1% [1, 12, 15].

## КЛАССИФИКАЦИЯ

До настоящего времени вопросы классификации ГУС остаются предметом дискуссий. Предлагаемые различные классификации либо не сфокусированы

на основной патофизиологии заболевания, либо слишком сложны.

Следует отметить, что ряд авторов рекомендуют называть все формы ТМА, кроме тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП), как ГУС, при этом выделяя STEC-ГУС, пневмококково-ассоциированный ГУС, инфекционно обусловленный ГУС (грипп А, вирус иммунодефицита человека, цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр, парвовирус В19, вирус ветряной оспы, вирус Коксаки, вирусы гепатитов А, В и С, *Salmonella typhi*, *Bartonella*, лептоспироз, риккетсиоз, малярия, лихорадка Денге), атипичный ГУС, вторичный ГУС и ГУС, обусловленный дефектным метаболизмом кобаламина [24]. Другие исследователи предлагают выделять наследственную и приобретенную ТМА, которые могут иметь перекрестья. Так, для развития наследственной ТМА могут потребоваться триггеры, а приобретенная ТМА может иметь генетическую основу. Также рекомендуется классифицировать ТМА в зависимости от ответа на терапию [25].

Принимая во внимание, что патоморфологической основой любой формы ГУС является ТМА, в 2020 г. была предложена этиологическая ее классификация [10].

### 1. Первичные формы ТМА

#### ТТП:

- врожденная;
- приобретенная.

#### ГУС:

- приобретенные формы — инфекционно обусловленные (STEC-ГУС, *Streptococcus pneumoniae*, *Shigella* и т.д.), анти-CFH-антитела (аГУС);
- наследственные формы — мутации генов комплемента (аГУС).

### 2. Вторичные формы ТМА, ассоциированные с:

- аутоиммунными заболеваниями;
- инфекциями;
- беременностью;
- трансплантацией солидных органов;
- трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток;
- метилмалоновой ацидемией;
- злокачественными новообразованиями;
- злокачественной гипертензией;
- лекарствами (циклоспорин, таクロнимус, сиролимус, эверолимус, гемцитабин, митомицин, бевацизумаб, сунитиниб, бортезомиб, карфилзомиб, ададимумаб, клопидогрел, симвастатин, эстрогены, прогестагены, прогестагены и эстрогены в комбинации и др.).

Традиционно аГУС также подразделяют на семейный и спорадический. В структуре аГУС на долю семейного (диагностируемого по крайней мере у 2 членов семьи) приходится, по разным данным, всего 10–20%, тогда как спорадический аГУС, при котором отсутствует семейный анамнез, встречается у 80–90% пациентов с этой патологией. В основном аГУС наследуется по аутосомно-домinantному типу с 50% пенетрантностью, значительно реже — по аутосомно-рецессивному/полигенному типу [13]. Следует помнить, что отсутствие заболевания у родственников не исключает его наследственного характера, поскольку здоровые члены семьи пациента с аГУС могут оказаться носителями патогенных мутаций.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Для развития аГУС необходимо взаимодействие генетических аномалий в системе комплемента с факторами внешней среды, которые играют роль триггеров, провоцирующих дополнительную активацию комплемента у предрасположенных лиц.

Клиническая картина аГУС характеризуется значительным полиморфизмом симптомов. Однако основными проявлениями болезни являются тромбоцитопения, МАГА и ОПП, составляющие классическую триаду ТМА. Не исключается (в 20% случаев) стертое начало аГУС с медленным прогрессированием. При этом на протяжении нескольких недель или даже месяцев отмечается слабо выраженная анемия, транзиторная тромбоцитопения и сохранная функция почек. Возможно также развитие «неполной» ТМА с отсутствием тромбоцитопении (13–40%) или, реже, МАГА (6%) [24]. В ряде случаев описано развитие только почечных признаков ТМА в отсутствие гематологических нарушений.

В большинстве случаев поражение почек манифестирует ОПП с наличием олиго-/анурии или без нее. При сохраненном диурезе отмечается протеинурия, иногда массивная, вплоть до развития нефротического синдрома, особенно при постепенном развитии заболевания. Возможно появление гематурии. Следует отметить, что при аГУС ОПП может не быть первым проявлением болезни. Примерно 17% пациентов демонстрируют лишь умеренный мочевой синдром без нарушения функции почек. Заболевание может также дебютировать изолированной протеинурией с признаками начальной ХБП. Половина детей и большинство взрослых пациентов с аГУС нуждаются в проведении ЗПТ в момент госпитализации. ХБП у многих пациентов развивается независимо от характера манифестации болезни [18, 20, 22, 23, 25].

Артериальная гипертензия (АГ) развивается у большинства пациентов вследствие перегрузки объемом при наличии олиго-/анурии и/или гиперренинемии из-за ишемии ткани почек, обусловленной ТМА.

Генерализованный характер ТМА при аГУС обуславливает развитие экстраренальных признаков болезни, связанных с поражением микроциркуляторного русла различных органов и систем, в том числе головного мозга, сердца, легких, ЖКТ, органа зрения. Внепочечные проявления заболевания наблюдаются у 20% пациентов, из которых почти две трети имеют больше одного экстраренального признака [1, 8, 18, 22]. В некоторых случаях сложно отличить первичное поражение органов вследствие ТМА и вторичные осложнения (АГ / перегрузка жидкостью / электролитные расстройства).

У большинства пациентов имеется выраженный отечный синдром, основными проявлениями которого служат массивные периферические отеки вплоть до анасарки и выпот в полостях (гидроторакс, гидроперикард, асцит). Причиной отеков является резко повышенная сосудистая проницаемость, индуцированная С3а и С5а компонентами комплемента через освобождение больших количеств гистамина.

Почти у половины пациентов диагностируется поражение ЦНС разной степени выраженности (сонливость, раздражительность, судороги, нарушения зрения, гемипарез или гемиплегия, ступор, кома). В ряде случаев возможно развитие отека головного мозга, обусловленное повышенной сосудистой проницаемостью [1, 8, 10].

У 40% пациентов развивается ТМА миокарда, основным проявлением которой может быть дилатационная кардиомиопатия с признаками постепенно нарастающей или острой сердечной недостаточности. Небольшое число (около 3%) пациентов с интрамиокардиальной ТМА демонстрирует развитие острого инфаркта миокарда, который может стать причиной внезапной смерти [26, 27].

Легочная ТМА может стать причиной развития геморрагического альвеолита или острого респираторного дистресс-синдрома взрослых. Наращающая вследствие этих причин дыхательная недостаточность в ряде случаев требует применения искусственной вентиляции легких. Достаточно часто у пациентов с аГУС развиваются двусторонние инфильтраты в легких, что затрудняет верификацию диагноза и требует дифференциальной диагностики с васкулитами и инфекционной патологией [8, 22, 26, 27].

Поражение ЖКТ встречается приблизительно у 30% пациентов с аГУС. Наиболее часто наблюдается поражение кишечника, проявляющееся диареей, тошнотой и рвотой, хотя возможно развитие абдоминального болевого синдрома. Нередко отмечается развитие острого панкреатита с характерными клиническими признаками вплоть до панкреонекроза. Описано острое развитие сахарного диабета. Реже наблюдаются ишемические некрозы печени [8, 22, 27].

Также в ряде случаев диагностируется поражение органа зрения в виде пурпуроподобной ретинопатии, проявляющейся преимущественно билатеральным повреждением органа зрения с отеком диска зрительного нерва, интракретинальными кровоизлияниями, мягкими ватообразными экссудатами, макулярным отеком. В настоящее время наиболее принятой теорией является микроэмболизация сосудистой сети сетчатки, приводящая к прекапиллярной окклюзии артериол и микрососудистому инфаркту слоя нервных волокон [28].

Редким проявлением аГУС является поражение кожи с развитием обширных некротических очагов [29]. Встречается также дигитальная ишемическая гангрена, приводящая к ампутации пальцев рук и ног [30].

Примерно у 6% пациентов отмечается полиорганская недостаточность, связанная с диффузной ТМА с поражением ЦНС, ишемией миокарда, легочным кровотечением и дыхательной недостаточностью, панкреатитом, печеночным цитолитическим синдромом, желудочно-кишечным кровотечением [8, 27]. Экстраренальные проявления ТМА возникают как в острой фазе, так и после нее (спустя годы) в результате хронического нарушения функции комплемента и при сочетании с факторами повреждения клеток эндотелия (лекарства, гипертензия, облучение и др.). При этом надо помнить, что тяжелые экстраренальные проявления могут возникнуть при отсутствии явного рецидива заболевания и отклонений гематологических показателей, так как аГУС — хроническое заболевание, течение которого продолжается, даже если состояние пациента кажется стабильным.

## ДИАГНОСТИКА

В связи с тем, что все ТМА независимо от их патогенеза имеют сходные клинико-лабораторные проявления и общую гистологическую картину, чрезвычайно важной представляется дифференциальная диагностика между основными формами первичной ТМА — STEC-ГУС, аГУС и ТТП.

У детей в круг дифференциально-диагностического поиска, кроме STEC-ГУС, аГУС и ТТП, следует включать метилмалоновую ацидемию (дефектный метаболизм кобаламина) и ГУС, ассоциированный с пневмококком, продукцией нейраминидазы. Таким образом, при диагностике ГУС первоначально необходимо установить наличие ТМА, в последующем — провести дифференциальную диагностику между первичными и вторичными ТМА.

### **Критерии диагностики типичного гемолитико-уре米ческого синдрома (STEC-ГУС)**

При развитии симптомов ТМА на фоне симптомов со стороны ЖКТ (диарея и/или тошнота/рвота и/или боли в животе и/или гастроэнтерит) необходимо исключить STEC-ГУС. Он устанавливается на основании характерной клинической картины с диарейным прудром и должен быть подтвержден лабораторными данными, исключающими другие ТМА. Диагностика ТМА основана на наличии МАГА и тромбоцитопении в сочетании с признаками поражения почек и/или экстравенальными проявлениями [1, 4, 9, 11–13].

Наличие МАГА устанавливают на основании выявления у пациентов Кумбс-негативной анемии, шизоцитов — фрагментированных эритроцитов в мазке периферической крови (диагностически значимое их содержание для ТМА — > 1%), повышения лактатдегидрогеназы (ЛДГ), снижения гемоглобина. Гипербилирубинемия (за счет повышения непрямой фракции), свободный гемоглобин, ретикулоцитоз также являются неспецифическими индикаторами гемолиза эритроцитов.

Тромбоцитопению диагностируют при количестве тромбоцитов < 150000/мм<sup>3</sup>. Если число тромбоцитов превышает это значение, то об их потреблении можно судить по снижению количества тромбоцитов > 25% от базального уровня (если он известен). В мазках периферической крови можно обнаружить гигантские тромбоциты, при трепанобиопсии костного мозга — нормальное количество мегакариоцитов.

У пациентов с МАГА и тромбоцитопенией наличие ОПП, изолированного или в сочетании с симптомами поражения ЖКТ, ЦНС, легких, сердца, служит основанием для диагностики ТМА.

Течение STEC-ГУС с поражением других органов и систем, помимо почек, во многом определяет прогноз и исход. Экстравенальные проявления болезни могут быть связаны с электролитными расстройствами, метаболическими нарушениями, гипергидратацией, интоксикацией, системной воспалительной реакцией, а в ряде случаев — с развитием ТМА.

В случае констатации ТМА диагноз STEC-ГУС можно верифицировать, только исключив аГУС и ТТП. Скрининг на STEC-ГУС показан при наличии симптомов со стороны ЖКТ. Известно, что у 5–10% пациентов может не быть предшествующей диареи в анамнезе, что подчеркивает важность микробиологического исследования всех пациентов с ТМА независимо от истории заболевания. Лабораторные исследования следует выполнять в первые сутки госпитализации пациента в стационар до начала антибактериальной терапии. Диагноз STEC-ГУС может быть отвергнут на основании исключения наличия Stx в крови и стуле. Для исключения STEC-ГУС показаны:

- посев кала для выявления культуры STEC (на среду MacConkey для *E. coli* O157:H7);
- индикация и выделение из клинического материала (кал / ректальный мазок) штаммов энтерогеморрагических *E. coli* методом ПЦР;
- определение Stx в сыворотке крови;
- определение в сыворотке крови антител к липополисахариду наиболее распространенного в данном регионе серотипа *E. coli*.

ПЦР-анализ первичных фекальных культур является наиболее чувствительным и специфическим исследованием для скрининга организмов, производящих токсины. Отрицательный результат скрининга при подозрении на STEC-ГУС достоверен, если анализ собран до начала

антибактериальной терапии. В случаях проведения антибактериальной терапии частота выделения из стула ДНК ЕНЕС методом ПЦР существенно выше только в первые 6 дней диареи. Таким образом, определение шига-токсина в кале / ректальном мазке методом ПЦР в более поздние сроки представляется нецелесообразным.

Перспективным является внедрение в рутинную практику выявления и идентификации генов вирулентности ЕНЕС (*rfaO*<sub>157</sub> — липополисахарид O157, *eae* — фактор адгезии интимин, *Stx1, 2* — шига-токсин типа 1, 2) с помощью мультиплексной ПЦР.

Присутствие сывороточных антител IgM против специфического липополисахарида *E. coli* служит важным доказательством недавно перенесенной инфекции STEC (метод ELISA, анализа пассивной гемагглютинации) [24].

STEC-ГУС всегда развивается остро. Волнообразное, рецидивирующее течение нехарактерно для данной формы ТМА. После первоначального падения гемоглобина и тромбоцитов постепенно их уровень нарастает, хотя признаки почечного повреждения могут сохраняться еще длительное время.

### **Критерии, позволяющие заподозрить/установить диагноз STEC-ГУС:**

- отсутствие семейного анамнеза;
- возраст дебюта ГУС — 6 мес – 5 лет;
- развитие ГУС на фоне кишечной инфекции (признаки поражения ЖКТ, диарея, гемоколит);
- развитие ГУС во время вспышки инфекции STEC;
- МАГА — снижение гемоглобина, шизоцитоз > 1%, ретикулоцитоз, проба Кумбса отрицательная, повышение ЛДГ, снижение концентрации гемоглобина;
- потребление тромбоцитов — тромбоциты < 150000/мм<sup>2</sup> или число тромбоцитов уменьшено > 25%, не выходя за границы нормы;
- органная дисфункция — поражение почек, сердечно-сосудистой системы, легких, ЖКТ, органа зрения и др.;
- положительный результат посева кала или наличие *Escherichia coli* / *Shigella dysenteriae* 1-го типа в культуре фекалий методом ПЦР
- активность ADAMTS13 > 10%;
- нет изменений содержания ацилкарнитинов по данным tandemной масс-спектрометрии;
- безрецидивное течение (!).

### **Критерии диагностики атипичного гемолитико-уре米ческого синдрома**

До настоящего времени специфические диагностические маркеры аГУС отсутствуют. Диагноз «аГУС» — это диагноз исключения. Он устанавливается на основании совокупности данных: анамнеза, наличия/отсутствия триггерного события, характерной триады ТМА и должен быть подтвержден лабораторными данными, исключающими другие формы ТМА. Течение аГУС часто характеризуется сочетанием ОПП с экстравенальными проявлениями. Клиническая настороженность в отношении аГУС необходима при наличии симптомокомплекса гастроэнтероколита у детей в возрасте < 6 мес, указаний на ранее необъяснимую анемию, стертное начало или относительно постепенное начало со снижением почечной функции в течение нескольких дней, волнообразное течение с повторными падениями уровня гемоглобина и тромбоцитов, подозрения на ранее перенесенный ГУС, семейные случаи ГУС в различное время.

В случае развития ТМА диагноз аГУС можно верифицировать, только исключив другие формы первичных

и вторичных ТМА: STEC-ГУС, ТТП, пневмококк-ассоциированный ГУС и ГУС, обусловленный дефектным метаболизмом кобаламина, в т.ч. на фоне метилмалоновой ацидемии.

Диагноз STEC-ГУС может быть отвергнут на основании исключения наличия Stx в крови и стуле, диагностики вирусной этиологии диареи.

Для исключения ТТП всем пациентам с ТМА необходимо определение активности металлопротеазы ADAMTS13. Исследование активности ADAMTS13 следует выполнять до начала плазмотерапии. Активность ADAMTS13 в норме составляет 80–110%. Снижение ее до < 10% свидетельствует в пользу ТТП, что требует в последующем в крови анти-ADAMTS13-антител для верификации генетической или аутоиммунной формы заболевания для выбора тактики лечения. У пациентов с аГУС активность ADAMTS13 может быть снижена, однако ее показатель всегда превышает 10%. Снижение активности ADAMTS13, помимо аГУС, может наблюдаться при системных заболеваниях (катастрофический антрафосфолипидный синдром (АФС), системная красная волчанка (СКВ)), сепсисе, синдроме диссеменированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдроме). В случаях невозможности немедленного исследования активности ADAMTS13 у пациента с ТМА и крайней тяжестью состояния, обуславливающей угрозу жизни или высокий риск тяжелых почечных и/или внепочечных осложнений, следует использовать правило, в соответствии с которым значения креатинина сыворотки > 150–200 мкмоль/л (1,7–2,3 мг/дл) в сочетании с числом тромбоцитов > 30000/1 мкл практически исключают диагноз ТТП. Поскольку выраженность тромбоцитопении прямо коррелирует с показателем активности ADAMTS13, в последнее время появились сведения о том, что при стабильной умеренной тромбоцитопении (не ниже 70000/1 мкл) активность металлопротеазы можно не определять [13, 24].

У детей с клинико-лабораторными признаками ТМА также следует проводить дифференциальную диагностику между аГУС, ГУС, ассоциированным с *Streptococcus pneumoniae*, и ГУС, ассоциированным с дефектным метаболизмом кобаламина, в т.ч. с метилмалоновой ацидемией.

ГУС, ассоциированный с *Streptococcus pneumoniae* (рпГУС), наиболее часто встречается у детей младше 2 лет и составляет около 5% всех случаев ГУС в педиатрической практике. На фоне инвазивной пневмококковой инфекции ГУС развивается в 0,4–0,6% случаев. Несмотря на то что вакцинация от пневмококковой инфекции изменила «микробный пейзаж», рпГУС не стал еще более редким. В 72% случаев рпГУС развивается на фоне пневмонии и/или эмпиемы плевры, в 23% — менингита и в 5% — пневмококкового сепсиса [31]. Ранее считалось, что основную роль в патогенезе рпГУС играет антиген Томсена — Фридленрейха (TF-антigen), локализованный на поверхности эритроцитов, тромбоцитов, эндотелиальных клеток и клеток клубочков и покрытый сиаловыми кислотами. Предполагалось, что нейраминидаза А пневмококка разрушает N-ацетил-нейраминовую кислоту поверхности клеток, обнажая TF-антigen, который атакуют циркулирующие IgM, обуславливая гемолиз, повреждение эндотелиальных клеток и агрегацию тромбоцитов [8]. Однако в настоящее время доказано, что рпГУС может быть связан с потреблением комплемента на ранней стадии заболевания через альтернативный путь его активации. При десиалировании фактор CFH не может связываться с С3-конвертазой

на поверхности клетки, что приводит к активному образованию МАК [32]. Пневмококки эффективно связывают PLG человека через поверхностные белки бактерий Tuf и PspC. При активации плазмина на бактериальной поверхности активная протеаза повреждает эндотелиальные клетки, вызывает ретракцию эндотелия и обнажение матрикса, нарушая местный гомеостаз и способствуя развитию тромбогенного состояния.

Таким образом, связь между десиалированием мембранны и нерегулируемой активацией комплемента возможна без взаимодействия TF-антисигна и анти-TF-антител [31, 32]. Отсутствие агглютинации эритроцитов при 37 °C также свидетельствует против роли анти-TF-антител. Кроме того, установлено, что связывание антилент к TF значимо выше при температуре ниже 4 °C и незначительно — при 37 °C, что еще раз подтверждает несостоятельность ранее представленной патогенетической модели заболевания в естественных условиях [32]. Развивается рпГУС на 3–13-й день течения инвазивной пневмококковой инфекции. Диагностическими особенностями рпГУС являются развитие ОПП, тромбоцитопении и МАГА с положительной прямой пробой Кумбса (60–90%) при отсутствии лабораторных доказательств ДВС-синдрома [1, 8, 13, 24, 33]. Для пациентов с рпГУС характерными являются длительная олигурия, развитие ОПП у всех пациентов с потребностью в ЗПТ в 40–80% случаев, а также наличие экстравенальных проявлений (молниеносная пурпуря, панкреатит, холецистит, тромбозы, кардиопатия, глухота) [1, 22].

ГУС, ассоциированный с дефектным метаболизмом кобаламина (cblC-ГУС) — моногенное аутосомно-рецессивное заболевание. Известно 37 случаев cblC-ГУС с манифестиацией в возрасте до 1 года в 17 наблюдениях. Данная форма — редкий случай ТМА в детском возрасте, причиной которой является генетическое орфанное заболевание — метилмалоновая ацидемия. Дебют заболевания в 5% случаев у детей ≤ 1 года, в 25% — старше 1 года. Выделяют 2 формы заболевания: с ранним (< 1 года) и поздним началом (1 год) [24, 34]. Особенностью течения cblC-ГУС с ранним началом у детей являются трудности вскармливания (рвота, срыгивания, отказ от еды), развитие гипотрофии, поражение ЦНС (мышечная гипотония, летаргия, задержка развития, судороги, микроцефалия/гидроцефалия), нарушение зрения (пигментная ретинопатия / нистагм), тяжелая АГ. Без лечения летальный исход практически запрограммирован у 100% детей. При поздней манифестиации cblC-ГУС характерно развитие легочной гипертензии (40%), поражение ЦНС (когнитивные нарушения, атаксия, судороги, миелопатия) и тяжелая АГ [1, 35].

Диагностика cblC-ГУС основывается на выявлении МАГА, макроцитоза, ретикулоцитоза < 3%, тромбоцитопении с/без лейкопении и нейтропении, протеинурии с/без нефротического синдрома, гематурии, ОПП, прогрессирующими ХБП, тяжелого метаболического ацидоза с положительным анионным интервалом, гипергомоцистинемии, повышения уровня метилмалоновой кислоты в крови/моче (газовая хроматография), повышения уровня метилмалонилкарнитина и пропионилкарнитина (тандемная масс-спектрометрия) в крови, патологических мутаций в генах MUT, MMAA, MMAB, MMACHC, MMADHC, MCSC [1, 36].

Исключение STEC-ГУС, ТТП, рпГУС и cblC-ГУС у пациента с не вызывающей сомнений ТМА позволяет диагностировать аГУС. Кроме того, необходимо помнить, что в 20% случаев диагностируются неполные формы аГУС в виде диады симптомов вместо триады: сочетание

МАГА с ОПП или тромбоцитопении с ОПП. Также и экстравенальные проявления аГУС могут отмечаться без лабораторных признаков ТМА у пациентов с уже установленным диагнозом [37].

#### **Критерии, позволяющие заподозрить аГУС:**

- возраст < 6 мес / > 5 лет;
- у младенца < 6 мес негативный тест на присутствие метилмалоновой кислоты в моче, нормальный уровень метилмалонилкарнитина и пропионилкарнитина в крови по данным tandemной масс-спектрометрии;
- дебют ТМА без диарейного пророма, пневмококковой инфекции;
- относительно постепенное начало на фоне гастроэнтероколита (возможен гемоколит) со снижением почечной функции в течение нескольких дней;
- возможна положительная семейная история;
- симптомы сильной усталости, задержка развития;
- эпизоды неврологических нарушений (очаговые симптомы, спутанность сознания и др.) при активности ADAMTS13 > 10%;
- признаки/симптомы заболеваний других органов (инфаркт миокарда, кардиомиопатия, боль за грудиной, одышка, дыхательная недостаточность, панкреатит, гепатит, колит и др.);
- ранее имевшиеся эпизоды ТМА/ГУС;
- МАГА — снижение гемоглобина, шизоцитоз > 1%, ретикулоцитоз, проба Кумбса отрицательная, повышение ЛДГ, снижение концентрации гаптоглобина;
- потребление тромбоцитов — тромбоциты < 150000/мм<sup>2</sup> или число тромбоцитов уменьшено > 25% от исходного, не выходя за границы нормы;
- органная дисфункция (поражение почек, сердечно-сосудистой системы, легких, ЖКТ, органа зрения и др.);
- развитие нефротического синдрома при отсутствии ОПП на фоне ТМА;
- ОПП без снижения диуреза;
- при диарейном пророме отрицательный результат *Escherichia coli* / *Shigella dysenteriae* 1-го типа в культуре фекалий методом ПЦР;
- активность ADAMTS13 > 10%;
- ТМА с развитием ОПП и экстравенальных проявлений при условии, что последние не связаны с объемной перегрузкой;
- отсутствие обратного развития ТМА на фоне плазмолитерапии;
- отсутствие признаков СКВ, АФС, эндотелиотоксичности лекарств.

#### **Критерии, подтверждающие диагноз аГУС:**

- отягощенный семейный анамнез — случаи аГУС в семье;
- развитие ТМА после вакцинации, ОРЗ, травмы и без триггерного события;
- развитие ТМА у пациентов при диарейном пророме с отрицательным результатом *Escherichia coli* / *Shigella dysenteriae* 1-го типа в культуре фекалий методом ПЦР (исследование проводится до назначения антибиотиков);
- повторные эпизоды гемолиза и потребления тромбоцитов в период манифестации заболевания;
- появление экстравенальных симптомов при разрешающейся ТМА;
- рецидивы, разделенные периодами ремиссии и прогрессированием до ХБП 5;

- патогенные мутации генов, кодирующих белки комплемента, описанные при аГУС;
- положительный клинико-лабораторный эффект комплемент-блокирующей терапии (экулизумаб).

Отсутствие патогенных мутаций генов, кодирующих белки комплемента, не препятствует диагностике аГУС из-за возможности вариантов в генах, отличных от классических генов аГУС, и вариантов, которые можно пропустить при высокопроизводительном секвенировании (например, большие геномные перестройки или интронные варианты, не охваченные традиционным панельным тестированием).

#### **Жалобы и анамнез**

При осмотре пациентов с подозрением на типичный/атипичный ГУС необходимо обратить внимание на следующие жалобы:

- слабость, вялость, быстрая утомляемость, отсутствие аппетита, головокружение;
  - тошнота, рвота, боль в животе, частый жидкий стул;
  - периферические отеки, уменьшение объема отделяемой мочи, изменение цвета мочи;
  - одышка;
  - геморрагический синдром — геморрагические сыпь на коже, кровотечения;
  - головные боли, психомоторное возбуждение, спутанность сознания, судороги;
  - нарушение зрения разной степени выраженности.
- При сборе анамнеза у пациентов с подозрением на типичный/атипичный ГУС обратить внимание на следующую информацию:
- случаи ТМА в семье;
  - ранее имевшиеся эпизоды ТМА;
  - развитие ТМА после острой кишечной инфекции (*E. coli*, *S. dysenteriae* 1-го типа), пневмококковой инфекции, вакцинации, ОРЗ, ОРВИ с кишечным синдромом, травмы и без триггерного события [13, 24].

#### **Физикальное обследование**

Наряду со стандартным физикальным осмотром пациентам рекомендуется оценить состояние водного баланса организма, измерять артериальное давление, контролировать состояние дыхательной и сердечной функций, провести визуальную оценку мочи (при ее наличии) на предмет макрогематурии [38] (УУР С; УДД 5). Основной целью осмотра является обнаружение признаков поражения почек и экстравенальных проявлений.

#### **Лабораторные диагностические исследования**

Всем пациентам необходимо проводить исследование уровня буферных веществ в крови, водородных ионов (рН) крови с целью диагностики нарушений кислотно-основного состояния крови, контроля в динамике, в т.ч. лечения [39] (УУР С; УДД 5). Декомпенсированный метаболический ацидоз является показанием для старта ЗПТ независимо от уровня азотемии. Выявление тяжелого метаболического ацидоза с положительным анионным интервалом может позволить заподозрить cblC-ГУС.

Также рекомендовано проведение общего (клинического) анализа крови с исследованием фрагментированных эритроцитов (шизоцитов) по мазку крови, подсчетом ретикулоцитов с целью диагностики, контроля в динамике, в т.ч. лечения, в остром периоде любой формы ТМА, а также при рецидиве аГУС [8, 40–42] (УУР С; УДД 5). У пациентов с ГУС определяется снижение гемоглобина, ретикулоцитоз, шизоцитоз ≥ 1%. При STEC-ГУС выявля-

ется лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ.

Международный Совет по стандартизации в гематологии (ICSH) разработал рекомендации по идентификации шизоцитов. Фрагментированные эритроциты в мазке крови — это фрагменты эритроцитов в виде полумесяца, шляпы Наполеона, шлема (каски), треугольника, с 2–3 острыми выступами или маленькие неправильной формы фрагменты, имеющие линию разлома. Было также предложено шизоцитами считать микросфероциты при наличии в мазке крови шизоцитов другой формы [43].

Обязательным является оптический контроль тромбоцитов (по Фонио), так как при подсчете на автоматическом гематологическом анализаторе распавшиеся эритроциты идентифицируются как тромбоциты, завышая количество последних в конечном результате анализа. При несоответствии уровня тромбоцитопении тяжести ТМА следует исключить лекарственно-индуцированную тромбоцитопению (вальпроевая кислота (и препараты на ее основе), цефоперазон + сульбактам, гидрохлоротиазид и др.).

Прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса) и непрямой антиглобулиновый тест (тест Кумбса) необходимо однократно проводить пациентам для установления природы гемолиза [39, 44, 45] (УУР С; УДД 4). Для STEC-ГУС, аГУС, ТТП, cbIC-ГУС, вторичных форм ТМА характерна Кумбс-негативная анемия, при рpГУС проба Кумбса положительная у 60–90% пациентов. При проведении непрямой пробы Кумбса оценивается наличие антиэритроцитарных антител, которые содержатся в свободном виде в плазме крови. Для исключения аутоиммунного характера гемолитической анемии необходимо проведение прямой пробы Кумбса, при которой определяются антиэритроцитарные антитела / компоненты комплемента, зафиксированные на поверхности эритроцитов крови. При положительной прямой пробе Кумбса необходимо исключать аутоиммунную гемолитическую анемию, синдром Фишера – Эванса. Также надо учитывать, что возможными причинами положительного результата пробы Кумбса могут быть переливание крови без предварительного типирования (посттрансфузиональная гемолитическая реакция), СКВ, лимфома, инфекционный мононуклеоз, микоплазменная инфекция, гемолитическая реакция вследствие применения лекарств (цефалоспорины, аналоги пурина, метилдопа).

Кроме того, всем пациентам при поступлении в стационар в случае коррекции анемии эритроцитарной взвесью и необходимости хирургического вмешательства необходимо проводить определение основных групп по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор) с целью предотвращения реакции гемагглютинации [38] (УУР С; УДД 5).

Проведение биохимического анализа крови необходимо с целью диагностики, контроля в динамике, в т.ч. лечения, в острый период заболевания и в период обострения аГУС: исследование уровня креатинина в крови (с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ), расчет СКФ (расчетная (рСКФ) по формуле Шварца), исследование уровня мочевины, мочевой кислоты, общего белка, альбумина, билирубина связанных (конъюгированного), билирубина свободного (неконъюгированного), натрия, калия, общего кальция, неорганического фосфора, хлоридов, железа, глюкозы, ферритина, С-реактивного белка, креатинфосфокиназы (КФК) и МВ-изофермента креатинфосфокиназы (КФК-МВ), активности ЛДГ, аспартатаминотрансферазы, ала-

нинатрансферазы, щелочной фосфатазы, амилазы, липазы в крови [39, 46–48] (УУР С; УДД 5).

При развитии ОПП повышается уровень мочевины и креатинина, возможны электролитные нарушения (гипонатриемия, гиперкалиемия, гиперфосфатемия, гипокальциемия). Показанием для инициации ЗПТ является гиперкалиемия  $> 7,5$  ммоль/л независимо от выраженности азотемии. Уровни общего белка и альбумина могут быть несколько снижены. Возможно повышение мочевой кислоты у пациентов с ОПП из-за сниженной ее экскреции. Гиперурикемия также может сопровождать неопластические заболевания кроветворной и лимфатической системы, что требует у ряда пациентов с анемией и тромбоцитопенией проведения трепанобиопсии костного мозга. Гипербилирубинемия как маркер гемолиза не всегда диагностируется у пациентов с ТМА. Возможно повышение трансамина.

Маркерами гемолиза также может быть повышение сывороточного железа, ферритина. Однако при сочетании гиперферритинемии ( $\geq 500$  мкг/л) с гепатосplenомегалией, цитопенией крови  $\geq 2$  из 3 линий гемопоэза, гипертриглицеридемией и/или гипофibrиногенемией необходимо проведение трепанобиопсии костного мозга для исключения гемофагоцитарного синдрома. У пациентов с ТМА всегда повышена активность ЛДГ. Динамика активности ЛДГ в крови позволяет ориентировочно оценивать уровень активности гемолиза. В норме в сыворотке крови все фракции фермента определяются с небольшой активностью в составе суммарного показателя — общей ЛДГ.

Повышение ЛДГ в сыворотке крови — индикатор практически любого повреждения клеток, в которых локализован фермент (в клетках печени, сердца, почек, скелетных мышцах, эритроцитах). Определяется общая активность ЛДГ, слагаемая из активностей всех имеющихся 5 изоформ (ЛДГ-1, ЛДГ-2, ЛДГ-3, ЛДГ-4, ЛДГ-5). Для миокарда и мозговой ткани основной является ЛДГ-1, для эритроцитов, тромбоцитов, почечной ткани — ЛДГ-1 и ЛДГ-2. В легких, селезенке, щитовидной и поджелудочной железах, надпочечниках, лимфоцитах преобладает ЛДГ-3. ЛДГ-4 находится во всех тканях с ЛДГ-3, а также в гранулоцитах, плаценте и мужских половых клетках, в которых содержится и ЛДГ-5. Соответственно при заболеваниях, сопровождающихся повреждением тканей и разрушением клеток, активность ЛДГ в крови повышается, что и отмечается при развитии ТМА.

Повышение активности КФК в крови при ТМА свидетельствует о повреждении или разрушении клеток, обогащенных ферментом (сердечная мышца, скелетная мускулатура, головной мозг, щитовидная железа, легкие). Определение активности КФК-МВ (сердечный изофермент, изменяющийся при повреждении клеток миокарда) имеет значение у пациентов с ТМА для диагностики поражения сердца и проведения мониторинга состояния.

У всех пациентов с признаками дисфункции ЖКТ независимо от формы ТМА возможно поражение поджелудочной железы, что требует проведения динамического контроля ферментов поджелудочной железы (липаза, амилаза) и уровня гликемии.

Повышение концентрации СРБ в крови при ТМА может свидетельствовать о течении бактериальной инфекции и поражении миокарда.

С диагностической целью в острый период заболевания пациентам с подозрением на аГУС рекомендовано провести исследование уровня С3 фракции комплемента, уровня С4 фракции комплемента для исключе-

ния/подтверждения аГУС [33, 42, 49–52] (УУР С; УДД 4). У 60–80% пациентов с аГУС сывороточный С3 определяется в пределах референсного диапазона. В 87% наблюдений концентрация СFH остается в пределах нормы. Нормальный показатель С3 не исключает диагноза аГУС, а выявленное снижение этого компонента комплемента может служить дополнительным аргументом в пользу этого диагноза [18, 20, 24, 53]. При STEC-ГУС может наблюдаться снижение уровня С4 в начале заболевания с нормализацией после 10 дней, что указывает на активацию классического и/или лектинового путей, в которых происходит потребление С4.

Всем пациентам с ТМА при признаках гемолиза в начальном периоде заболевания, при длительной анемии, подозрении рецидива аГУС, изолированном повышении ЛДГ в отсутствии других признаков гемолиза, анемии необходимо проводить исследование уровня гаптоглобина крови [42] (УУР С; УДД 5). Гаптоглобин связывает свободный гемоглобин, высвобождающийся из разрушенных эритроцитов. Снижение уровня гаптоглобина при ТМА указывает на его избыточное потребление и является признаком усиленного гемолиза, причем именно внутрисосудистого, так как гемолиз вне кровяного русла понижением гаптоглобина не сопровождается. Гаптоглобин снижается при гемолизе раньше, чем повышается ЛДГ, являясь тем самым ранним маркером гемолиза. При нефротическом синдроме у пациентов без признаков гемолиза также может снижаться гаптоглобин из-за его потери с мочой. На фоне тяжелого бактериального процесса уровень гаптоглобина может быть нормальным при активной ТМА, что связано с тем, что данный белок является острофазовым.

Проведение исследования уровня прокальцитонина в крови рекомендовано пациентам, имеющим признаки сепсиса, развития синдрома системной воспалительной реакции, синдрома полиорганной недостаточности; при симптомах тяжелых инфекционных, гноино-воспалительных процессов различной локализации; при подозрении на развитие генерализованной бактериальной инфекции; при подозрении на развитие инфекционных осложнений у пациентов в условиях хирургических и реанимационных отделений; при подозрении на присоединение вторичной бактериальной инфекции у пациентов с вирусными инфекциями, аллергическими, аутоиммунными заболеваниями; после обширных хирургических вмешательств, при остром отторжении трансплантата, при хронической сердечной недостаточности; при назначении и мониторировании специфической антибактериальной терапии [54] (УУР С; УДД 4).

Всем пациентам с целью диагностики, контроля в динамике, в т.ч. лечения, в острый период при наличии геморрагического синдрома, планировании оперативных вмешательств, при использовании антитромботических средств (антикоагулянтов) и применении плазмотерапии показано исследование коагулограммы: определение протромбинового (тромбопластинового) времени в плазме, активированного частичного тромбопластинового времени, исследование уровня фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов, международного нормализованного отношения, анти-тромбиновой активности, анти-Ха-активности, протромбиновой активности, D-димера) [39, 42, 49, 55–57] (УУР С; УДД 5). Необходимо проведение дифференциальной диагностики с ДВС-синдромом. Снижение продуктов деградации фибрина, антитромбина III при нормальном

гаптоглобине, повышение протромбинового времени или активированного частичного тромбопластинового времени, снижение уровня фибриногена, повышение маркеров фибринообразования и активации фибринолиза, воспаления (СРБ, прокальцитонина, пресепсина), потребление тромбоцитов и факторов свертывания подтверждают ДВС-синдром. Однако дифференциальная диагностика не всегда возможна, так как ГУС тоже может осложниться ДВС-синдромом. Острое повреждение легких и/или шок чаще сопровождаются ДВС-синдромом, а для ТМА более характерна дисфункция ЦНС. Кроме того, МАГА редко встречается при ДВС-синдроме, тогда как при ТМА — практически в 100% случаев. При любой форме ГУС часто развивается АГ, тогда как при сепсисе с ДВС-синдромом имеют место вазоплегия и гипотония. Следует отметить, что если тромбоцитопения или гемолиз сохраняются после разрешения сепсиса, то необходимо продолжить диагностический поиск их причин [58].

Тромбоэластографию проводят в качестве скрининга гемостаза в предоперационном периоде, перед инвазивными процедурами; для динамического контроля гемостаза при кровопотере и критических состояниях; для контроля гемостатической, антиагрегантной и антикоагулянтной терапии [59] (УУР С; УДД 5).

С диагностической целью пациентам с признаками ишемии миокарда рекомендуется проводить исследование уровня тропонинов I, T в крови [26, 57, 60] (УУР С; УДД 4). В большинстве случаев острый инфаркт миокарда у пациентов с аГУС развивается в отсутствие окклюзивного поражения коронарных артерий [26, 61]. Для постановки диагноза острого инфаркта миокарда необходимо подтверждение наличия острого повреждения миокарда (характерная динамика уровня тропонина I с ростом и/или падением, результат выходит за верхнюю границу нормы хотя бы в одном измерении) в сочетании с доказательством ишемии миокарда (электрокардиография (ЭКГ), эхоЭКГ). Однако повышение уровня тропонина I не является специфичным только для острой ишемии миокарда с развитием инфаркта миокарда. Тропонин I может повышаться у пациентов с застойной сердечной и почечной недостаточностью, кардиомиопатией, что подчеркивает важность серийного тестирования тропонина и оценки результатов обследования в соответствующем клиническом контексте.

Рекомендуется однократное определение активности металлопротеиназы ADAMTS13 в плазме крови в острый период заболевания пациентам с ТМА для диагностики/исключения ТТП [13, 24, 39] (УУР С; УДД 5). Активность металлопротеазы оценивается до плазмотерапии. Значения активности ADAMTS13 > 10% исключает ТТП [24, 37, 42]. При STEC-ГУС/аГУС активность металлопротеазы может быть как снижена, но выше 10%, так и находиться в пределах референсного диапазона. Выраженность тромбоцитопении прямо коррелирует с показателем активности ADAMTS13, поэтому при стабильной тромбоцитопении не ниже 70 000/1 мкл активность металлопротеазы можно не определять [13, 24]. Количество тромбоцитов крови > 30 × 10<sup>9</sup>/л и концентрация креатинина > 200 мкмоль/л у пациента с ТМА практически исключает диагноз ТТП [53].

Все пациенты с подозрением на аГУС должны быть обследованы на наличие антител к СFH в образцах крови, взятых до плазмообмена или инфузии плазмы [22, 24, 42, 62] (УУР С; УДД 5). Образование анти-CFH-антител в 90% случаев связано с делецией CFHR3/CFHR1,

что более характерно для детей, чем для взрослых (25–50% vs 5–10%). Своевременное выявление анти-CFH-антител имеет важное значение для выбора тактики лечения, поскольку их высокий титр требует в дополнение к комплемент-блокирующей терапии назначения иммуносупрессантов. При подтверждении антительной формы аГУС требуется контроль анти-CFH-антител каждые 3–6 мес на фоне лечения в последующем до нормализации их уровня.

Пациентам с ТМА при пневмонии/менингите/сепсисе для исключения/подтверждения рпГУС рекомендовано проводить микробиологический посев крови на стерильность и микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы [37, 41, 63] (УУР С; УДД 5).

Пациентам с ТМА на фоне бактериальной инфекции с поражением легких / развитием менингита, сепсиса для исключения/подтверждения рпГУС рекомендовано проведение молекулярно-биологического исследования методом ПЦР (кровь, плевральный экссудат, спинномозговая жидкость) на пневмококк [24, 37, 41] (УУР С; УДД 5). Молекулярно-генетическое исследование (ПЦР) необходимо для подтверждения диагноза при выделении пневмококков из стерильных жидкостей организма (кровь, плевральный экссудат, спинномозговая жидкость), т.е. для подтверждения инвазивной пневмококковой инфекции как причины развития рпГУС.

Также пациентам с ТМА на фоне бактериальной инфекции с поражением легких / развитием менингита, сепсиса необходимо проведение реакции латекс-агглютинации для исключения/подтверждения рпГУС [24, 31, 64] (УУР С; УДД 5). Реакция латекс-агглютинации является методом экспресс-диагностики антигенов пневмококков в крови и ликворе при подозрении на инвазивные формы пневмококковой инфекции для исключения рпГУС.

Детям школьного возраста с симптомокомплексом ТМА с целью исключения системных заболеваний показано проведение иммунологического обследования для диагностики аутоиммунных заболеваний (определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК, к нативной ДНК, к денатурированной ДНК, антинуклеарных антител к Sm-антителу, волчаночного антикоагулянта, антител к бета-2-гликопротеину в крови, антител к кардиолипину в крови) [37, 65] (УУР С; УДД 5). В первую очередь необходимо исключить СКВ и АФС. Сочетание клинико-лабораторных проявлений ТМА с наличием антифосфолипидных антител свидетельствует в пользу диагноза «катастрофический АФС» независимо от того, имеются ли у пациента или отсутствуют клинические и иммунологические признаки СКВ. Диагностика системной патологии у пациентов с ТМА необходима, поскольку выявленный спектр маркеров определяет терапевтическую тактику [37].

Пациентам с ТМА при подозрении на генетически детерминированный дефицит кобаламина С (cbIC) рекомендуется проводить исследование уровня гомоцистеина в крови, уровня витамина  $B_{12}$  в крови и фолиевой кислоты в крови с целью установления возможной причины ТМА и оценки необходимости дальнейшего молекулярно-генетического обследования [24, 34, 37, 66–69] (УУР С; УДД 4). У пациентов с генетическими мутациями, приводящими к дефектному метаболизму кобаламина С (MUT, MMAA, MMAB, MMASCH, MMADHC, MCEE), на фоне генетически детерминированного дефицита кобаламина С может развиваться cbIC-ТМА. Выявление повышенного уровня гомоцистеина при нормальных уровнях витамина

$B_{12}$  и фолиевой кислоты является вероятным признаком диагноза cbIC-ГУС [24, 34].

Гипергомоцистеинемия также может быть диагностирована при тромбофилии, обусловленной мутацией генов фолатного цикла, дефиците витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты.

Всем пациентам с ТМА младше 6 мес и пациентам независимо от возраста при подозрении на метилмалоновую ацидемию с диагностической целью рекомендуется проведение tandemной масс-спектрометрии для определения содержания пропионилкарнитина (C3), свободного карнитина (CO), а также количественного определения 3-гидроксипропионовой, метиллимонной, 3-гидрокси- $\alpha$ -валериановой кислот в моче [42, 66, 67, 69] (УУР С; УДД 4).

Тандемная масс-спектрометрия — метод исследования вещества, основанный на определении отношения массы вещества к заряду ионов. Позволяет определить состав смеси органических веществ качественно и количественно. Кровь (капиллярная/венозная) собирается на стандартную карточку-фильтр. Образец высушивается 2–3 ч при комнатной температуре (нагревать и подвергать образец прямому воздействию солнечных лучей недопустимо). Диагноз метилмалоновой ацидемии необходимо заподозрить при наличии мегалобластоза, повышении концентрации гомоцистеина и снижении метионина плазмы, повышении экскреции с мочой гомоцистеина и метилмалоновой кислоты. Проведение молекулярно-генетического исследования необходимо для подтверждения диагноза (мутации в генах MUT, MMAA, MMAB, MMASCH, MMADHC, MCEE) и проведения медико-генетического консультирования [70]. Следует учитывать, что аГУС у пациентов с комбинированными нарушениями процесса реметилирования может развиваться также у детей старше 6 мес и даже у взрослых, в связи с чем данные исследования могут проводиться по клинической потребности в других возрастных категориях пациентов.

С целью оптимизации режима введения и дозировок экулизумаба пациентам с аГУС при рецидивах и отсутствии эффекта от комплемент-блокирующей терапии (экулизумаб) рекомендовано определение общей гемолитической активности комплемента (CH50) [37, 71, 72] (УУР С; УДД 5). При CH50 > 30% у пациентов, получающих экулизумаб, рекомендуется изменение интервала между инфузиями препарата или увеличение дозы препарата из-за неполной блокады комплемента [72]. До настоящего времени нет надежных биомаркеров, подтверждающих активность заболевания для диагностики аГУС, в том числе рецидива.

Однократно пациентам с тромбоэмболией легочной артерии, инфарктом миокарда, геморрагическим инсультом и тромбозами другой локализации показано исследование полиморфных вариантов генов гемостаза и ферментов фолатного цикла, проведение диагностики тромбофилии с целью назначения оптимальной терапии [15, 73–75] (УУР С; УДД 4). Могут проводиться исследования агрегации тромбоцитов, (с помощью агрегат-гемагглютинационной пробы), активности факторов V, VII, VIII, IX, X, XI; антитромбина III, протеина S, уровня протеина C, плазминогена, содержания антител к кардиолипину, фосфолипидам в крови, исследование плазминовой (фибринолитической) системы, определение полиморфизма 675 4G/5G (инсерция гуанина в позиции 675) в гене ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-1) и др. в зависимости от клинической ситуации.

Всем пациентам (при наличии мочи) в остром периоде, периоде восстановленного диуреза и при купировании признаков ТМА необходимо проведение клинического анализа мочи (обнаружение гемоглобина в моче, определение белка в моче, альбумина в моче, микроскопическое исследование осадка мочи) с целью диагностики протеинурии, гематурии и гемоглобинурии [42, 73] (УУР С; УДД 5). В общем анализе мочи при любой форме ТМА может выявляться протеинурия, гематурия. Также исследование проводится в процессе динамического наблюдения, в т.ч. после трансплантации почки, частота определяется индивидуально.

Рекомендовано рассмотреть проведение исследования альбумин/креатининового соотношения пациентам в острый период STEC-ГУС, аГУС и в период ремиссии при наличии белка в разовых порциях мочи для оценки гломеруллярной фильтрации (исследование проводится в утренней порции мочи) [72, 76] (УУР С; УДД 4).

Пациентам с признаками поражения ЖКТ без диареи и пациентам с диареей, гемоколитом для выявления STEC-инфекции показано определение ДНК диарогенных эшерихий (ЕНЕС, ЕРЕС, ЕТЕС, ЕАгЕС, ЕИЕС) в образцах фекалий методом ПЦР; микробиологическое (культуральное) исследование фекалий / ректального мазка на диарогенные эшерихии с определением чувствительности к антибактериальным препаратам [49] (УУР С; УДД 5). Диарейный прорыв может быть при аГУС, поэтому всем пациентам показан комплекс исследований, рекомендованных при STEC-ГУС.

Также пациентам с признаками поражения ЖКТ без диареи / с диареей, пациентам с катаральным синдромом в сочетании с диареей для диагностики комплемент-активирующего состояния при аГУС необходимо проведение диагностики вирусных диарей (ротавирус, реовирус, аденоовирус, астровирус, вирус Норфолк, и др.) методом ПЦР [12, 77–79] (УУР С; УДД 5). Диарея может быть проявлением в том числе вирусной инфекции, поэтому всем пациентам с подозрением на аГУС показан комплекс исследований, рекомендованных при STEC-ГУС.

Пациентам с признаками острой респираторной инфекции в прорыве ТМА показана диагностика вирусных инфекций методом ПЦР, ИФА (грипп, адено-вирус, вирус простого герпеса 1, 2, 6-го типов, вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, энтеровирус) с диагностической целью [42, 79] (УУР С; УДД 5).

### **Инструментальные диагностические исследования**

Рентгенография органов грудной клетки показана пациентам при развитии/подозрении на отек легких, пневмонию с целью подтверждения/исключения данных состояний [73] (УУР С; УДД 5). Наличие жалоб на одышку, боли за грудиной, в области сердца, при шумном дыхании, кашле, патологических выделениях при кашле (гнойная, кровянистая мокрота), сохраняющаяся высокая температура тела являются показаниями к проведению данного исследования. С теми же целями может проводиться компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки при необходимости (недостаточность сведений при рентгенографии органов грудной клетки, сомнительные ситуации).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости показано всем пациентам с ТМА с целью скрининговой диагностики поражения полых и паренхиматозных органов и/или диагностики кишечной непроходимости и/или перфорации [73, 80, 81] (УУР С; УДД 5).

Рекомендуемый метод исследования является скрининговым у пациентов как с признаками поражения ЖКТ, так и без них. Для пациентов с ГУС характерно поражение полых (в первую очередь — толстой кишки) и паренхиматозных (печень, поджелудочная железа, селезенка) органов. При гипергидратации определяются экопризнаки свободной жидкости в брюшной полости (гидроперitoneум).

Всем пациентам с ГУС рекомендуется проведение ультразвукового исследования почек с дуплексной доплерографией, мочевого пузыря с целью диагностики патологических изменений, контроля в динамике, в т.ч. лечения [73] (УУР С; УДД 5). Ультразвуковое исследование почек позволяет установить их размеры, положение, особенности строения и другие параметры. Доплерографическое исследование оценивает состояние ренальной кровотока.

Рекомендуется проводить регистрацию ЭКГ всем пациентам в острый период ТМА для регистрации электрической активности сердечной мышцы, диагностики нарушений сердечного ритма, выявления ишемии, гипертрофии желудочков, изменений метаболического характера (гиперкалиемия) [26, 73] (УУР С; УДД 5).

Также всем пациентам показано проведение ЭхоКГ для оценки структуры, размеров и состояние сердечной мышцы, клапанов и сосудов (аорта, коронарные сосуды), глобальной сократимости миокарда [26] (УУР С; УДД 5). При любой форме ГУС могут быть выявлены признаки объемной перегрузки (гидроперикард), АГ и специфических поражений, обусловленных тромбозами мелких и интрамиокардиальных сосудов при ТМА. Пациенты с аГУС, имеющие мутации CFH/CFB/C3, анти-CFH-антитела, подвержены риску развития сердечно-сосудистых осложнений [61, 26].

Всем пациентам с ТМА для диагностики пурпуроподобной ретинопатии, а также при наличии АГ и признаков поражения ЦНС показана фундоскопия [65, 66] (УУР С; УДД 5). При ТМА может развиться одностороннее или билатеральное повреждение органа зрения с отеком диска зрительного нерва, интрапаринальными кровоизлияниями, мягкими ватообразными экссудатами, макуллярным отеком [28]. Проводится также при рецидиве аГУС.

Рекомендуется проводить магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга с ангиорежимом (без контрастирования) или КТ головного мозга (с внутривенным контрастированием) всем пациентам с признаками поражения ЦНС при любой форме ТМА с целью оценки степени изменений в структуре мозга, состояния и проходимости сосудов головного мозга [73, 82, 83] (УУР С; УДД 5). МРТ — более чувствительный метод для визуализации ишемических очагов при ТМА. МРТ головного мозга с ангиографическим режимом позволяет не только оценить состояние кровеносных сосудов, но и дать характеристику току крови в динамике у пациентов с эндотелиальной дисфункцией на фоне ТМА. Частота исследований в динамике определяется клинической ситуацией. Следует избегать применения йодсодержащих контрастных веществ при нарушении функции почек, при необходимости проводится наркоз.

Детям с поражением ЦНС при ТМА с целью ранней диагностики отклонений электрической активности головного мозга и профилактики последующих осложнений рекомендовано проведение электроэнцефалографии [84] (УУР С; УДД 4).

Всем пациентам с подозрением на ГУС и с установленным диагнозом ГУС в процессе терапии с целью

диагностики нарушений кислотно-основного состояния показано исследование уровня водородных ионов (рН) крови [42, 73] (УУР С; УДД 5).

#### **Иные диагностические исследования**

Цитологическое исследование пунктата (аспирата) костного мозга показано пациентам с трехростковой панцитопенией, лейкемоидной реакцией, косвенными признаками гемофагоцитарного синдрома для диагностики болезней кроветворной системы [85, 86] (УУР С; УДД 5).

При подозрении на аГУС и подготовке к трансплантации при любой форме ТМА, приведшей к ХБП 5, рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования методом секвенирования нового поколения (NGS) и секвенирования по Сэнгеру для идентификации генетических мутаций, ассоциированных с аГУС (*CFH, MCP, CFI, C3, CFB, THBD, CFHR1, CFHR3, CFHR5*). Для выявления делеций или дупликаций проводится мультиплексная лигирование-зависимая амплификация зонда (MLPA) [37] (УУР С; УДД 5). При выявлении методом NGS генотипа, свидетельствующего в пользу постановки диагноза, рекомендуется подтверждение генотипа максимально точным методом. К таким методам, признанным во всем мире, относится секвенирование по Сэнгеру, т.е. побуквенное чтение заданного участка ДНК длиной 500–1000 нуклеотидов. У пациентов с аГУС для постановки диагноза и принятия решения о тактике лечения идентификация мутаций факторов комплемента не требуется. Генетическое исследование необходимо для определения прогноза и длительности комплемент-блокирующей терапии (экулизумаб). Следует помнить, что мутации генов регуляторных белков альтернативного пути активации комплемента выявляются не у всех пациентов с аГУС. Однако отрицательный результат генетического скрининга у пациента с ТМА не исключает наличия аГУС. В настоящее время рекомендуется проведение генетического анализа даже при наличии антител к *CFH*. Если мутация идентифицируется у пациента с антителами к *CFH*, решение о дальнейшем лечении должно приниматься индивидуально в каждом случае в зависимости от титра антител и функциональных последствий мутации. Кроме того, исследование необходимо провести всем пациентам, нуждающимся в трансплантации почки, независимо от формы ТМА; перед отменой терапии экулизумабом и для диагностики редких форм ТМА (*ADAMTS13, DGKE, INF2, PLG, MUT, MMAA, MMAB, MMACHC, MMADHC, MCEE*). В случаях, если причина ТМА не установлена, рекомендуется секвенирование всего экзома для персонализированного лечения [22]. База данных вариантов генов доступна по ссылке: <http://www.complement-db.org/home.php>.

С целью подтверждения диагноза ТМА в сомнительных и неясных ситуациях рекомендовано рассмотреть проведение нефрбиопсии (биопсия почки, биопсия почки под контролем ультразвукового исследования) [73] (УУР С; УДД 5). Биопсия почки не является обязательной для диагностики той или иной формы ТМА. При проведении нефрбиопсии у пациентов с ТМА существует высокий риск кровотечения из-за наличия АГ, тромбоцитопении и уремии. Однако биопсия почки может подтвердить диагноз ТМА в сомнительных и неясных ситуациях: сомнений в диагнозе ГУС, массивной протеинурии у пациентов с анемией и тромбоцитопенией, отсутствия полного лабораторного симптомокомплекса ТМА (чаще всего тромбоцитопении), купирования гематологических проявлений ТМА на фоне сохраняющегося снижения

функций почек, подозрения на вторичные формы ТМА, неэффективности экулизумаба.

#### **ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**

Необходимо проводить дифференциальную диагностику аГУС с заболеваниями, имеющими сходную симптоматику, с целью установления точного диагноза и выбора оптимальной тактики терапии [73] (УУР С; УДД 5):

- STEC-ГУС;
- ТТП;
- пневмоокк-ассоциированный ГУС;
- мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с SARS-CoV-2;
- гемолитические анемии;
- пароксизмальная ночная гемоглобинурия;
- мегалобластная анемия;
- синдром Эванса;
- гемобластоз;
- гемофагоцитраный лимфогистиоцитоз;
- острый тубулонтерстициальный нефрит;
- вторичные формы ТМА (СКВ, АФС, системная склеродермия, злокачественная гипертензия, лекарственно-ассоциированная ТМА и др.);
- редкие формы ГУС (DGKE, cbIC-ГУС);
- сепсис.

В случае развития ТМА при наличии симптомов со стороны ЖКТ вначале показан скрининг на STEC-ГУС, далее рекомендовано верифицировать STEC-ГУС после исключения ТТП и «отсутствия подозрения на аГУС». Диагноз STEC-ГУС не может быть исключен только на основании отрицательных результатов инфекционного поиска. Рекомендовано считать отрицательный результат скрининга на STEC-ГУС достоверным только в случае, если анализ собран до начала антибактериальной терапии. В случаях проведения антибактериальной терапии частота выделения из стула ДНК ЕНЕС методом ПЦР существенно выше в первые 6 дней диареи. Течение с поражением других органов и систем, помимо почек, во многом определяет исход и прогноз [15, 27, 87, 88]. Для STEC-ГУС не является характерным «волнообразное» (повторные эпизоды гемолиза и потребления тромбоцитов) и рецидивирующее течение ТМА [2, 4, 5, 8–10, 12].

Исходя из определения аГУС, для постановки его диагноза у ребенка должны быть исключены прочие причины развития ТМА, в первую очередь — STEC-ГУС. В ряде случаев в дебюте аГУС также отмечаются диарея или поражение дыхательных путей, поэтому необходимо своевременное исключение STEC-инфекции, равно как и инфекции *Streptococcus pneumoniae* [13, 20, 22, 24, 37]. Кроме этого, следует исключить системную патологию, мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2, инфекции (ВИЧ, Н1N1), предшествующую злокачественную АГ, HELLP-синдром у рожениц, прием лекарств (циклоспорин, таクロимус и др.), метилмалоновую ацидемию и т.д. как возможные причины ТМА.

Для исключения ТТП необходимо исследование активности ADAMTS13 — естественного регулятора микротромбообразования, ответственного за инактивацию фактора фон Виллебранда у всех пациентов с картиной ТМА, выраженный дефицит которого (ADAMTS13 < 10% от нормы) приводит к развитию ТТП. При STEC-ГУС, аГУС и других ТМА активность ADAMTS13 может быть снижена, однако ее показатель всегда превышает 10%. Клинически ТТП и ГУС имеют много сходного. ТТП следует подозревать у пациентов с тяжелой стойкой

тромбоцитопенией (< 30000/мкл) и легкой формой ОПП или без нее [22, 24]. Однако тяжелая ОПП встречается у 10–12% пациентов с идиопатической ТТП [89]. У детей ТТП может носить как врожденный характер вследствие дефицита ADAMTS13, так и приобретенный — в результате выработки анти-ADAMTS13-антител. Врожденная ТТП (синдром Апшоу – Шульмана) имеет различный фенотип и может проявляться у новорожденных с МАГА и желтухой или у детей с необъяснимой тромбоцитопенией. Данная форма ТТП характеризуется активностью ADAMTS13 < 5%, отсутствием антител к ADAMTS13 и гомозиготной/гетерозиготной мутацией в ADAMTS13 [90]. Для ТТП характерно превалирование неврологической симптоматики при умеренном нарушении функции почек [4, 10, 11, 22, 23].

Необходимо исследование уровня анти-CFH-антител, которые повышаются при антитело-опосредованной форме аГУС [22, 24]. «Автоиммунная» форма аГУС в основном встречается у детей в возрасте от 5 до 15 лет. Действие анти-CFH-антител, как и мутаций CFH, приводит к избыточной активации альтернативного пути комплемента. Выработка антител к CFH связана с дефицитом CFH-связанных белков 1 и 3 (CFHR1, CFHR3). Установлено, что у 90% больных с антителной формой ГУС определяется гомозиготная делеция в генах CFHR1-3. Если возраст ребенка на момент дебюта заболевания < 3 лет или проводился плазмообмен перед скринингом, только обнаружение делеции помогает подтвердить опосредованное антителами заболевание у пациентов с низкими титрами аутоантител к CFH. Учитывая терапевтическое значение, необходимо проводить скрининг антител к CFH у всех пациентов с аГУС.

Поскольку многие мутации скорее ведут к нарушению функции белков системы комплемента, нежели к изменению их плазматической концентрации, уровень CFH, CFI, C3 и CFB может оставаться нормальным даже при наличии мутаций. Сам же молекулярно-генетический анализ требует значительного времени, и получение его результатов в острой фазе заболевания практически нереально. Поэтому для диагностики аГУС и назначения лечения генетическое исследование значения не имеет. Вместе с тем генетический скрининг необходим в процессе наблюдения за пациентами для определения стратегии их долгосрочной терапии [22, 36, 37, 62].

Мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с SARS-CoV-2, является критической формой COVID-19. При данном синдроме развивается вирус-индуцированный вторичный гемофагоцитарный синдром (цитокиновый штурм), проявляющийся неконтролируемой активацией иммунной системы с высвобождением провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, гранулоцитарный хемоаттрактивный протеин 1) и маркеров воспаления (СРБ, сывороточный ферритин), что может приводить к развитию острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточности и стать причиной гибели пациента. Мультисистемный воспалительный синдром нередко развивается в поздние сроки болезни. Положительный ПЦР на SARS-CoV-2 определяется не у всех пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, однако почти у всех можно выявить антитела к возбудителю COVID-19. Основными клиническими проявлениями мультисистемного воспалительного синдрома у детей являются персистирующая лихорадка и системное воспаление с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем — системы крови, сердечно-

сосудистой и нервной систем, ЖКТ, почек, кожи. Имеются данные, свидетельствующие о том, что при болезни COVID-19 ТМА, связанная с нарушением регуляции комплемента, является одним из важных патофизиологических механизмов в дополнение к тромбовоспалению или как его часть [91–93]. В совокупности коагулопатия, связанная с COVID-19, по-видимому, представляет собой сложный патологический процесс, вызванный каскадом тромбовоспаления, эндотелиального повреждения и активацией комплемента, что приводит к ТМА.

Алгоритмы ведения пациентов с ГУС/аГУС представлены на рис. 1 и 2.

## ЛЕЧЕНИЕ

Целью терапии любой формы ГУС является купирование клинико-лабораторных проявлений ТМА, сохранение и улучшение функции пораженных органов, предотвращение развития ХБП 5, избавление от потребности в дialisных методах лечения, недопущение поражения других внутренних органов, кроме почек, улучшение качества жизни пациентов, а также обеспечение их лучшей выживаемости.

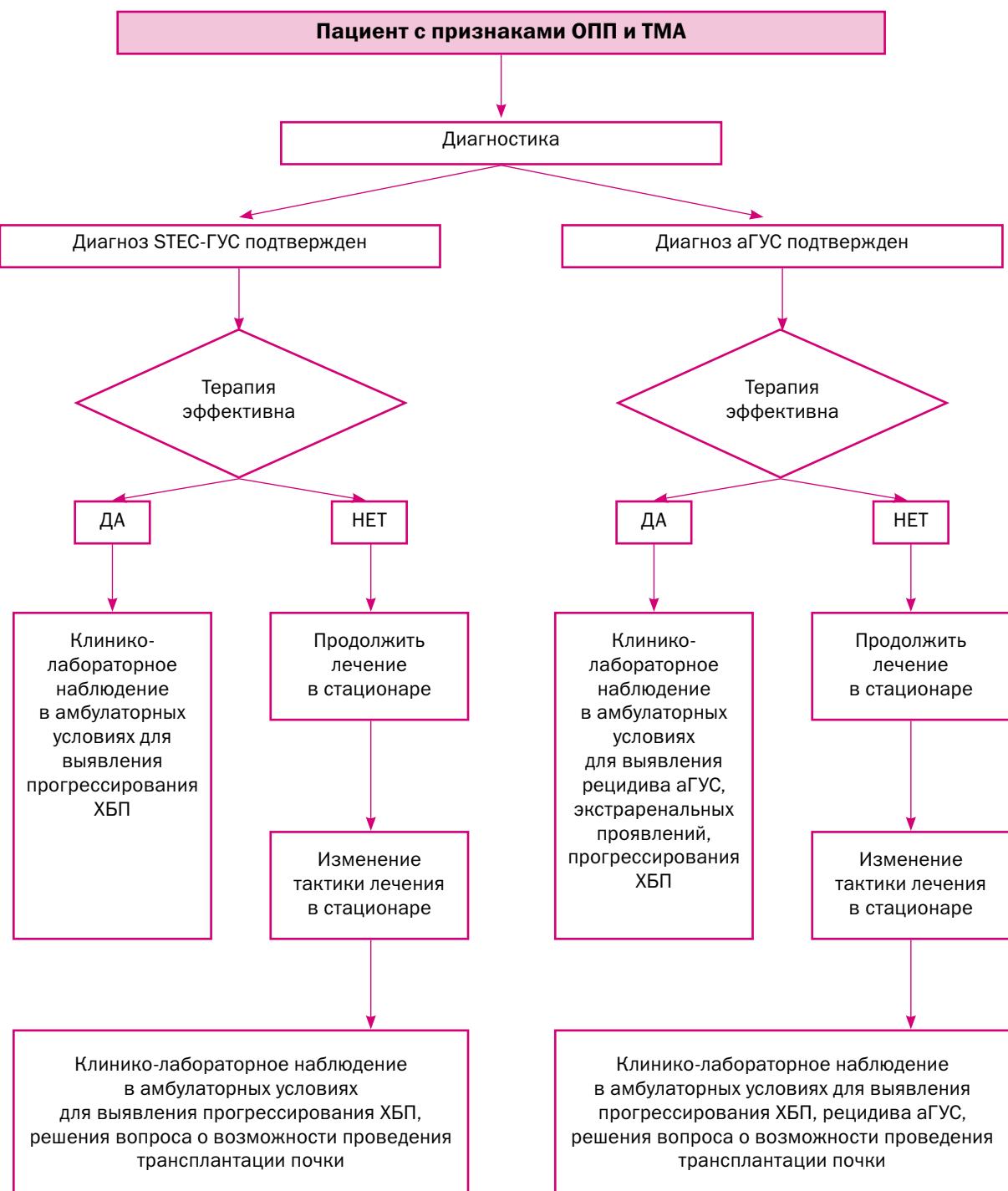
### Консервативное лечение

Всем пациентам с признаками ТМА показана госпитализация в многопрофильные стационары с отделением реанимации и интенсивной терапии с целью оказания оптимальной медицинской помощи [37, 94] (УУР С; УДД 5). Госпитализация в подобные стационары обусловлена необходимостью применения дialisных методов лечения (гемодиализ (ГД), постоянный вено-венозный гемодиализ (ПВВГД) / постоянная вено-венозная гемодиафильтрация (ПВВГДФ), перitoneальный диализ (ПД), искусственная вентиляция легких (ИВЛ)). Пациенты с аГУС/ТМА нуждаются в коррекции волемических расстройств, анемии, нутритивного статуса (вплоть до парентерального питания), АГ, электролитного баланса, кислотно-щелочного состояния, гипоксии и энцефалопатии, судорожного синдрома. Предпочтение следует отдавать диализу (ГД), особенно при наличии выраженной гиперкалиемии и метаболического ацидоза, коррекция которых введением препаратов, содержащих натрия гидрокарбонат, и дексстозы может усугубить гипергидратацию [95].

Кроме того, рекомендовано обязательное проведение расчета жидкости с ее ограничением при гипергидратации и, наоборот, с компенсацией потерь со стулом, рвотой при сохраненном диурезе, так как дегидратация может усугубить ишемическое повреждение почек и других органов [2, 96] (УУР С, УДД 5).

*Всем детям с подтвержденным диагнозом аГУС показано назначение терапии экулизумабом. Режим дозирования экулизумаба для детей и кратность его введения определяется массой тела ребенка (табл. 1).*

Терапевтический подход к аГУС был радикально усовершенствован с открытием и внедрением в клиническую практику экулизумаба, гуманизированного моноклонального антитела к C5-фракции терминалной стадии каскада комплемента. Экулизумаб предотвращает расщепление C5, ведущее к образованию провоспалительного C5a и протромботического C5b-9 компонентов, тем самым устраняя их патогенное действие. В опубликованных результатах контролируемых исследований продемонстрирована высокая эффективность экулизумаба в виде быстрой ликвидации активности гемолиза (в среднем за 7–14 дней) и признаков активной ТМА у 88% пациентов с продолжительностью



**Рис. 1.** Алгоритм ведения пациента с типичным гемолитико-уре米ческим синдромом (STEC-ГУС) / атипичным гемолитико-уре米ческим синдромом (аГУС)

**Fig. 1.** Management algorithm for the patient with typical hemolytic uremic syndrome (STEC-HUS) / atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS)

**Таблица 1.** Режим дозирования экулизумаба у детей с аГУС [37, 42, 97–100] (УОР В; УДД 2)

**Table 1.** Eculizumab dosing regimen in children with aHUS [37, 42, 97–100] (GoR B; LoE 2)

Масса тела пациента, кг	Начальный цикл	Поддерживающая терапия
≥ 40	900 мг 1 раз/нед × 4	1200 мг на 5-й нед; затем 1200 мг каждые 2 нед
30–< 40	600 мг 1 раз/нед × 2	900 мг на 3-й нед; затем 900 мг каждые 2 нед
20–< 30	600 мг 1 раз/нед × 2	600 мг на 3-й нед; затем 600 мг каждые 2 нед
10–< 20	600 мг 1 раз/нед × 1	300 мг на 2-й нед; затем 300 мг каждые 2 нед
5–< 10	300 мг 1 раз/нед × 1	300 мг на 2-й нед; затем 300 мг каждые 3 нед

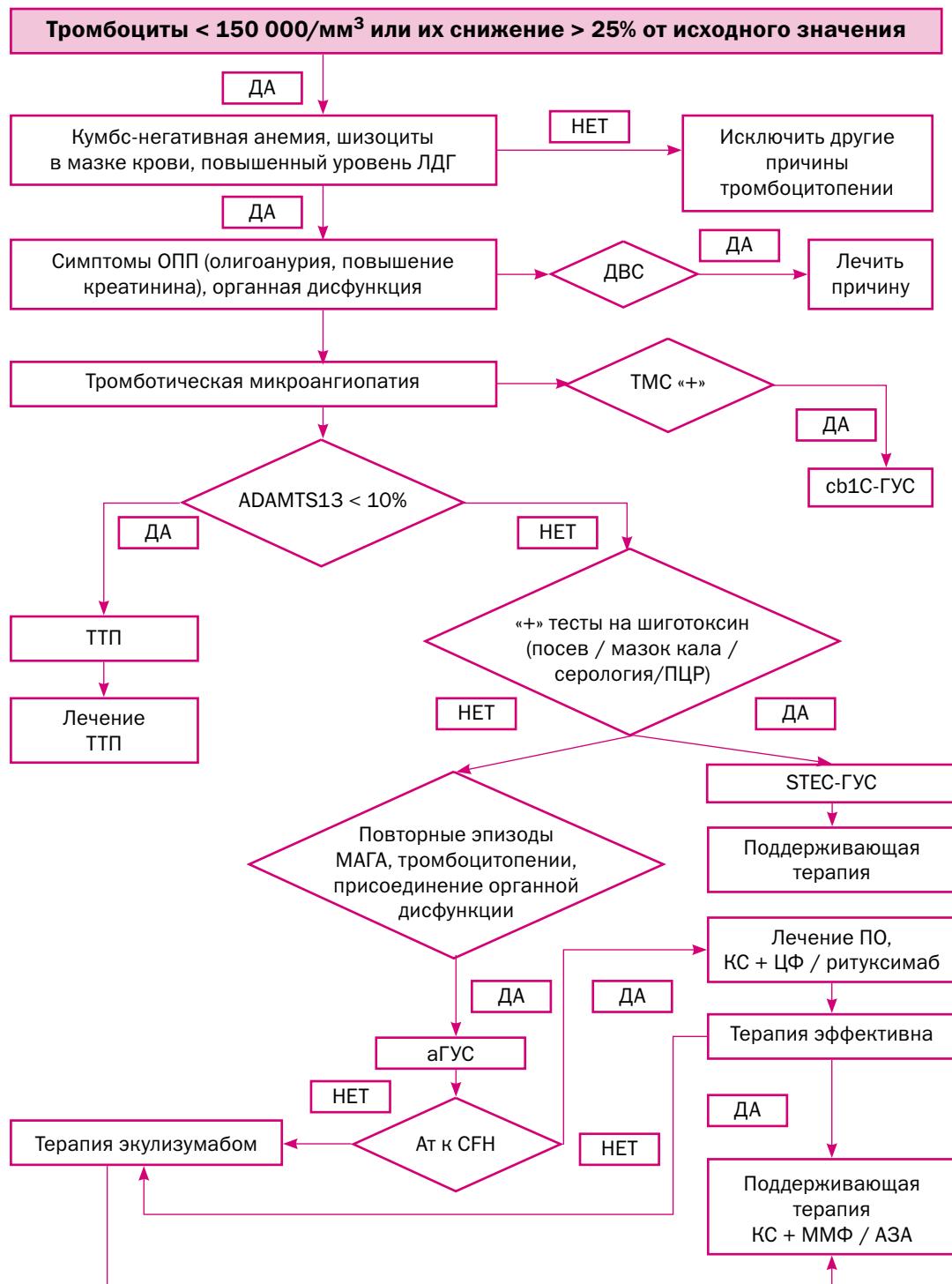


Рис. 2. Алгоритмы диагностики аГУС у детей

Fig. 2. Diagnostic algorithms of aHUS in children

гематологической ремиссии на протяжении всего курса лечения у большинства больных. Отмечено повышение СКФ в среднем на 32 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> от исходной с наибольшей выраженностью при раннем начале лечения. У детей повышение СКФ было более выраженным (64 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). В ряде случаев наблюдали медленное улучшение почечной функции на протяжении 2 лет. Большинство пациентов избавились от потребности в дialisе [12, 15, 16]. Примечательно, что подобный эффект наблюдался независимо от наличия или отсутствия мутаций в генах комплемента. При сравнении групп пациентов, получавших и не получавших экулизумаб, отмечена достоверная разница в проценте достигших

терминальной стадии ХБП к году наблюдения (25 и 63% соответственно) [98, 99]. По данным > 5 лет наблюдения за пациентами с аГУС, применение экулизумаба снижает частоту рецидивов ТМА в 13,7 раза в сравнении с периодом отсутствия лечения [101].

По возможности лечение экулизумабом должно быть начато в течение 24–48 ч от манифестации аГУС или поступления в клинику [1]. Препарата растворяется в 0,9%-ном растворе натрия хлорида, 0,45%-ном растворе натрия хлорида или 5%-ном растворе декстрозы (препарат не выпускается в готовой форме на территории Российской Федерации, готовится в производственных аптеках). Необходимый объем разведенного экулизума-

ба до конечной концентрации 5 мг/мл рассчитывается из объема 60 мл раствора на каждые 300 мг препарата. Целями терапии экулизумабом являются предотвращение летального исхода при своевременном начале терапии, достижение и поддержание гематологической ремиссии, отсутствие потребности в плазмотерапии, улучшение / поддержание / продолжение улучшения функции почек, в ряде случаев снятие вопроса о проведении трансплантации, улучшение качества жизни. При долговременном применении экулизумаб предотвращает рецидивы острой комплемент-опосредованной ТМА [102].

Введение осуществляется через периферический венозный катетер (катетер периферический) или через порт-систему (порт инфузионный/инъекционный, имплантируемый), которые устанавливаются согласно методическим руководствам «Венозный доступ» (2019) с использованием необходимых лекарственных средств. Порт-системы устанавливаются согласно распоряжению Правительства Российской Федерации от 31.12.2018 № 3053-р «Об утверждении перечня медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а также перечня медицинских изделий, отпускаемых по рецептам на медицинские изделия при предоставлении набора социальных услуг».

При аГУС, опосредованном анти-CFH-антителами, рекомендовано рассмотреть комбинированное использование плазмообмена с иммunoупрессивной терапией [11, 24, 103–107] (УУР С; УДД 4). Описаны положительные результаты в отношении гематологических изменений и показателей функции почек на фоне сочетанного применения плазмотерапии с пульсовым внутривенным введением циклофосфамида [107], глюкокортикоидов и ритуксимаба. Положительная клиническая динамика сопровождалась снижением титра анти-А к CFH. Комбинированное сочетание плазмотерапии с иммunoупрессантами может уменьшить риск смерти или достижения ХБП 4 в течение первого года с 59 до 24%. Поддерживающая иммunoупрессивная терапия кортикостероидами системного действия, азатиоприном или миофенолатом мофетилом [106, 107] в дальнейшем уменьшала одинаковый риск рецидива этой формы аГУС с 21 до 8% [24, 107].

При терапии аГУС, опосредованного анти-CFH-антителами, не рекомендуются трансфузии СЗП в качестве замены плазмообмена. Титры анти-А тщательно контролируются между 7–28 днями лечения, а затем каждые 3–6 мес. Рецидивы аГУС, опосредованного анти-CFH-антителами, возникают после интеркуррентных заболеваний в первые 2 года [24, 104].

Экулизумаб рассматривается в качестве первой линии терапии при аГУС и аГУС, опосредованном анти-CFH-антителами, в случае тяжелого течения заболе-

вания с экстраперitoneальными проявлениями, в качестве альтернативного лечения при рефрактерности плазмотерапии и иммunoупрессивной терапии [100, 103, 108, 109] (УУР В; УДД 2). Длительность терапии экулизумабом составляет 6–12 мес с последующей отменой и переводом на иммunoупрессивную терапию (миофенолатом мофетилом) под ежеквартальным контролем уровня анти-CFH-антител в течение 12–24 мес [24, 106].

Лечение экулизумабом не влияет на выработку анти-CFH-антител. Повышенный их титр в течение первых 12–24 мес связан с повышенным риском рецидива [106], поэтому может потребоваться иммunoупрессия. Отмена иммunoупрессивной терапии возможна при нормализации уровня анти-CFH-антител или их отсутствии.

В случае проведения плазмотерапии на фоне лечения экулизумабом показано введение дополнительной дозы препарата [110]. Дополнительное введение препарата необходимо из-за изменения метаболизма экулизумаба при проведении плазмотерапии (табл. 2) [100].

Не следует прерывать комплемент-блокирующую терапию во время интеркуррентного заболевания, не вызванного инкапсулированными бактериями, из-за высокого риска рецидива аГУС [111].

Рекомендовано рассмотреть экулизумаб как единственное средство лечения при аГУС, опосредованном анти-CFH-антителами при:

- противопоказаниях к иммunoупрессивной терапии и отсутствии эффекта от нее;
- невозможности проведения и неэффективности плазмообменов;
- антильном аГУС, ассоциированном с сопутствующими мутациями белков-регуляторов комплемента [103, 106] (УУР С; УДД 5).

Всем пациентам с аГУС необходимо проводить вакцинацию против инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis* (преимущественно вакциной для профилактики менингококковых инфекций серогрупп А, С, W, Y, полисахаридной, коньюгированной) а также против *Haemophilus influenzae type b* (вакцина гемофильная тип b коньюгированная) и *Streptococcus pneumoniae* (вакцина для профилактики пневмококковых инфекций) за 2 нед до первого введения экулизумаба или при стабилизации состояния на фоне проведения комплемент-блокирующей терапии для профилактики заболеваний, вызванных данными патогенами [20, 37, 112, 113] (УУР С; УДД 5). С учетом единичных сообщений о риске развития менингококкового менингита на фоне применения экулизумаба рекомендуется предварительная вакцинация, так как при блокаде С5 компонента комплемента препаратом экулизумаб нарушаются иммунный ответ на инкапсулированные бактерии (менингококк, гемофильная палочка типа b, пневмококк). Механизм действия экулизумаба влечет за собой повышение риска развития менингококковой инфекции, что требует про-

**Таблица 2.** Введение дополнительной дозы экулизумаба в случае проведения плазмотерапии

Table 2. Administration of eculizumab additional dose in case of plasmotherapy

Вид плазменной процедуры	Предыдущая доза экулизумаба	Дополнительная доза экулизумаба после каждой плазменной процедуры	Время введения дополнительной дозы экулизумаба
Плазмаферез (ПА) или плазмообмен (ПО)	300 мг	300 мг на каждый ПА/ПО	В течение 60 мин после каждого ПА/ПО
	≥ 600 мг	600 мг на каждый ПА/ПО	
Трансфузии СЗП	≥ 300 мг	300 мг на каждую единицу СЗП	За 60 мин до вливания каждой единицы СЗП

ведения вакцинации пациентов с аГУС преимущественно до начала терапии экулизумабом или после ее инициации при стабилизации состояния пациента. Пациентам в критическом состоянии терапия экулизумабом начинается по жизненным показаниям на фоне профилактической антибактериальной терапии. Отсутствие вакцинации не должно отодвигать сроки начала терапии [114].

Пациентам с аГУС, имеющим показания к срочному началу лечения экулизумабом, которое исключает возможность предшествующей вакцинации, с целью предотвращения менингококковой инфекции рекомендуется проводить антибиотикопрофилактику препаратаами, проникающими через гематоэнцефалический барьер [20, 49, 115–121] (УУР С; УДД 5). Обычно назначаются препараты следующих групп: пенициллины широкого спектра действия, пенициллины, чувствительные к бета-лактамазам, другие бета-лактамные антибактериальные препараты. Профилактическое введение противомикробного средства системного действия необходимо начинать одновременно с вакцинацией и проводить не менее 2 нед в случаях, если вакцинацию проводят в день первой инфузии экулизумаба. В случаях невозможности вакцинации к моменту начала лечения антибиотикопрофилактика может быть продлена на срок до нескольких месяцев в зависимости от времени вакцинации. В ряде случаев антибиотики могут назначаться даже своевременно вакцинированным пациентам. Показания к их применению определяет лечащий врач. Необходимость профилактического назначения антибиотиков пациентам с аГУС обусловлена отсутствием зарегистрированной на территории РФ вакцины против серотипа В *N. meningitidis*, в связи с чем проведение вакцинации не исключает полностью развития менингита [20].

Терапию экулизумабом рекомендовано продолжать пожизненно или рассмотреть возможность в ряде случаев отменить через 2 года от начала лечения с последующей оценкой активности заболевания с целью проведения необходимой и достаточной терапии [42, 113, 122] (УУР С; УДД 5). Вопрос об оптимальной продолжительности лечения экулизумабом окончательно не решен, риск развития рецидива аГУС определяется типом мутации. Продемонстрировано, что при отмене препарата через 2 года рецидивы аГУС чаще возникают у пациентов с мутациями в генах *CFH*, *C3*, *THBD*; не рецидируют пациенты, имеющие мутацию в гене *MCP* и пациенты с анти-*CFH*-антителами. Поэтому отмена препарата в ряде случаев возможна после оценки степени риска рецидива аГУС. Прекращение лечения экулизумабом приводит к рецидивам у 60–72% пациентов с мутациями в гене *CFH*, у 43% — с мутациями *C3*, 37–50% с мутациями в гене *MCP* и ≈ 10% без выявленных дефектов [108]. Оптимальной стратегии мониторинга активности комплемента и развития аГУС, особенно субклинической его формы в отсутствие выраженных симптомов, на данный момент не существует. Прекращение терапии экулизумабом потенциально подвергает пациента риску прогрессирования заболевания и развития нового эпизода ТМА, непредсказуемого по тяжести и времени возникновения, а также риску не получить описанные клинические преимущества продолжительной терапии (например, улучшения почечной функции, которое у некоторых пациентов происходит в течение 2 и более лет). Дети относятся к группе высокого риска, у них часто встречаются комплемент-активирующие состояния (например, инфекции или вакцинация). Отмену терапии экулизумабом можно рассматривать только при отсутствии активности забо-

левания и низком риске рецидива, на индивидуальной основе. Риск развития рецидива аГУС зависит от типа мутации. К категории низкого риска относятся пациенты с изолированной мутацией в гене *MCP*; пациенты с анти-*CFH*-антителами, в ходе наблюдения имевшие отрицательные результаты анализов на данные антитела в течение длительного времени. К категории средневысокого риска относятся пациенты, имеющие изолированную мутацию в гене *CFI*; пациенты с постоянно низким уровнем анти-*CFH*-антител; пациенты без идентифицированных мутаций в генах системы комплемента. К категории высокого риска относятся пациенты с рецидивами аГУС в анамнезе; пациенты, имеющие родственников с рецидивирующими течением аГУС; пациенты с мутациями в генах *CFH*, *CFB* и *C3*. Для решения вопроса отмены терапии необходимо принимать во внимание тяжесть заболевания, продолжительность периода нормализации/стабилизации функции органов, семейный анамнез, результаты генетического анализа, наличие комплемент-активирующих состояний, комплаентность пациента, возможность быстрого рестарта терапии экулизумабом [102, 123].

Не рекомендуется отмена экулизумаба после достижения ремиссии комплемент-опосредованной ТМА пациентам, у которых при генетическом исследовании идентифицированы мутации генов факторов комплемента *CFH*, *CFB*, *C3*, *THBD*, с целью предотвращения рецидива симптомов [22, 49, 113, 124, 125] (УУР С; УДД 5). Длительность терапии экулизумабом определяется генетическим профилем пациента. Проведенные в настоящее время исследования продемонстрировали, что отмена препарата возможна, хотя примерно у 30% пациентов после прекращения терапии развивается рецидив ТМА, причем чаще у имеющих мутации, ассоциированные с развитием аГУС [111]. Следует отметить, что в настоящее время рекомендации по пожизненной длительности терапии экулизумабом не могут считаться окончательными, продолжается изучение данного вопроса.

В случаях отмены экулизумаба проводится мониторирование клинического анализа мочи, клинического анализа крови, исследование уровня креатинина в крови, соотношения белок/креатинин в моче и определение активности ЛДГ в крови в течение не менее 12 нед с целью своевременной диагностики возможного рецидива аГУС и возобновления комплемент-блокирующей терапии [22, 98] (УУР С; УДД 4). Установлено, что рецидивы аГУС чаще всего наблюдаются в течение первых 3 мес после отмены экулизумаба. В этот период пациенты нуждаются в тщательном наблюдении и контроле основных лабораторных критериев ТМА с целью диагностики рецидива и раннего рестарта комплемент-блокирующей терапии. Лабораторные исследования выполняются через 2 нед после последнего применения экулизумаба, затем — еженедельно в течение 1 мес, каждые 2 нед в течение 2 мес, ежемесячно в течение 3 мес, далее — каждые 3 мес. Пациентам в амбулаторных условиях также рекомендуется контроль артериального давления, протеинурии по тест-полоскам. Дополнительные лабораторные исследования могут быть выполнены в случае острого заболевания, хирургического вмешательства [126, 127].

У пациентов с аГУС необходимо выявить возможные триггеры заболевания и назначить лечение, направленное на их подавление [39] (УУР С; УДД 5). Особое значение имеет своевременная диагностика инфекций, наиболее часто предшествующих аГУС, и следующая за ней адекватная антибактериальная терапия.

С целью коррекции анемии пациентам с аГУС, имеющим тяжелую МАГА (гемоглобин менее 70 г/л), следует применять трансфузии эритроцитной взвеси / средства, стимулирующие эритропоэз [39, 128] (УУР С, УДД 5). При остром эпизоде аГУС следует применять трансфузии эритроцитной взвеси из расчета 10–15 мл/кг. Переливание эритроцитарной взвеси показано при развитии гемической гипоксии независимо от уровня гемоглобина. С целью профилактики иммунных реакций, осложнений после трансфузии эритроцитарной взвеси (аллоиммунизация антигенами лейкоцитов, гипертермическая негемолитическая реакция, реакция «трансплантат против хозяина», острое трансфузионно обусловленное повреждение легких) предпочтение отдается лейкоредуцированной эритроцитарной взвеси (эритроциты, обедненные лейкоцитами). При трансфузии ино-группной крови, гиперкалиемии, аллергических реакциях предпочтение отдается отмытым эритроцитам. При сохраняющейся анемии, не связанной с гемолизом, у пациентов с аГУС следует применять средства, стимулирующие эритропоэз короткого действия, кратность использования которых определяется уровнем гемоглобина.

Не рекомендуется проведение трансфузий тромбоцитного концентрата у пациентов с аГУС, не имеющих геморрагических осложнений, с целью коррекции тромбоцитопении [39, 128] (УУР С, УДД 5). Трансфузии тромбоцитного концентрата могут усилить проявления ТМА у детей с аГУС, поскольку провоцируют новые эпизоды микротромбообразования с дальнейшим потреблением тромбоцитов. Трансфузия тромбоцитного концентрата показана лишь при развитии кровотечения или при использовании инвазивных диагностических процедур / оперативных вмешательств (установление центрального или перitoneального катетера, абдоминальные хирургические вмешательства) с высоким риском кровоточивости.

Всем пациентам с ОПП на фоне аГУС необходимо решить вопрос о целесообразности проведения ЗПТ [95, 129] (УУР С; УДД 5). При определении показаний к ЗПТ следует учитывать общеклинические показатели и признаки развития органического ОПП, о чем свидетельствует отсутствие отклика на петлевые диуретики в условиях нормо- или гиперволемии. Повторная стимуляция диуреза противопоказана, поскольку ее продолжение только усугубляет почечное повреждение. Абсолютным показанием к началу ЗПТ при аГУС является ОПП в стадии недостаточности. Если при анурии не остается выбора при решении вопроса о необходимости ЗПТ, то при олигурии на первый план выходят общеклинические показания: гипергидратация с отеком легкого и/или дыхательной недостаточностью; метаболические расстройства: гиперкалиемия (выше 7 ммоль/л), ацидоз (BE (base excess) < -12 ммоль/л), азотемия (прирост креатинина более 50–70 мкмоль/л/24 ч); уремическая энцефалопатия; неконтролируемая АГ; потребность в обеспечении адекватного питания ребенка при длительной олигурии.

При развитии диализ-зависимого ОПП у пациентов с аГУС рекомендовано определить показания к выбору вида ЗПТ (ПД, ГД, ПВВГДФ) [95] (УУР С; УДД 5). При выборе модальности диализа учитываются тяжесть клинического состояния, степень метаболических нарушений, наличие противопоказаний к определенному методу диализа, а также возраст, рост, масса тела ребенка и доступность видов ЗПТ в конкретном лечебном учреждении. Показаниями к перitoneальному диализу являются

«изолированное ОПП», выраженные неврологические нарушения, наличие или высокий риск геморрагических осложнений, выраженная недостаточность кровообращения, невозможность выполнения сосудистого доступа. У маленьких детей поверхность брюшины относительно поверхности тела больше, чем у взрослых, что обеспечивает высокую эффективность процедуры и делает ПД первоочередным методом выбора ЗПТ у детей раннего возраста. В качестве стартового метода ЗПТ ПВВГДФ используется в случаях выраженной гипергидратации с отеком легких, отека мозга, гиперазотемии, декомпенсированного метаболического ацидоза, крайне тяжелого состояния больного, нестабильной гемодинамики, противопоказаний к проведению ПД. ГД методом выбора является при лечении больного с сохранной гемодинамикой, выраженной азотемией и гипергидратацией, противопоказаний к другим методам ЗПТ.

При наличии АГ у пациентов с аГУС рекомендовано применение антигипертензивных средств [130] (УУР С, УДД 4). АГ у детей — стойкое повышение артериального давления выше 95-го перцентиля для данного пола, возраста и роста. АГ может быть причиной синдрома задней обратимой энцефалопатии (PRES-синдром) [131]. Назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) противопоказано при рСКФ  $\leq 30$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

Необходимо рассмотреть проведение нефропротективной терапии с использованием иАПФ/БРА (блокаторов рецепторов ангиотензина II) после разрешения острого эпизода аГУС [132–134] (УУР С; УДД 5). Лечение иАПФ/БРА помогает снизить прогрессирование почечной недостаточности до терминальной стадии почечной недостаточности, одновременно контролируя уровень артериального давления.

Следует помнить о необходимости корректировать изменения дозы и кратности введения препаратов лекарственных средств, элиминируемых с мочой в анурической стадии ОПП при аГУС, а также коррекции дозы тех лекарств, которые способны проникать через мембрану диализатора при диализной терапии в связи с тем, что может изменяться фармакокинетика ряда лекарственных препаратов [135–138] (УУР С; УДД 5).

### Хирургическое лечение

Трансплантация почки рекомендована как вид ЗПТ у пациентов с ХБП 5 в исходе аГУС [46]. Трансплантация почки может выполняться пациентам с аГУС, достигшим ХБП 5, не имеющим клинических проявлений экстракраниальной ТМА, не ранее чем через 12 мес после начала диализа (ГД и др.) (УУР С; УДД 4). Риск возврата аГУС сразу после трансплантации чрезвычайно высок у пациентов с мутациями CFH ( $\approx 80\%$ ), CFI и C3 ( $> 50\%$ ).

Трансплантация проведена всего 3 пациентам с мутацией CFB, все потеряли почки в результате возвратного аГУС. Поскольку трансплантированная почка не содержит мутированного MCP-белка, вероятность возврата аГУС при этих мутациях очень мала. Потеря трансплантата при возврате аГУС происходит у большинства пациентов менее чем через 1 год. Лишь у единичных пациентов удалось предотвратить возвратный аГУС путем проведения сеансов ЗПТ до операции и в посттрансплантационном периоде.

Более оптимистичные перспективы связаны с использованием экулизумаба в до- и послеоперационном периоде трансплантации. Имеются сообщения о 13 пациентах с потерей предыдущего трансплантата, у которых введение экулизумаба за несколько часов до пересадки

и в течение 24 ч после нее с переходом далее на стандартный режим лечения способствовало предотвращению отторжения и возврата ТМА [46, 139–141].

При аГУС не рекомендовано проведение родственной трансплантации почки, однако в некоторых случаях она может выполняться, если у пациента при тщательном исследовании генов системы комплемента выявляются мутации, несомненно, имеющие патогенетическое значение в развитии аГУС, а у донора таких не обнаруживается [20, 37, 42] (УУР С; УДД 5). Необходимо максимально информировать донора и реципиента о развитии возможных осложнений трансплантации. В то же время, если мутаций, ответственных за развитие аГУС, не обнаружено ни у донора, ни у потенциального реципиента, от родственной трансплантации следует отказаться.

Необходимо избегать использования для трансплантации органов от доноров «с расширенными критериями» и отложить трансплантацию при высоком проценте предсуществующих анти-HLA-антител («панель-реактивных антител») у потенциального реципиента или АВO-несовместимости донора и реципиента при пересадке почки пациентам с аГУС в целях профилактики рецидива аГУС в пересаженной почке [142–144] (УУР С; УДД 5).

Перед включением в «Лист ожидания» трансплантации почки пациента с аГУС необходимо выполнить молекулярно-генетическое исследование методом NGS для определения генетического профиля пациента, а также определить в динамике титр анти-CFH-антител при антителном аГУС с целью оценки риска рецидива заболевания после трансплантации [22, 37] (УУР С; УДД 5). Низкий риск рецидива аГУС после трансплантации почки имеется в следующих случаях: у пациентов с изолированной мутацией MCP; у пациентов с аГУС, опосредованным анти-FH-антителами, при нулевых титрах данных антител в течение длительного времени и отсутствии дополнительных мутаций генов-регуляторов комплемента. Средний риск рецидива обусловлен изолированными мутациями CFH; мутациями с неизученными эффектами; персистирующими низкими титрами анти-FH-антител и отсутствием дополнительных мутаций генов-регуляторов комплемента. Пациенты, у которых не удалось идентифицировать мутации, также относятся к категории среднего риска рецидива. Высокий риск рецидива определяется у пациентов с наличием в анамнезе ранних рецидивов аГУС у самого пациента или его родственников; с мутациями CFH или при наличии гибридного гена CFH/CFHR1; с мутациями с усиливанием функции C3 и CFB. В целом риск определяется преимущественно типом мутаций, но частично зависит и от других перитрансплантационных факторов. Способствовать развитию рецидива могут тяжелое ишемико-реперфузионное повреждение трансплантата, высокие концентрации в крови реципиента ингибиторов кальциневрина (циклогексорина А и такролимуса), острое отторжение трансплантата, особенно гуморальное, вирусные инфекции (цитомегаловирусная инфекция и другие герпес-вирусные инфекции, грипп, ВК-инфекция, инфекция, вызванная парвовирусом В19, инфекционные гастроэнтериты и др.) [37].

Выполнение трансплантации почки рекомендовано проводить на фоне профилактического применения экулизумаба пациентам с установленным диагнозом аГУС, имеющим средний и высокий риск рецидива в посттрансплантационном периоде, с целью предотвращения рецидива заболевания [145, 146] (УУР А; УДД 2). В день трансплантации не менее чем за один час до реперфузии донорского органа должна быть выполнена инфузия экулизумаба. Доза препарата для детей на введение

зависит от массы тела. Второе введение препарата осуществляется через 24 ч после трансплантации почки. Последующие введения экулизумаба осуществляются 1 раз в неделю с переходом на режим 1 раз в 2 нед по индивидуальному протоколу.

Не рекомендовано отменять терапию экулизумабом у пациентов, развивших жизнеугрожающие проявления ТМА и перенесших трансплантацию, особенно при отторжении предыдущего трансплантата [37, 123, 125] (УУР В; УДД 3).

С целью своевременной диагностики отклонений и своевременной коррекции показателей после трансплантации почки необходимо проводить регулярный мониторинг уровня креатинина в крови, клинического анализа крови, уровня белка в моче, клинического анализа мочи или с помощью тест-полосок [113, 125] (УУР С; УДД 4). Также следует контролировать микроскопическое исследование осадка мочи.

При рецидиве аГУС после трансплантации почки с целью сохранения почечной функции необходимо возобновить терапию экулизумабом [113] (УУР С; УДД 5).

## ПРОФИЛАКТИКА

Рекомендована вакцинация пациентов с аГУС до 18 лет в соответствии с национальным календарем профилактических прививок [114] (УУР С; УДД 5). Пациентов, получающих экулизумаб, следует прививать с использованием инактивированных вакцин против полиомиелита, гриппа, гемофильной инфекции типа b, конъюгированных вакцин (пневмококковой, менингококковой) и вакцин, включающих бесклеточный коклюшный компонент (АаКДС). Наиболее предпочтительными являются комбинированные вакцины. Использование живых вакцин противопоказано. Вакцинация выполняется в плановом порядке и не служит основанием для отсрочки терапии экулизумабом. У отдельных пациентов с аГУС были отмечены рецидивы после вакцинаций. Тем не менее, польза последних существенно превалирует над риском.

По экстренным показаниям возможно применение иммунных сывороток и иммуноглобулинов (иммунные сыворотки, специфические иммуноглобулины, иммуноглобулин человека нормальный).

Пациенты, получающие экулизумаб, ежегодно иммунизируются против гриппа однократно с использованием инактивированных вакцин, не содержащих иммунoadьюванты [114] (УУР С; УДД 5). В первый год терапии экулизумабом рекомендуется двукратная схема вакцинации, с интервалом минимум 1 мес между прививками. Такая же схема применима у детей первого года жизни, ранее не иммунизированных от гриппа.

Также в практике обычно проводится эрадикация хронических очагов аденоидной, тонзиллярной и зубной инфекции, поскольку большинство эпизодов аГУС запускаются посредством инфекций, хотя доказательных исследований данного вмешательства не проводилось.

## МОНИТОРИНГ СОСТОЯНИЯ (ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ)

Атипичный ГУС с учетом тяжести заболевания и прогноза требует постоянного наблюдения врача-нефролога с привлечением специалистов различного профиля (педиатров, врачей общей практики (семейных врачей), инфекционистов, неврологов, гастроэнтерологов, генетиков, детских онкологов-гематологов, анестезиологов-реаниматологов, детских хирургов, детских кардиологов, патологоанатомов и др.). Пациенты, получающие регулярные инфузии экулизумаба раз в 2 нед, как пра-

вило, наблюдаются в том стационаре, где эти инфузии осуществляются. При стабильном состоянии пациента плановое введение экулизума возможно в условиях стационара / дневного стационара. При отсутствии терапии экулизумабом показано посещение специалиста 1 раз в 2–3 мес. При рецидиве признаков ТМА (анемия, тромбоцитопения, ухудшение почечных функций и появление экстраперенальной симптоматики) показана незамедлительная госпитализация.

## **ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ**

### **Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию пациентов со STEC-ГУС и аГУС:**

- проведение диагностики и лечения, требующие продолжительного (дневное или круглосуточное пребывание) медицинского наблюдения и мониторинга клинико-лабораторных показателей;
- необходимость проведения различных видов экспертиз или обследования в медицинской организации при невозможности проведения их в амбулаторных условиях (в том числе оформление заключения федерального консилиума / врачебной комиссии, проведение нефробиопсии при необходимости);
- инициация / плановое повторное проведение комплемент-блокирующей терапии при нежизнеугрожающих вариантах течения аГУС;
- необходимость уточнения причины неэффективности комплемент-блокирующей терапии при нежизнеугрожающем течении аГУС.

### **Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию пациентов со STEC-ГУС и аГУС:**

- развитие тяжелых органо- и жизнеугрожающих проявлений и осложнений заболевания, требующих неотложного лечения, в том числе интенсивной терапии (ЗПТ, ИВЛ, ПО и др.), а также круглосуточного медицинского наблюдения и проведения специальных видов обследования и лечения;
- необходимость экстренного начала комплемент-блокирующей терапии у пациентов с первым острым эпизодом / рецидивом аГУС.

### **Показания к выписке пациента из медицинской организации:**

- отсутствие угрозы для жизни пациента и угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения при завершении диагностических мероприятий;
- стабилизация состояния и основных клинико-лабораторных показателей патологического процесса, отсутствие необходимости в продолжительном медицинском наблюдении (дневное или круглосуточное пребывание);
- выполнен план обследования и лечения пациента, даны рекомендации по дальнейшему наблюдению и лечению;
- необходимость перевода пациента в другое медицинское учреждение или учреждение социального обеспечения;
- по письменному требованию законного представителя пациента, если выписка не угрожает жизни пациента и не опасна для окружающих. В этом случае выписка может быть осуществлена только с разрешения главного врача больницы или его заместителя по лечебной работе.

## **ОСЛОЖНЕНИЯ:**

- тяжелый геморрагический колит;
- токсический мегаколон;
- инвагинация кишечника;
- перфорация толстой кишки или выраженный некроз, вторичный стеноз толстой кишки;
- мезентериальный тромбоз;
- некротизирующий панкреатит;
- транзиторный или перманентный инсулинозависимый сахарный диабет;
- сердечная недостаточность в результате гиперволемии и гипертензии;
- ишемия миокарда с сердечной недостаточностью;
- аритмии;
- миокардит;
- тампонада сердца;
- инсульт;
- ХБП 3–5.

## **ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ**

В целом прогноз аГУС неблагоприятный. Смертность в острой стадии составляет 5–10%.

Приблизительно у 50% пациентов развивается ХБП 5 чаще в течение 1 года от начала манифестации. Экстраперенальные проявления, чаще поражение ЦНС (судороги, кома, ишемические очаги на МРТ) отмечаются не менее чем у 20% пациентов.

Рецидивы аГУС отмечаются при всех вариантах, чаще у пациентов с мутацией MCP. Провоцирующие инфекции при этой мутации сопровождаются острым гемолизом, тромбоцитопенией и ОПН в результате гемоглобинурии. В большинстве этих случаев функция почек полностью восстанавливается. Промежуток времени между рецидивами может колебаться от нескольких недель до многих лет.

Наиболее благоприятный прогноз отмечается при наличии MCP-мутации, наиболее неблагоприятный — при CFH- и сочетанных мутациях. Во французском исследовании смерть или ХБП 5 в течение менее чем 1 года от начала заболевания отмечены у 60% с мутацией CFH, у 37% — с мутацией CFI, у 33% — с мутацией C3, у 60% — с комбинированными мутациями, у 32% — в группе с неизвестной этиологией и 0% — с мутацией MCP [46]. У пациентов с анти-CFH-антителами в случае раннего лечения плазмообменами заболевание имеет благоприятное течение. У 36% детей и 64% взрослых в течение 3–5 лет от начала заболевания развивается ХБП 5 или наступает летальный исход.

Применение экулизума изменило прогноз общей и почечной выживаемости при аГУС, а также предотвратило снятие вопроса о проведении трансплантации во многих случаях. Прогноз почечной выживаемости определяется временем назначения экулизума, результатов молекулярно-генетического исследования. Раннее начало соответствующей терапии связано с лучшими результатами лечения и большим повышением рСКФ. Лечение экулизумабом одинаково эффективно при всех генетических вариантах и также у пациентов без выявленных вариантов [46, 71, 126, 147].

## **ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Не указан.

## **FINANCING SOURCE**

Not specified.

## **РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**DISCLOSURE OF INTERESTS**

Not declared.

**ORCID****Х.М. Эмирова**

<https://orcid.org/0000-0002-7523-5889>

**Т.Ю. Абасеева**

<https://orcid.org/0000-0002-7175-5633>

**А.А. Баранов**

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

**Н. Д. Вашакмадзе**

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

**Е.А. Вишнева**

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

**Г.А. Генералова**

<https://orcid.org/0000-0002-0184-4163>

**Е.Ю. Захарова**

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

**Т.А. Калюжная**

<https://orcid.org/0000-0003-1453-4671>

**С.И. Куцев**

<https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>

**Л.С. Намазова-Баранова**

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

**Т.П. Макарова**

<https://orcid.org/0000-0002-5722-8490>

**Т.В. Маргияна**

<https://orcid.org/0000-0002-2395-1322>

**А.Л. Музуров**

<https://orcid.org/0000-0003-4131-9440>

**Т.Е. Панкратенко**

<https://orcid.org/0000-0002-1791-7486>

**М.М. Шилова**

<https://orcid.org/0000-0002-6921-4483>

**М.В. Федосеенко**

<https://orcid.org/0000-0003-0797-5612>

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

1. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2017;390(10095):681–696. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30062-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30062-4)
2. Scheiring J, Andreoli SP, Zimmerhackl LB. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome (HUS). *Pediatr Nephrol*. 2008;23(10):1749–1760. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0935-6>
3. Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(2):300–317. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.00620117>
4. Shatzel JJ, Taylor JA. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *Med Clin North Am*. 2017;101(2):395–415. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.09.010>
5. Mele C, Remuzzi G, Noris M. Hemolytic uremic syndrome. *Semin Immunopathol*. 2014;36(4):399–420. doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-014-0416-x>
6. Williams DM, Sreedhar SS, Mickell JJ, Chan JC. Acute kidney failure: a pediatric experience over 20 years. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(9):893–900. doi: <https://doi.org/10.1001/archpedi.156.9.893>
7. Joseph A, Cointe A, Mariani Kurkdjian P, et al. Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: A Narrative Review. *Toxins (Basel)*. 2020;12(2):67. doi: <https://doi.org/10.3390/toxins12020067>
8. Луара Ш. Гемолитико-уремический синдром // Детская нефрология: практическое руководство / под ред. Э. Лойманна, А.Н. Цыгина и А.А. Саркисяна. — М.: Литтерра; 2010. — С. 184–193. [Luara Sh. Gemolitiko-uremicheskii sindrom In: Paediatric nephrology: a textbook for medical practitioners. Leumann E, Tsygin AN, Sarkissian AA, eds. Moscow: Litterra Publishers; 2010. pp. 184–193. (In Russ.)]
9. Karpmann D, Loos S, Tati R, Arvidsson I. Haemolytic uraemic syndrome. *J Intern Med*. 2017;281(2):123–148. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12546>
10. Blasco M, Guillén E, Quintana LF, et al. Thrombotic microangiopathies assessment: mind the complement. *Clin Kidney J*. 2020;14(4):1055–1066. doi: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa195>
11. Arnold DM, Patriquin CJ, Nazy I. Thrombotic microangiopathies: a general approach to diagnosis and management. *CMAJ*. 2017;189(4):E153–E159. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.160142>
12. Sheerin NS, Glover E. Haemolytic uremic syndrome: diagnosis and management. *F1000Res*. 2019;8(F1000 Faculty Rev):1690. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.19957.1>
13. Ariceta G. Hemolytic Uremic Syndrome. *Curr Treat Options Peds*. 2020;6(4):252–262. doi: <https://doi.org/10.1007/s40746-020-00216-1>
14. Goodship TH. Factor H genotype-phenotype correlations: Lessons from aHUS, MPGN II, and AMD. *Kidney Int*. 2006;70(1):12–13. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001612>
15. Jokiranta TS. HUS and atypical HUS. *Blood*. 2017;129(21):2847–2856. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-709865>
16. Sepúlveda RA, Tagle R, Jara A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Rev Med Chil*. 2018;146(6):770–779. doi: <https://doi.org/10.4067/s0034-9887201800600770>
17. Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR, et al. Atypical aHUS: State of the art. *Mol Immunol*. 2015;67(1):31–42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2015.03.246>
18. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(10):1844–1859. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.02210310>
19. Pineda GE, Rearte B, Todero MF, et al. Absence of interleukin-10 reduces progression of shiga toxin-induced hemolytic uremic syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2021;135(3):575–588. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20200468>
20. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*. 2013;33(1):27–45. doi: <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2012.Nov.11781>
21. Yan K, Desai K, Gullapalli L, et al. Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Literature Review. *Clin Epidemiol*. 2020;12:295–305. doi: <https://doi.org/10.2147/CLEPS245642>
22. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. HUS International. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(1):15–39. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3076-8>
23. Bayer G, von Tokarski F, Thoreau B, et al. Etiology and Outcomes of Thrombotic Microangiopathies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(4):557–566. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.11470918>
24. Bagga A, Khandelwal P, Mishra K, et al. Hemolytic uremic syndrome in a developing country: Consensus guidelines. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(8):1465–1482. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04233-7>
25. Aigner C, Schmidt A, Gagg G, Sunder-Plassmann G. An updated classification of thrombotic microangiopathies and treatment of complement gene variant-mediated thrombotic microangiopathy. *Clin Kidney J*. 2019;12(3):333–337. doi: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfz040>
26. Noris M, Remuzzi G. Cardiovascular complications in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(3):174–180. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.280>
27. Formeck C, Swiatecka-Urban A. Extra-renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(8):1337–1348. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4039-7>
28. Sampedro Lopez A, Dominguez Moro B, Baltar Martin JM, et al. Ocular involvement in atypical hemolytic uremic syndrome. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2017;92(12):594–597. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joftal.2017.02.007>
29. Ardissino G, Tel F, Testa S, et al. Skin involvement in atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(4):652–655. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.09.020>
30. Al-Ahmad M, Kharita L, Wannous H. Atypical hemolytic uremic syndrome with peripheral gangrene and homocysteinemia in a child. *Oxf Med Case Reports*. 2020;2020(7):omaa048. doi: <https://doi.org/10.1093/omcr/omaa048>
31. Scobell RR, Kaplan BS, Copelovitch L. New insights into the pathogenesis of Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic

- ic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(9):1585–1591. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04342-3>
32. Holle J, Habbig S, Gräppel A, et al. Complement activation in children with *Streptococcus pneumoniae* associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(5):1311–1315. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-021-04952-w>
33. Bitzan M, AlKandari O, Whittemore B, Yin XL. Complement depletion and Coombs positivity in pneumococcal hemolytic uremic syndrome (pnHUS). Case series and plea to revisit an old pathogenetic concept. *Int J Med Microbiol.* 2018;308(8):1096–1104. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2018.08.007>
34. Koenig JC, Rutsch F, Bockmeyer C, et al. Nephrotic syndrome and thrombotic microangiopathy caused by cobalamin C deficiency. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(7):1203–1206. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3110-x>
35. Grangé S, Bekri S, Artaud-Macari E, et al. Adult-onset renal thrombotic microangiopathy and pulmonary arterial hypertension in cobalamin C deficiency. *Lancet.* 2015;386(9997):1011–1012. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00076-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00076-8)
36. Резолюция экспертного совета по оптимизации подходов к терапии атипичного гемолитико-уремического синдрома по итогам заседания 18 апреля 2014 года, г. Москва // Нефрология и диализ. — 2014. — Т. 16. — № 2. — С. 304–306. [Rezolyutsiya ekspernogo soveta po optimizatsii podkhodov k terapii atipichnogo gemolitiko-uremicheskogo sindroma po itogam zasedaniya 18 aprelya 2014 goda, g. Moskva. *Nephrology and Dialysis.* 2014;16(2):304–306. (In Russ.)]
37. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017;91(3):539–551. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.005>
38. Kato H, Nangaku M, Hataya H, et al. Clinical guides for atypical hemolytic uremic syndrome in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 2016;20(4):536–543. doi: <https://doi.org/10.1007/s10157-016-1276-6>
39. Gillespie RS. Pediatric Hemolytic Uremic Syndrome Workup. In: Medscape. November 12, 2018. Available online: <https://emedicine.medscape.com/article/982025-workup>. Accessed on April 10, 2022.
40. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(4):1035–1050. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2004100861>
41. Walsh PR, Johnson S. Treatment and management of children with haemolytic uraemic syndrome. *Arch Dis Child.* 2018;103(3):285–291. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311377>
42. Lee H, Kang E, Kang HG, et al. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Korean J Intern Med.* 2020;35(1):25–40. doi: <https://doi.org/10.3904/kjim.2019.388>
43. Hervant AS, Godefroid M, Cauwelier B, et al. Evaluation of schistocyte analysis by a novel automated digital cell morphology application. *Int J Lab Hematol.* 2015;37(5):588–596. doi: <https://doi.org/10.1111/ijlh.12363>
44. Loirat C, Sonsino E, Varga Moreno A, et al. Hemolytic-uremic syndrome: an analysis of the natural history and prognostic features. *Acta Paediatr Scand.* 1984;73(4):505–514. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1984.tb09962.x>
45. Geerdink LM, Westra D, van Wijk JAE, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome in children: complement mutations and clinical characteristics. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(8):1283–1291. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2131-y>
46. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(4):554–562. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.04760512>
47. Mallett A, Hughes P, Szer J, et al. Atypical haemolytic uraemic syndrome treated with the complement inhibitor eculizumab: the experience of the Australian compassionate access cohort. *Intern Med J.* 2015;45(10):1054–1065. doi: <https://doi.org/10.1111/imj.12864>
48. Shimizu M, Inoue N, Kuroda M, et al. Serum ferritin as an indicator of the development of encephalopathy in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-induced hemolytic uremic syndrome. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21(6):1083–1087. doi: <https://doi.org/10.1007/s10157-017-1391-z>
49. Cheong HI, Jo SK, Yoon SS, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Korea. *J Korean Med Sci.* 2016;31(10):1516–1528. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.2016.31.10.1516>
50. Thurman JM. Complement Biomarkers of Hemolytic Uremic Syndrome—If Not One Thing, Maybe Another. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(10):1337–1339. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.08.024>
51. Westra D, Volokhina EB, van der Molen RG, et al. Serological and genetic complement alterations in infection-induced and complement-mediated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(2):297–309. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3496-0>
52. Loirat C, Noris M., Fremeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(11):1957–1972. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0872-4>
53. Laurence J. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): making the diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2012;10(10 Suppl 17):1–12.
54. Erickson YO, Samia NI, Bedell B, et al. Elevated procalcitonin and C-reactive protein as potential biomarkers of sepsis in a subpopulation of thrombotic microangiopathy patients. *J Clin Apher.* 2009;24(4):150–154. doi: <https://doi.org/10.1002/jca.20205>
55. Wada H, Matsumoto T, Suzuki K, et al. Differences and similarities between disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy. *Thromb J.* 2018;16:14. doi: <https://doi.org/10.1186/s12959-018-0168-2>
56. Palma LMP, Sridharan M, Sethi S. Complement in Secondary Thrombotic Microangiopathy. *Kidney Int Rep.* 2021;6(1):11–23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.10.009>
57. Zini G, De Cristofaro R. Diagnostic Testing for Differential Diagnosis in Thrombotic Microangiopathies. *Turk J Haematol.* 2019;36(4):222–229. doi: <https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0165>
58. Iba T, Levy JH, Wada H, et al. Differential diagnoses for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2019;17(2):415–419. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14354>
59. Harahsheh Y, Ho KM. Thromboelastometry and thromboelastography failed to detect hypercoagulability in thrombotic microangiopathy. *Anaesth Intensive Care.* 2016;44(4):520–521. doi: <https://doi.org/10.1177/0310057X1604400417>
60. Rigamonti D, Simonetti GD. Direct cardiac involvement in childhood hemolytic-uremic syndrome: case report and review of the literature. *Eur J Pediatr.* 2016;175(12):1927–1931. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-016-2790-y>
61. Thomas NJ, Messina JJ, DeBruin WJ, Carcillo JA. Cardiac failure in hemolytic uremic syndrome and rescue with extracorporeal life support. *Pediatr Cardiol.* 2005;26(1):104–106. doi: <https://doi.org/10.1007/s00246-004-0708-3>
62. Schaefer F, Ardissino G, Ariceta G, et al. Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome. *Kidney Int.* 2018;94(2):408–418. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.02.029>
63. Fitzpatrick MM, Shah V, Trompeter RS, et al. Long term renal outcome of childhood haemolytic uraemic syndrome. *BMJ.* 1991;303(6801):489–492. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.303.6801.489>
64. Karmali MA, Petric M, Bielaszewska M. Evaluation of a microplate latex agglutination method (Verotox-F assay) for detecting and characterizing verotoxins (Shiga toxins) in *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol.* 1999;37(2):396–399. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.37.2.396-399.1999>
65. Fox LC, Cohney SJ, Kausman JY, et al. Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand. *Intern Med J.* 2018;48(6):624–636. doi: <https://doi.org/10.1111/imj.13804>
66. Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:130. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0130-8>
67. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. — М.: Литтера; 2019. — С. 34–36. [Mikhailova SV, Zakharova EYu, Petrukhin AS. Neirometabolicheskie zabolevaniya u detei i podrostkov. Diagnostika i podkhody k lecheniyu. Moscow: Littera; 2019. pp. 34–36. (In Russ.)]
68. Sharma AP, Greenberg CR, Prasad AN, Prasad C. Hemolytic uremic syndrome (HUS) secondary to cobalamin C (cbIC) disorder. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(12):2097–103. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-007-0604-1>

69. Chen M, Zhuang J, Yang J, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome induced by CblC subtype of methylmalonic academia: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(43):e8284. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008284>
70. Laurence J, Haller H, Mannucci PM, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): essential aspects of an accurate diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2016;14 Suppl. 11(11):2–15.
71. Raina R, Grewal MK, Radhakrishnan Y, et al. Optimal management of atypical hemolytic uremic disease: challenges and solutions. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2019;12:183–204. doi: <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S215370>
72. Ardissino G, Tel F, Sgarbanti M, et al. Complement functional tests for monitoring eculizumab treatment in patients with atypical hemolytic uremic syndrome: an update. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(3):457–461. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3813-2>
73. Gillespie RS. Pediatric Hemolytic Uremic Syndrome. In: *Medscape*. November 12, 2018. Available online: <https://emedicine.medscape.com/article/982025-workup28>. Accessed on April 13, 2022.
74. Proesmans W, D'Hooge A, Van Dyck M, Van Geet C. Thrombophilia in childhood hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2002;17(8):699–700. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-002-0908-0>
75. Ueda Y, Miwa T, Gullipalli D, et al. Blocking Properdin Prevents Complement-Mediated Hemolytic Uremic Syndrome and Systemic Thrombophilia. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(7):1928–1937. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2017121244>
76. Pundziene B, Dobilienė D, Čerkauskienė R, et al. Long-term follow-up of children with typical hemolytic uremic syndrome. *Medicina (Kaunas)*. 2015;51(3):146–151. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medici.2015.06.004>
77. Togarsimalemath SK, Si-Mohammed A, Puraswani M, et al. Gastrointestinal pathogens in anti-FH antibody positive and negative Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatr Res*. 2018;84(1):118–124. doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0009-9>
78. Imataka G, Wake K, Suzuki M, et al. Acute encephalopathy associated with hemolytic uremic syndrome caused by Escherichia coli O157: H7 and rotavirus infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(10):1842–1844.
79. Birlutiu V, Birlutiu RM. Haemolytic-uremic syndrome due to infection with adenovirus: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(7):e9895. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009895>
80. Reising A, Hafer C, Hiss M, et al. Ultrasound findings in EHEC-associated hemolytic-uremic syndrome and their clinical relevance. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(4):561–570. doi: <https://doi.org/10.1007/s11255-015-1194-7>
81. Abrams CM, Hijano DR, Bagga B. Abdominal Pain in the Setting of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Caused by Streptococcus pneumoniae Pneumonia. *Glob Pediatr Health*. 2018;5:2333794X18762866. doi: <https://doi.org/10.1177/2333794X18762866>
82. Koehl B, Boyer O, Biebuyck-Gougé N, et al. Neurological involvement in a child with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(12):2539–2542. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1606-y>
83. Toldo I, Manara R, Cogo P, et al. Diffusion-weighted imaging findings in hemolytic uremic syndrome with central nervous system involvement. *J Child Neurol*. 2009;24(2):247–250. doi: <https://doi.org/10.1177/0883073808323022>
84. Eriksson KJ, Boyd SG, Tasker RC. Acute neurology and neurophysiology of haemolytic-uraemic syndrome. *Arch Dis Child*. 2001;84(5):434–435. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.84.5.434>
85. Rindy LJ, Chambers AR. *Bone Marrow Aspiration And Biopsy*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559232>. Accessed on April 13, 2022.
86. Bain BJ. Bone marrow aspiration. *J Clin Pathol*. 2001;54(9):657–663. doi: <https://doi.org/10.1136/jcp.54.9.657>
87. Thayu M, Chandler WL, Jelacic S, et al. Cardiac ischemia during hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(3):286–289. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-002-1039-3>
88. Шпикалова И.Ю., Панкратенко Т.Е., Эмирова Х.М. и др. Поражение ЦНС у больных с Шига-токсин ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом (STEC-ГУС): современные аспекты патогенеза, клиники и стратегии лечения (Обзор литературы) // *Нефрология и диализ*. — 2014. — Т. 16. — № 3. — С. 328–338. [Shpikalova IYu, Pankratenko TE, Emirova KhM, et al. Neurological involvement in patients with STEC-Associated Hemolytic Uremic Syndrome (STEC-HUS): modern aspects of pathogenesis, clinical features and treatment modalities (Review). *Nephrology and Dialysis*. 2014;16(3):328–338. (In Russ.)]
89. Balestracci A, Martin SM, Toledo I, et al. Dehydration at admission increased the need for dialysis in hemolytic uremic syndrome children. *Pediatr Nephrol*. 2012;27:1407–1410. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2158-0>
90. Scully M, Cataland S, Coppo P, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost*. 2017;15(2):312–322. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.13571>
91. Campbell CM, Kahwash R. Will complement inhibition be the new target in treating COVID-19 related systemic thrombosis. *Circulation*. 2020;141(22):1739–1741. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047419>
92. Ramlall V, Thangaraj P, Meydan C, et al. Immune complement and coagulation dysfunction in adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2020;26(10):1609–1615. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1021-2>
93. Wang X, Sahu KK, Cerny J. Coagulopathy, endothelial dysfunction, thrombotic microangiopathy and complement activation: potential role of complement system inhibition in COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(3):657–662. doi: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02297-z>
94. Gillespie RS. Pediatric Hemolytic Uremic Syndrome Treatment & Management. In: *Medscape*. November 12, 2018. Available online: <https://emedicine.medscape.com/article/982025-treatment>. Accessed on April 13, 2022.
95. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1–138.
96. Bruyand M, Mariani-Kurdjian P, Le Hello S, et al. Paediatric haemolytic uraemic syndrome related to Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, an overview of 10 years of surveillance in France, 2007 to 2016. *Euro Surveill*. 2019;24(8):1800068. doi: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.8.1800068>
97. Ito S, Hidaka Y, Inoue N, et al. Safety and effectiveness of eculizumab for pediatric patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan: interim analysis of post-marketing surveillance. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23(1):112–121. doi: <https://doi.org/10.1007/s10157-018-1610-2>
98. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor Eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2169–2181. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208981>
99. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al. Efficacy and safety of Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int*. 2015;87(5):1061–1073. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2014.42>
100. Krishnappa V, Gupta M, Elrifai M, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome: a meta-analysis of case reports confirms the prevalence of genetic mutations and the shift of treatment regimens. *Ther Apher Dial*. 2018;22(2):178–188. doi: <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12641>
101. Menne J, Greenbaum L, Licht C, et al. Long-term safety and effectiveness of eculizumab for patients with atypical haemolytic uraemic syndrome: outcomes from a prospective observational clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(Suppl\_3):iii572–iii573. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx170.MP3931>
102. Menne J, Delmas Y, Fakhouri F, et al. Eculizumab prevents thrombotic microangiopathy in patients with atypical hemolytic uremic syndrome in a long-term observational study. *Clin Kidney J*. 2018;12(2):196–205. doi: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfy035>
103. Puraswani M, Khandelwal P, Saini H, et al. Clinical and Immunological Profile of Anti-factor H Antibody Associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Nationwide Database. *Front Immunol*. 2019;10:1282. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01282>
104. Boyer O, Balzamo E, Charbit M, et al. Pulse cyclophosphamide therapy and clinical remission in atypical hemolytic uremic syndrome with anti-complement factor H autoantibodies. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(5):923–927. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.12.026>

105. Niaudet P, Gillion Boyer O. Complement-mediated hemolytic uremic syndrome in children. In: *UpToDate*. Marth 03, 2022. Available online: [https://www.uptodate.com/contents/complement-mediated-hemolytic-uremic-syndrome-in-children?search=Complement-mediated%20hemolytic%20uremic%20syndrome%20in%20children&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/complement-mediated-hemolytic-uremic-syndrome-in-children?search=Complement-mediated%20hemolytic%20uremic%20syndrome%20in%20children&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1). Accessed on April 13, 2022.
106. Durey MA, Sinha A, Togarsimalemath SK, Bagga A. Anti-complement-factor H-associated glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(9):563–578. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.99>
107. Sinha A, Gulati A, Saini S, et al. Indian HUS Registry. Prompt plasma exchanges and immunosuppressive treatment improves the outcomes of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Kidney Int*. 2014;85(5):1151–1160. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2013.373>
108. Fakhouri F, Loirat C. Anticomplement treatment in atypical and typical hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol*. 2018;55(3):150–158. doi: <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2018.04.009>
109. Kise T, Fukuyama S, Uehara M. Successful Treatment of Anti-Factor H Antibody-Associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Indian J Nephrol*. 2020;30(1):35–38. doi: [https://doi.org/10.4103/ijn.IJN\\_336\\_1](https://doi.org/10.4103/ijn.IJN_336_1)
110. Государственный реестр лекарственных средств. [State Register of Medicines. (In Russ).] Available online: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed on April 13, 2022.
111. Fakhouri F, Fila M, Hummel A, et al. Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. *Blood*. 2021;137(18):2438–2449. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2020009280>
112. Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clin Microbiol Infect*. 2018;24 Suppl 2:S21–S40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.02.002>
113. Wijnsma KL, Duineveld C, Wetzel JFM, van de Kar NCAJ. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(11):2261–2277. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4091-3>
114. Резолюция Междисциплинарного совета экспертов по профилактике тяжелых инфекций у пациентов с генетическими нарушениями регуляции системы комплемента, получающих терапию екулизумабом / Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2017. — Т. 16. — № 1. — С. 51–54. [Resolution of the interdisciplinary council experts for prevention of severe infections in patients with genetic disorders of regulation of the complement system, receiving therapy with eculizumab. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(1):51–54. (In Russ).]
115. Apicella M. Treatment and prevention of meningococcal infection. In: *UpToDate*. December 22, 2020. Available online: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-meningococcal-infection?sectionName=Patients%20receiving%20C5%20inhibitors&search=atypical%20HUS%20children&topicRef=6084&anchor=H2536994243&source=see\\_link#H2536994243](https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-meningococcal-infection?sectionName=Patients%20receiving%20C5%20inhibitors&search=atypical%20HUS%20children&topicRef=6084&anchor=H2536994243&source=see_link#H2536994243). Accessed on April 13, 2022.
116. Tanaka K, Fujita N, Hibino S. Prophylactic amoxicillin for the prevention of meningococcal infection in infants with atypical hemolytic uremic syndrome under treatment with eculizumab: a report of two cases. *CEN Case Rep*. 2020;9(3):247–251. doi: <https://doi.org/10.1007/s13730-020-00465-x>
117. McNamara LA, Topaz N, Wang X, et al. High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66(27):734–737. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6627e1>
118. Molloy L. Preventing meningococcal disease in patients receiving Soliris. In: *Healio*. May 16, 2018. Available online: <https://www.healio.com/news/infectious-disease/20180509/preventing-meningococcal-disease-in-patients-receiving-soliris>. Accessed on April 13, 2022.
119. Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, et al. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2013;62(RR-2):1–28.
120. American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections. In: Kimberlin DW, Jackson MA, Long SS, Brady MT. *Red Book. 2018–2021. Report of the Committee on Infectious Diseases*. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018. p. 550.
121. Krone M, Läm T-T, Vogel U, Claus H. Susceptibility of invasive *Neisseria meningitidis* strains isolated in Germany to azithromycin, an alternative agent for post-exposure prophylaxis. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(4):984–987. doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dkz535>
122. Козловская Н.Л., Прокопенко Е.И., Эмирова Х.М., Серикова С.Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уреического синдрома // *Нефрология и диализ*. — 2015. — Т. 17. — № 3. — С. 242–264. [Kozlovskaya NL, Prokopenko EI, Emirova KhM, Serikova SYu. Klinicheskie rekommendatsii po diagnostike i lecheniyu atipichnogo gemolitiko-uremicheskogo sindroma. *Nephrology and Dialysis*. 2015;17(3):242–264. (In Russ).]
123. Macia M; de Alvaro Moreno F, Dutt T, et al. Current evidence on the discontinuation of eculizumab in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin Kidney J*. 2017;10(3):310–319. doi: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfw115>
124. Go RS, Winters JL, Leug N, et al. Thrombotic microangiopathy care pathway: a consensus statement for the Mayo Clinic complement alternative pathway - thrombotic microangiopathy (CAP-TMA) disease-oriented group. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(9):1189–1211. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.05.015>
125. Menne J, Delmas Y, Fakhouri F, et al. Outcome in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with Eculizumab in a long-term observational study. *BMC Nephrology*. 2019;20(1):125–137. doi: <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1314-1>
126. Avila Bernabeu AI, Cavero Escribano T, Cao Vilarino M. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: New Challenges in the Complement Blockage Era. *Nephron*. 2020;144(11):537–549. doi: <https://doi.org/10.1159/000508920>
127. Chaturvedi S, Dhaliwal N, Hussain S, et al. Outcomes of a clinician-directed protocol for discontinuation of complement inhibition therapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood Adv*. 2021;5(5):1504–1512. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003175>
128. Raina R, Krishnappa V, Blaha T, et al. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Ther Apher Dial*. 2019;23(1):4–21. doi: <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12763>
129. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(4):687–696. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0964-1>
130. Filip C, Nicolescu A, Cinteza E, et al. Cardiovascular Complications of Hemolytic Uremic Syndrome in Children. *Maedica (Bucur)*. 2020;15(3):305–309. doi: <https://doi.org/10.26574/maedica.2020.15.3.305>
131. Gómez-Lado C, Martínón-Torres F, Alvarez-Moreno A, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: An infrequent complication in the course of haemolytic-uremic syndrome. *Rev Neurol*. 2007;44(8):475–478.
132. Dyck MV, Proesmans W. Renoprotection by ACE inhibitors after severe hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(6):688–690. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-004-1451-y>
133. Caletti MG, Balestracci A, Missoni M, Vezzani C. Additive antiproteinuric effect of enalapril and losartan in children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(5):745–750. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2374-7>
134. Noris M, Bresin E, Mele C, Remuzzi G. Genetic Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. 2007 Nov 16 [updated 2016 Jun 9]. In: *GeneReviews® [Internet]*. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021.
135. Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ Jr, et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease-a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2011;80(11):1122–1137. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2011.322>
136. Smyth B, Jones C, Saunders J. Prescribing for patients on dialysis. *Aust Prescr*. 2016;39(1):21–24. doi: <https://doi.org/10.18773/austprescr.2016.008>
137. Lea-Henry TN, Carland JE, Stocker SL, et al. Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease: Fundamental Principles. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(7):1085–1095. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.00340118>

138. Roberts DM, Sevastos J, Carland JE, et al. Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease: Application to Rational Design of Dosing Regimens. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(8):1254–1263. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.05150418>
139. Krid S, Roumenina LT, Beury D, et al. Renal transplantation under prophylactic eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome with CFH/CFHR1 hybrid protein. *Am J Transplant.* 2012;12(7):1938–1944. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04051.x>
140. Weitz M, Amon O, Bassler D, et al. Prophylactic eculizumab prior to kidney transplantation for atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(8):1325–1329. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1879-9>
141. Bresin E, Daina E, Noris M, et al. Outcome of renal transplantation in patients with non-Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: prognostic significance of genetic background. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(1):88–99. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.00050505>
142. Alasfar S, Alachkar N. Atypical hemolytic uremic syndrome post-kidney transplantation: two case reports and review of the literature. *Front Med (Lausanne).* 2014;1:52. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2014.00052>
143. Claes KJ, Massart A, Collard L, et al. Belgian consensus statement on the diagnosis and management of patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Acta Clin Belg.* 2018;73(1):80–89. doi: <https://doi.org/10.1080/17843286.2017.1345185>
144. Каабак М.М., Молчанова Е.А., Нестеренко И.В. и др. Резолюция Междисциплинарного совета экспертов. Трансплантация почки у пациентов с атипичным гемолитико-уре米ческим синдромом: клинические и организационно-методические аспекты ведения пациентов // *Нефрология.* — 2018. — № 3. — С. 8–14. — doi: <https://doi.org/10.18565/nephrology.2018.3.8-14> [Kaabak MM, Molchanova EA, Nesterenko IV, et al. Interdisciplinary expert council resolution. Kidney transplantation in patients with atypical hemolytic-uremic syndrome: clinical and organizational-methodical aspects of patient management. *Clinical Nephrology.* 2018;(3):8–14. (In Russ.) doi: [https://doi.org/10.18565/nephrology.2018.3.8-14\]](https://doi.org/10.18565/nephrology.2018.3.8-14)
145. Gonzalez Suarez ML, Thongprayoon C, Mao MA, et al. Outcomes of Kidney Transplant Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Treated with Eculizumab: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2019;8(7):919. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8070919>
146. Siedlecki AM, Isbel N, Vande Walle J, et al. Eculizumab use for kidney transplantation patients with a diagnosis of atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int Rep.* 2018;4(3):434–446. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.11.010>
147. Bonthuis M, Harambat J, Bérard E, et al. Recovery of Kidney Function in Children Treated with Maintenance Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(10):1510–1516. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.01500218>

**Статья поступила:** 16.02.2022, **принята к печати:** 14.03.2022  
**The article was submitted** 16.02.2022, **accepted for publication** 14.03.2022

**Таблица 3.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)  
**Table 3.** Grade scale for levels of evidence (LoE) for diagnostic methods (diagnostic intervention)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом, или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

**Таблица 4.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)  
**Table 4.** Grade scale for levels of evidence (LoE) for prevention, treatment, and rehabilitation methods (preventive, treatment, rehabilitation interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**Таблица 5.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)  
**Table 5.** Grade scale for grades of recommendation (GoR) for prevention, treatment, and rehabilitation methods (preventive, treatment, rehabilitation interventions)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными))

# Клинические рекомендации

<https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2417>

 Check for updates



**А.А. Баранов<sup>1, 2</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 3, 4</sup>, С.И. Куцев<sup>5</sup>, С.Н. Авдеев<sup>2, 6</sup>, Е.В. Полевиченко<sup>2</sup>, А.С. Белевский<sup>3</sup>, Е.И. Кондратьева<sup>5, 7</sup>, О.И. Симонова<sup>2, 8, 9</sup>, Н.Ю. Каширская<sup>5</sup>, В.Д. Шерман<sup>5</sup>, А.Ю. Воронкова<sup>5</sup>, Е.Л. Амелина<sup>5, 6</sup>, Т.Е. Гембицкая<sup>10</sup>, С.А. Красовский<sup>5, 6</sup>, А.Г. Черменский<sup>10</sup>, Т.А. Степаненко<sup>11</sup>, Л.Р. Селимзянова<sup>1, 2</sup>, Е.А. Вишнева<sup>1, 3</sup>, Ю.В. Горинова<sup>8</sup>, Е.А. Рославцева<sup>8</sup>, И.К. Ашерова<sup>12</sup>, Н.А. Ильенкова<sup>13</sup>, С.К. Зырянов<sup>14</sup>, Н.Д. Одинаева<sup>7</sup>, Т.Ю. Максимычева<sup>5</sup>, А.В. Орлов<sup>15, 16</sup>, С.Ю. Семыкин<sup>17</sup>, М.Ю. Чернуха<sup>18</sup>, И.А. Шагинян<sup>18</sup>, Л.Р. Аветисян<sup>18</sup>, Г.Л. Шумкова<sup>6</sup>, Н.А. Крылова<sup>6</sup>, И.А. Дронов<sup>2, 7</sup>, М.Н. Костылева<sup>3, 17</sup>, Л.А. Желенина<sup>19</sup>, Н.Н. Климко<sup>15</sup>, Ю.В. Борзова<sup>15</sup>, Н.В. Васильева<sup>15, 20</sup>, Т.С. Богомолова<sup>15</sup>, А.А. Сперанская<sup>10</sup>, И.А. Баранова<sup>3</sup>, Е.Г. Фурман<sup>21</sup>, В.В. Шадрина<sup>21</sup>, Н.Ф. Щапов<sup>22</sup>, Н.В. Петрова<sup>5</sup>, И.В. Пашков<sup>23</sup>, О.М. Цирульникова<sup>2</sup>, Д.П. Поляков<sup>3, 24</sup>, В.М. Свистушкин<sup>2</sup>, Э.В. Синьков<sup>2</sup>, В.Б. Черных<sup>5</sup>, С.А. Репина<sup>5</sup>, Д.А. Благовидов<sup>3, 25</sup>, М.П. Костинов<sup>25</sup>, О.В. Кондратенко<sup>26</sup>, А.В. Лямин<sup>26</sup>, С.В. Поликарпова<sup>27</sup>, А.В. Поляков<sup>5</sup>, Т.А. Адян<sup>3, 5</sup>, Д.В. Гольдштейн<sup>5</sup>, Т.Б. Бухарова<sup>5</sup>, А.С. Ефремова<sup>5</sup>, Е.С. Овсянкина<sup>28</sup>, Л.В. Панова<sup>28</sup>, И.В. Черкашина<sup>29</sup>**

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

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

<sup>5</sup> Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

<sup>6</sup> Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА, Москва, Российская Федерация

<sup>7</sup> Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, Москва, Российская Федерация

<sup>8</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>9</sup> Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ, Москва, Российская Федерация

<sup>10</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>11</sup> Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>12</sup> Центральная городская больница, Ярославль, Российская Федерация

<sup>13</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация

<sup>14</sup> Российской университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

<sup>15</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>16</sup> Детская городская больница Святой Ольги, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>17</sup> Российская детская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

<sup>18</sup> Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва, Российская Федерация

<sup>19</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>20</sup> НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>21</sup> Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера, Пермь, Российская Федерация

<sup>22</sup> Московский областной центр охраны материнства и детства, Люберцы, Российская Федерация

<sup>23</sup> Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова, Москва, Российская Федерация

<sup>24</sup> Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА, Москва, Российская Федерация

<sup>25</sup> НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Российская Федерация

<sup>26</sup> Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

<sup>27</sup> Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова, Москва, Российская Федерация

<sup>28</sup> Центральный НИИ туберкулеза, Москва, Российская Федерация

<sup>29</sup> Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Москва, Российская Федерация

# Современные подходы к ведению детей с муковисцидозом

**Автор, ответственный за переписку:**

Намазова-Баранова Лейла Сеймурновна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНИХ им. акад. Б.В. Петровского», президент Союза педиатров России

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

Проблема своевременной диагностики и правильного ведения пациентов с муковисцидозом актуальна не только в нашей стране, но и во всем мире. Экспертами Союза педиатров России с современных позиций рассмотрены проблемы этиологии, патогенеза, эпидемиологии, диагностики и лечения этого генетического заболевания. Особое внимание уделено методам скрининга для раннего выявления муковисцидоза. Обоснованы принципы комплексной терапии, в том числе рационального использования антибактериальных, муколитических препаратов и ферменто-заместительной терапии, во многом определяющие прогноз болезни.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, диагностика, лечение, кинезитерапия, ферментозаместительная терапия, дети

**Для цитирования:** Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Кузев С.И., Авдеев С.Н., Полевиченко Е.В., Белевский А.С., Кондратьева Е.И., Симонова О.И., Каширская Н.Ю., Шерман В.Д., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Гембицкая Т.Е., Красовский С.А., Черменский А.Г., Степаненко Т.А., Селимзянова Л.Р., Вишнева Е.А., Горинова Ю.В., Рославцева Е.А., Ашерова И.К., Ильинская Н.А., Зырянов С.К., Одинаева Н.Д., Максимычева Т.Ю., Орлов А.В., Семыкин С.Ю., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Аветисян Л.Р., Шумкова Г.Л., Крылова Н.А., Дронов И.А., Костылева М.Н., Желенина Л.А., Климко Н.Н., Борзова Ю.В., Васильева Н.В., Богомолова Т.С., Сперанская А.А., Баранова И.А., Фурман Е.Г., Шадрина В.В., Щапов Н.Ф., Петрова Н.В., Пашков И.В., Цирульникова О.М., Поляков Д.П., Свистушкин В.М., Синьков Э.В., Черных В.Б., Репина С.А., Благовидов Д.А., Костинов М.П., Кондратенко О.В., Лямин А.В., Поликарпова С.В., Поляков А.В., Адян Т.А., Гольдштейн Д.В., Бухарова Т.Б., Ефремова А.С., Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Черкашина И.В. Современные подходы к ведению детей с муковисцидозом. Педиатрическая фармакология. 2022;19(2):153–195. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2417>

Alexander A. Baranov<sup>1, 2</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 3, 4</sup>, Sergey I. Kutsev<sup>5</sup>, Sergey N. Avdeev<sup>2, 6</sup>, Elena V. Polevichenko<sup>2</sup>, Andrey S. Belevskiy<sup>3</sup>, Elena I. Kondratyeva<sup>5, 7</sup>, Olga I. Simonova<sup>2, 8, 9</sup>, Nataliya Yu. Kashirskaya<sup>5</sup>, Victoria D. Sherman<sup>5</sup>, Anna Yu. Voronkova<sup>5</sup>, Evgeniya L. Amelina<sup>5, 6</sup>, Tatyana E. Gembitskaya<sup>10</sup>, Stanislav A. Krasovskiy<sup>5, 6</sup>, Alexey G. Chermenskiy<sup>10</sup>, Tatyana A. Stepanenko<sup>11</sup>, Liliia R. Selimzyanova<sup>1, 2</sup>, Elena A. Vishneva<sup>1, 3</sup>, Yulia V. Gorinova<sup>8</sup>, Elena A. Roslavitseva<sup>8</sup>, Irina K. Asherova<sup>12</sup>, Natalya A. Ilyenkova<sup>13</sup>, Sergey K. Zyryanov<sup>14</sup>, Niso D. Odinayeva<sup>7</sup>, Tatyana Yu. Maksimycheva<sup>5</sup>, Alexander V. Orlov<sup>15, 16</sup>, Sergey Yu. Semykin<sup>17</sup>, Marina Yu. Chernukha<sup>18</sup>, Igor A. Shaginyan<sup>18</sup>, Lusine R. Avetisyan<sup>18</sup>, Galina L. Shumkova<sup>6</sup>, Natalya A. Krylova<sup>6</sup>, Ivan A. Dronov<sup>2, 7</sup>, Maria N. Kostyleva<sup>3, 17</sup>, Ludmila A. Zhelenina<sup>19</sup>, Nikolay N. Klimko<sup>15</sup>, Yuliya V. Borzova<sup>15</sup>, Natalya V. Vasilyeva<sup>15, 20</sup>, Tatyana S. Bogomolova<sup>15</sup>, Anna A. Speranskaya<sup>10</sup>, Irina A. Baranova<sup>3</sup>, Evgeny G. Furman<sup>21</sup>, Vera V. Shadrina<sup>21</sup>, Nikolay F. Shchapov<sup>22</sup>, Nika V. Petrova<sup>5</sup>, Ivan V. Pashkov<sup>23</sup>, Olga M. Tsirulnikova<sup>2</sup>, Dmitriy P. Polyakov<sup>3, 24</sup>, Valeriy M. Svistushkin<sup>2</sup>, Eduard V. Sin'kov<sup>2</sup>, Vyacheslav B. Chernykh<sup>5</sup>, Svetlana A. Repina<sup>5</sup>, Dmitriy A. Blagovidov<sup>3, 25</sup>, Mikhail P. Kostinov<sup>25</sup>, Olga V. Kondratenko<sup>26</sup>, Artem V. Lyamin<sup>26</sup>, Svetlana V. Polikarpova<sup>27</sup>, Alexander V. Polyakov<sup>5</sup>, Tagui A. Adyan<sup>3, 5</sup>, Dmitry V. Goldstein<sup>5</sup>, Tatiana B. Bukharova<sup>5</sup>, Anna S. Efremova<sup>5</sup>, Elena S. Ovsyankina<sup>28</sup>, Ludmila V. Panova<sup>28</sup>, Irina V. Cherkashina<sup>29</sup>

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

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

<sup>5</sup> Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

<sup>6</sup> Pulmonology Research Institute of Federal Medico-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>7</sup> Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of Moscow Region, Moscow, Russian Federation

<sup>8</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>9</sup> Morozov Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>10</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>11</sup> City Multidisciplinary Hospital № 2, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>12</sup> Central Clinical Hospital, Yaroslavl, Russian Federation

<sup>13</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation

<sup>14</sup> RUDN University, Moscow, Russian Federation

<sup>15</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>16</sup> St. Olga Children's City Hospital, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>17</sup> Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>18</sup> National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russian Federation

- <sup>19</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation  
<sup>20</sup> Kashkin Research Institute of Medical Mycology, Saint Petersburg, Russian Federation  
<sup>21</sup> Perm State Medical University named after academician E. A. Wagner, Perm, Russian Federation  
<sup>22</sup> Moscow Regional Center for Maternity and Childhood Protection, Luybertsy, Russian Federation  
<sup>23</sup> V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation  
<sup>24</sup> National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of Federal Medico-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation  
<sup>25</sup> I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation  
<sup>26</sup> Samara State Medical University, Samara, Russian Federation  
<sup>27</sup> City Clinical Hospital № 15 named after O.M. Filatov, Moscow, Russian Federation  
<sup>28</sup> Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russian Federation  
<sup>29</sup> Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases of Federal Medico-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

## Modern Approaches in Management of Children with Cystic Fibrosis

The problem of timely diagnosis and proper management of patients with cystic fibrosis is crucial not only in our country, but throughout the world. Experts of the Union of Pediatricians of Russia have considered various issues of etiology, pathogenesis, epidemiology, diagnosis, and treatment of this genetic disease in a modern light. Particular attention was paid to screening methods for early diagnosis of cystic fibrosis. The principles of complex therapy were justified, including rational use of antibacterial and mucolytic drugs and enzyme replacement therapy that significantly determine the disease prognosis.

**Keywords:** cystic fibrosis, diagnosis, treatment, kinesitherapy, enzyme replacement therapy, children

**For citation:** Baranov Alexander A., Namazova-Baranova Leyla S., Kutsev Sergey I., Avdeev Sergey N., Polevichenko Elena V., Belevskiy Andrey S., Kondratyeva Elena I., Simonova Olga I., Kashirskaya Nataliya Yu., Sherman Victoria D., Voronkova Anna Yu., Amelina Evgeniya L., Gembitskaya Tatyana E., Krasovskiy Stanislav A., Chermenskiy Alexey G., Stepanenko Tatyana A., Selimyanova Liliia R., Vishneva Elena A., Gorinova Yulia V., Roslavlseva Elena A., Asherova Irina K., Ilyenkova Natalya A., Zyryanov Sergey K., Odinayeva Niso D., Maksimycheva Tatyana Yu., Orlov Alexander V., Semykin Sergey Yu., Chernukha Marina Yu., Shaginyan Igor A., Avetisyan Lusine R., Shumkova Galina L., Krylova Natalya A., Dronov Ivan A., Kostyleva Maria N., Zhelenina Ludmila A., Klimko Nikolay N., Borzova Yuliya V., Vasilyeva Natalya V., Bogomolova Tatyana S., Speranskaya Anna A., Baranova Irina A., Furman Evgeny G., Shadrina Vera V., Shchapov Nikolay F., Petrova Nika V., Pashkov Ivan V., Tsirulnikova Olga M., Polyakov Dmitriy P., Svistushkin Valeriy M., Sin'kov Eduard V., Chernykh Vyacheslav B., Repina Svetlana A., Blagovidov Dmitry A., Kostinov Mikhail P., Kondratenko Olga V., Lyamin Artem V., Polikarpova Svetlana V., Polyakov Alexander V., Adyan Tagui A., Goldshtain Dmitry V., Bukharova Tatiana B., Efremova Anna S., Ovsyankina Elena S., Panova Ludmila V., Cherkashina Irina V. Modern Approaches in Management of Children with Cystic Fibrosis. *Pediatriccheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(2):153–195. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2417>

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кистозный фиброз (муковисцидоз, МВ) — аутосомно-рецессивное моногенное наследственное заболевание, характеризующееся поражением всех экзокринных желез, а также жизненно важных органов и систем [1, 2].

### ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Ген CFTR (MBTP — трансмембранный регулятор проводимости муковисцидоза) был идентифицирован в 1989 г. Ген расположен в середине длинного плеча 7-й аутосомы, содержит 27 экзонов и охватывает 250 000 пар нуклеотидов. Он контролирует структуру и функцию одноименного белка. Последние исследования показали, что MBTP является собственно хлоридным каналом.

Белок MBTP локализуется в апикальной части мембраны эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки желез внешней секреции (потовых, слюнных, желез в бронхах, поджелудочной железе, кишечнике, урогенитальном тракте), он регулирует транспорт электролитов (главным образом хлора) между этими клетками и межклеточной жидкостью. В базе HGMD (The Human Gene Mutation Database; <https://my.qiagendigitalinsights.com/bbp/view/hgmd/pro/all.php>) описано около 2000 мутаций гена CFTR, ответственных за развитие симптомов МВ. По состоянию на 31 июля 2020 г. на вебсайте международного проекта CFTR2 (<https://CFTR2.org>) представлено 360 патогенных вариантов нуклеотидной последовательности гена CFTR. Они препятствуют синтезу белка MBTP, его транспорту к апикальной мемbrane клетки или нарушают его функцию в качестве канала анионов хлора. В зависимости от влияния на функцию белка MBTP все

варианты нуклеотидной последовательности гена CFTR подразделяют на 7 основных классов [3, 4].

Известно, что один и тот же вариант может вызвать несколько видов нарушения структуры или функции белка, и не для всех вариантов нуклеотидной последовательности гена CFTR определен класс.

Согласно данным национального регистра, наиболее часто встречаются следующие мутации: F508del (53,14%), CFTRdel2,3 (6,18%), E92K (3,11%), 3849+10kbC>T (2,29%), 2143delT (2,05%), 2184insA (1,88%), 1677delTA (1,76%), N1303K (1,69%), W1282X (1,63%), L138ins (1,46%), G542X (1,43%) [5]. Мутации гена CFTR нарушают не только транспорт, но и секрецию ионов хлора. При затруднении их прохождения через клеточную мембрану увеличивается реабсорбция натрия железнистыми клетками, нарушается электрический потенциал просвета, что вызывает изменение электролитного состава и дегидратацию секрета желез внешней секреции. В результате выделяемый секрет становится чрезмерно густым и вязким. При этом страдают легкие, желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочная железа, мочеполовая система [1, 6].

Прогрессирование легочной и сердечной недостаточности является наиболее частой причиной смерти пациентов (95%).

Спектр микроорганизмов, связанных с инфекциями дыхательных путей у пациентов с МВ, продолжает расширяться, и исследования микробиома легких у данной категории больных демонстрируют сложный синергизм между культивируемыми и некультивируемыми микроорганизмами. Микробиологическая диагностика у пациентов с МВ имеет ряд особенностей, которые необходимо

учитывать при организации работы с данной категорией больных.

Чаще всего в отделяемом нижних дыхательных путей у пациентов с МВ выявляются *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia complex*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter* spp. Более типичные респираторные патогены, такие как *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, также могут играть важную роль в развитии бронхолегочного процесса. У пациентов с МВ может встречаться хроническая колонизация микроорганизмами семейства *Enterobacteriales*.

Имеются наблюдения выделения из нижних дыхательных путей пациентов с МВ неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОБ) — *Burkholderia gladioli*, *Inquilinus* spp., *Ralstonia* spp., *Cupriavidus* spp., *Pandoraea* spp. Данные виды являются близкородственными, имеют генетическое сходство с бактериями рода *Burkholderia*. Они редко выделяются у пациентов с МВ, однако описаны случаи выделения их при хронической инфекции. Нет достаточного количества исследований, указывающих на возможность передачи штаммов от пациента пациенту.

Другие микроорганизмы, имеющие этиологическое значение при МВ: нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) — *Mycobacterium abscessus* complex (MABSC), *Mycobacterium avium* complex (MAC) и другие микобактерии, грибы — *Aspergillus* spp., *Scedosporium* spp., *Trichosporon* spp., вирусы — *Respiratory syncytial virus*, *Influenza virus*, *Adenovirus*, *Rhinovirus*, *Coronavirus*, *Parainfluenza virus*, *Human metapneumovirus*. Возрастает выявляемость НТМБ у пациентов старшего возраста. MABSC и MAC являются наиболее часто встречающимися [2].

Особенностями хронической инфекции легких у больных муковисцидозом является то, что данная инфекция в 2/3 случаев вызывается не монокультурой, а ассоциацией микроорганизмов. За рубежом эти показатели в два раза ниже — в 35% исследуемых образцов бронхальвеолярного лаважа (БАЛ) выявляют рост двух микроорганизмов и в 10% случаев ассоциации представлены тремя и более видами микроорганизмов. Наиболее часто встречающейся ассоциацией является сочетание *P. aeruginosa* и *S. aureus* [7, 8]. В составе микробных ассоциаций выделяли одновременно мукоидный и немукоидный фенотипы *P. aeruginosa*. Кроме *P. aeruginosa* часто выделяли других представителей НГОБ — *Burkholderia cepacia complex*, *Achromobacter* spp., *S. maltophilia*, *A. baumannii* и др. [9].

При анализе данных микробиологических исследований установлено, что микроорганизмы были выделены у 61,9% детей в возрасте до 1 года, у 92,9% — в возрасте 1–4 лет, у 93,8% — в возрасте 5–7 лет и в возрасте 8–14 и 15–18 — у 100% детей. Это свидетельствует о том, что колонизация легких больных муковисцидозом микроорганизмами начинается фактически с первых дней после рождения и достигает максимума уже к 5 годам жизни. В возрасте до 1 года более чем у 1/3 пациентов с муковисцидозом нижние дыхательные пути еще не обсеменены микроорганизмами, в возрасте 1–4 лет нижние дыхательные пути обсеменены почти у всех больных (92,9%), а к 8–18 годам — у 100%. Хроническую стафилококковую, синегнойную или смешанную инфекцию диагностируют у 25% детей уже в возрасте 1–4 лет, в возрасте 5–7 лет — у 50%, в возрасте 8–14 лет — у 65% и к 18 годам — у 80% больных муковисцидозом [7].

При оценке микробиологического профиля респираторного тракта выявлен рост частоты высеива грамотрицательной флоры с увеличением возраста больных.

Наибольшая частота инфицирования *S. aureus* отмечена в возрастной группе 12–16 лет, где она составила 64,5%, *P. aeruginosa* — в группе 24–28 лет с частотой 55,0%, в этой же возрастной группе максимальное инфицирование *Burkholderia cepacia complex*, которое составило 22,6%, *S. maltophilia* в 16–20 лет — 5,6%. *Achromobacter* spp. достигает своего пика у пациентов старше 36 лет, где ее частота составила 14,3%. Метициллин-резистентный стафилококк (MRSA) имеет два пика максимальной частоты: в 20–24 года и 32–36 лет — 11,4 и 10,5% соответственно.

Частота хронического инфицирования дыхательных путей *S. aureus* составляет 56,0%, *P. aeruginosa* — 32,1%, *Bcc* — 6,6%, MRSA — 6,4%, *Achromobacter* spp. — 3,9%, *S. maltophilia* — 3,4%. В 7,5% случаев дыхательные пути больных хронически инфицированы другой грамотрицательной флорой, среди которой наиболее часто встречающиеся представители семейства *Enterobacteriales* (*Klebsiella* spp.: *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Raoultella* (*Klebsiella*) *ornithinolytica*; *Escherichia coli*, *Serratia* spp., *Proteus* spp. и др.), а также представители НГОБ (*Pseudomonas* spp.: *P. stutzeri*, *P. oryzihabitans*, *P. monteilii*, *P. putida*, *P. koreensis*, *P. fluorescens*, *P. fragi*, *P. luteola*; *Acinetobacter* spp.: *A. baumannii*, *A. lwoffii*, *A. haemolyticus*, *A. calcoaceticus*, *A. junii*, *A. pittii*, *A. anitratus*). У ряда пациентов встречается микст-инфицирование респираторного тракта различной непсевдомонадной грамотрицательной флорой. Доля пациентов, инфицированных НТМБ, составляет 0,9%.

Другой особенностью микрофлоры при хронической инфекции легких у больных муковисцидозом является различная резистентность к антибиотикам представителей одного и того же вида персистирующего в них возбудителя. Это обусловлено как фенотипической гетерогенностью, которая является результатом адаптации микроорганизма при персистенции под воздействием антибиотикотерапии и/или иммунной системы, так и вариативностью, связанной с генетическими изменениями, происходящими в бактериях при персистенции, — приобретением или потерей мобильных генетических элементов, имеющих в своем составе гены резистентности к антибиотикам. Данная особенность имеет как клиническое, так и эпидемиологическое значение и должна рассматриваться как фактор, ограничивающий эффективность антибиотикотерапии, способствующий выживанию бактерий и формированию хронической инфекции. Этот факт является важным для клиницистов, еще раз подтверждает необходимость исследования антибиотикочувствительности выделенных изолятов при назначении антибиотикотерапии и указывает на необходимость применения комбинированной антибиотикотерапии при лечении хронической инфекции у больных МВ [10, 11].

Развитию аспергиллеза легких у пациентов с МВ способствуют нарушение мукоцилиарного клиренса и иммунного ответа, а также продолжительная антибактериальная и глюокортикоидная терапия.

Колонизация дыхательных путей у пациентов с МВ *Aspergillus* spp. — выявление грибов рода *Aspergillus* в > 50% образцов мокроты или в течение ≥ 6 мес в год, отсутствие инструментальных признаков ухудшения легочной функции, а также отсутствие клинических признаков обострения МВ [12, 13].

В настоящее время нет убедительных данных о негативном влиянии колонизации *Aspergillus* spp. дыхатель-

ных путей на функцию дыхания пациентов с МВ [12–14]. Колонизация дыхательных путей пациентов с МВ грибами *Aspergillus* spp. не является показанием для назначения противогрибковых лекарственных средств (ЛС).

Наиболее распространенным осложнением, обусловленным *Aspergillus* spp., у пациентов с МВ является аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА). АБЛА характеризуется развитием реакции гиперчувствительности I типа при колонизации дыхательных путей *Aspergillus* spp., которая без лечения приводит к развитию фиброза легких и необратимой дыхательной недостаточности. У пациентов с МВ инвазивный аспергиллез встречается редко, чаще как осложнение после трансплантации легких (ТЛ) на фоне иммуносупрессивной терапии.

Инвазивного поражения тканей легких при АБЛА обычно не происходит, хотя сочетание с хроническим аспергиллезом легких (ХАЛ) выявляют у 10% пациентов. Основные возбудители АБЛА — *A. fumigatus* и *A. niger* [15, 16].

ХАЛ представляет собой медленно прогрессирующий деструктивный процесс в легких, обусловленный грибами *Aspergillus* spp., в ранее существовавших бронхоэктазах, полостях и пр. Описана генетическая предрасположенность к этому заболеванию, связанная с дефицитом или дисфункцией Th<sub>17</sub>-лимфоцитов [17, 18].

Многие пациенты с МВ до развития ХАЛ получали ингаляционные или низкие дозы кортикоステроидов для системного применения. Кроме того, развитию ХАЛ способствует повышенное содержание конидий *Aspergillus* spp. в окружающей среде, в том числе в жилых и производственных помещениях. Основные возбудители ХАЛ — *A. fumigatus*, *A. flavus* и *A. niger*. Без лечения ХАЛ приводит к ухудшению качества жизни пациентов с МВ и увеличению летальности.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота МВ колеблется среди представителей европеоидов от 1 : 600 до 1 : 17 000 новорожденных. В Российской Федерации частота МВ составляет, по данным ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», 1 : 9000 новорожденных [1, 5].

## КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация, принятая ВОЗ, Международной ассоциацией муковисцидоза, Европейской ассоциацией муковисцидоза [1–5, 7–9]:

- классический муковисцидоз с панкреатической недостаточностью (смешанная или легочно-кишечная форма заболевания), E84.8;
- классический муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы (преимущественно легочная форма заболевания), E84.0;
- неопределенный диагноз при положительном неональном скрининге на муковисцидоз E84.9;
- заболевания, ассоциированные с геном *CFTR* (МВТР):
  - изолированная обструктивная азооспермия;
  - хронический панкреатит;
  - диссеминированные бронхоэктазы.

В клинической практике используется классификация, представленная в табл. 1 [2].

В будущем, по мере углубления знаний, эта классификация также потребует пересмотра.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Муковисцидоз может быть заподозрен по следующим признакам.

Наличие внутриутробно по данным УЗИ гиперэхогенного кишечника, при рождении — мекониевый илеус.

В периоде новорожденности — затяжная неонатальная желтуха, витамин-К-зависимые геморрагические состояния, мекониевый илеус.

- Мекониевый илеус — это синдром, характеризующийся проявлением низкой обтурационной кишечной непроходимости без перерыва просвета кишечной трубы. Данное заболевание при муковисцидозе обусловлено механическими причинами — облитерацией просвета плотной мекониальной пробкой.

В мировой общепринятой практике считается, что в 90–95% случаев этиологией мекониевого илеуса является муковисцидоз [19]. Мекониевый илеус диагностируется у 15–20% новорожденных с муковисцидозом. В европейских странах пациенты с мекониевым илеусом подлежат обязательному обследованию на муковисцидоз [1, 20]. По данным регистра пациентов с муковисцидозом Российской Федерации, доля больных муковисцидозом, перенесших мекониевый илеус при рождении, в группе детей первого года жизни составила 22,1%, что отражает его реальную распространенность [21].

- Задержка прибавки массы тела, частый, обильный, с примесью жира и зловонным запахом стул, повышенный аппетит, в возрасте после года эпизоды выпадения прямой кишки, эпизоды задержки стула с клиническими проявлениями частичной или полной кишечной непроходимости (синдром дистальной интестинальной обструкции — СДИО).

• С раннего возраста возможны навязчивый коклюшеподобный кашель, часто рецидивирующие респираторные инфекции с явлениями бронхитов, пневмоний, могут отмечаться свистящее дыхание и/или «оральная крепитация», одышка, кашель с выделением гнойной мокроты, в том числе вне периодов обострения, влажные разнокалиберные хрюпы разной степени локализации в зависимости от распространенности процесса.

- В раннем возрасте отмечаются эпизоды проявлений синдрома потери солей (гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия) — потеря массы тела, срыгивания, рвота, вялость, отказ от еды. Вследствие потери электролитов с потовой жидкостью, особенно в условиях усиленного потоотделения (лихорадка, жаркая погода, пребывание в сауне, физические нагрузки), через желудочно-кишечный тракт, недостаточного поступления солей с пищей и водой (особенно у детей первого года жизни при отсутствии дотации соли) может развиваться псевдо-Барттер-синдром (ПБС).

Синдром манифестирует преимущественно на первом году жизни у пациентов с муковисцидозом и является жизнеугрожающим состоянием, поэтому рассматривается с точки зрения тяжелого и опасного осложнения МВ, требующего в определенных случаях экстренного вмешательства. ПБС может быть первым симптомом МВ. Клинические проявления: от задержки физического развития до острого состояния, протекающего с отказом от еды и питья, вялостью, срыгиваниями и рвотой, признаками дегидратации. Часто ошибочно принимается за острую кишечную инфекцию, патологию почек, адреногенитальный синдром [2]. Также присутствуют такие симптомы, как «соленый» привкус кожных покровов, деформации грудной клетки, формирование признаков хронической гипоксии в виде деформации концевых фаланг и ногтей по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол», признаки хронического гайморита, полипозного синусита.

**Таблица 1.** Клиническая классификация муковисцидоза (предложена на основе Рабочей классификации муковисцидоза (Рачинский С.В., Капранов Н.И., 2000), рекомендаций ВОЗ

**Table 1.** Clinical classification of cystic fibrosis (based on the Working Classification of Cystic Fibrosis (Rachinsky S.V., Kapranov N.I., 2000), WHO and European Cystic Fibrosis Association guidelines; published

Форма	Характеристика бронхолегочных изменений			Проявления	Осложнения
	Клиническая	Фаза и активность процесса	Степень дыхательной недостаточности**		
<b>Классический муковисцидоз* Смешанная или легочно-кишечная форма заболевания (муковисцидоз с панкреатической недостаточностью — Е84.8)</b>	Хронический обструктивный бронхит Бронхэкстазы (локализованные и диссеминированные) суханением локализации Пневмофиброз	Вне обострения Обострение Тип обострения: обострение хронического бронхита; пневмония (указанием локализации); смешанный тип	I II III	Хронический (гнойный, полипозно-гнойный) риносинусит Псевдо-Барттер-синдром Азооспермия Рецидивирующий панкреатит	Абсцессы, ателектазы, пневмо-/тиопневмоторакс, кровохарканье, кровотечение (легочное, желудочное), аллергический бронхолегочный аспертиллез, легочная гипертензия, полипоз носа Мекониевы илеус, эквиваленты мекониевого илеуса, выпадение прямой кишки Цирроз печени (без и с портальной гипертензией) Желчнокаменная болезнь Отставание в физическом развитии Белково-энергетическая недостаточность Нарушение толерантности к углеводам Муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет Снижение минеральной плотности костной ткани Вторичный остеопороз Амилоидоз почек Скалоаденит Витамин К-дефицитные состояния (геморрагическая болезнь)
<b>Легочная форма заболевания (муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы — Е84.0)</b>				Генотип (мутации гена CFTR (МВТР))	Указать согласно базе данных CFTP2.org и Консенсуу по клиническим эффектам генетических вариантов (база данных SeqDB <a href="http://seqdb.med-gen.ru">http://seqdb.med-gen.ru</a> )
				Микробиологический статус (указывается дата первичного высеива (выявления) микробного патогена/патогенов и, если есть, последнего	Стафилококковая инфекция. Синегнойная инфекция. Инфекция, вызванная <i>B. cereus</i> complex Другие инфекции Микробные ассоциации

**Примечание.** <\*> — форма из классификации МВ Рачинского С.В., Кагранова Н.И. (2000); <\*\*> — степень дыхательной недостаточности устанавливается согласно «Классификации дыхательной недостаточности» (Национальное руководство по болезням органов дыхания, 2010). Степень тяжести заболевания рекомендуется не указывать исходя из первично-хронического течения, политропного поражения и прогредиентного течения; <\*\*\*> — положительный неонатальный скрининг или неонатальная гипертрипсингемия не являются диагнозом и в классификацию не включены, пациентам с неонатальной гипертрипсингемией рекомендуется в 1 год провести повторную пробу. Используется новый диагноз — «неопределенный диагноз при положительном состоянии устанавливаются согласно Приложению к приказу Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы» (СО1 Января 2019 г.).

*Note.* <\*> — the form from the classification of cystic fibrosis by Rachinsky S.V., Kapranova N.I. (2000); <\*\*> — the degree of respiratory failure is established according to the "Respiratory Failure Classification" (National Guidelines for Respiratory Diseases, 2010). It is recommended not to indicate the disease severity based on the primary chronic course, multisystemic lesion and progressive course; <\*\*\*> — positive neonatal screening or neonatal hypertrypsinogenemia is not a diagnosis and is not included in the classification, patients with neonatal hypertrypsinogenemia are recommended to repeat sweat test at the age of 1 year. The new diagnosis is used — "uncertain diagnosis with positive neonatal screening for cystic fibrosis"; <\*\*\*\*> — It is recommended to use the ICD code from the corresponding sections. The disease severity is established according to the Appendix to the Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation "On Classifications and Criteria Used in the Implementation of Medical and Social Expertise of Citizens by Federal State Institutions of Medical and Social Expertise" (from 01.01.2019).

- Муковисцидоз-ассоциированные заболевания печени (*cystic fibrosis-associated liver disease — CFLD*) включают в себя такое многообразие нозологий, как билиарный цирроз печени с и без синдрома внутрипеченочной портальной гипертензии, персистирующее повышение уровня печеночных ферментов, фиброз, стеатоз, желчнокаменная болезнь и изолированно лишь ультразвуковые изменения паренхимы печени [22, 23].

Встречаемость муковисцидоз-ассоциированной гепатобилиарной патологии во всем мире составляет примерно 37,9%, причем 2,5% летальных исходов отмечается именно по причине декомпенсации заболеваний печени [24]. По Европейскому регистру пациентов с муковисцидозом за 2017 г., процент пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией в Великобритании составляет 1,51% (149 пациентов от 8344), в России же — 4,42% (136 пациентов от 2291) [5]. Цирроз печени с портальной гипертензией в Российской Федерации в 2017 г. зафиксирован у 4,5% пациентов, без портальной гипертензии — у 2,3%, цирроз печени (гипертензия неизвестна) — у 0,7% больных и поражение печени без цирроза — у 15,9%.

У 1,5% пациентов поражение печени является первым клиническим симптомом МВ; именно поэтому диагностический алгоритм при циррозе печени неясной этиологии рекомендуется включать потовый тест для его исключения [22, 23].

Поражение печени, как и многие другие фенотипические проявления МВ, зависит не только и не столько от генетического дефекта и типа мутации *CFTR*, но и от действия генов-модификаторов, находящихся вне локуса *CFTR*, например аллеля Z гена *SERPINA1* ( $\alpha$ 1-antitrypsin или  $\alpha$ 1-antiprotease) [2, 5] и аллеля A VNTR в гене *eNOS4* [25], и от факторов окружающей среды, включая ятрогенные.

Клинически при формировании цироза печени диагностируются увеличение живота за счет гепатосplenомегалии, расширение поверхностных вен на передней брюшной стенке.

Как правило, у пациентов с сохрannой функцией поджелудочной железы могут развиться рецидивирующие панкреатиты.

- С возрастом у пациентов с МВ нередко развивается эндокринная недостаточность поджелудочной железы — муковисцидоз-зависимый сахарный диабет (МЗСД), который, как правило, протекает бессимптомно и может долгое время оставаться недиагностированным. При этом известно, что уже за 2–4 года до манифестации диабета ухудшаются показатели нутритивного статуса и дыхательной функции. Комбинация МВ и диабета оказывает негативное влияние на продолжительность жизни. Так, средняя продолжительность жизни пациентов с МЗСД ниже по сравнению с пациентами без диабета, медиана выживаемости у пациентов с МЗСД составляет 24 года по сравнению с 32 годами у пациентов с МВ, но без диабета [26].

- У большинства пациентов мужского пола снижена fertильность. В большинстве случаев fertильность женщин, больных муковисцидозом, сохранена. Однако в определенных случаях возможно бесплодие, обусловленное ановуляторным менструальным циклом и вторичной аменореей, вызванной истощением пациентки. Наиболее частой причиной снижения fertильности у больных с нормальным овуляторным циклом является изменение водного и электролитного состава цервикальной слизи в связи с большим количеством MBTP в цилиндрическом эпителии шейки матки. В результате цервикальный секрет

(отделяемое шейки матки) становится слишком вязким, что снижает способность к оплодотворению [27, 28].

- При МВ нередко встречается остеопороз, который у этих пациентов всегда носит вторичный характер. К причинам его развития у больных МВ относят хронический микробно-воспалительный процесс, дефицит витаминов D и K, низкое потребление кальция, низкую физическую активность, сахарный диабет на фоне МВ, трансплантацию органов и иммуносупрессивную терапию, гипоксию и гиперкалию, дефицит костной массы и нарушение микроархитектоники кости вследствие недостаточного набора пика костной массы в период активного роста и избыточной костной потери у взрослых.

В некоторых работах показана взаимосвязь различных мутаций и/или их комбинаций (F508del и др.) с низкой костной массой [29, 30], большинство других авторов не отмечают данной связи.

Рекомендации по формулировке диагноза изложены в клинических рекомендациях по остеопорозу. Согласительная комиссия по европейскому консенсусу решила использовать термин «болезни кости при МВ» (включающий низкую минеральную плотность кости (МПК) и переломы), а не «остеопороз». Для Российской Федерации, учитывая особенности медицинского обеспечения, рекомендуется оставить диагноз «остеопороз» [31–33].

Частота остеопороза при МВ в детском и подростковом возрасте составляет от 20 до 50% и увеличивается после 18 лет жизни (50–75%) [34]. По данным российских исследователей, в детском возрасте частота снижения МПК составляет от 33 до 65,2% и остеопороза — от 7,7 до 15,6% [30, 35]. Во взрослой популяции пациентов с муковисцидозом частота низких показателей МПК составляла 43,6%, остеопороза — 8,4% [31].

- Аллергический бронхолегочный аспергиллез у пациентов с МВ протекает хронически с периодическими обострениями. Основными клиническими признаками обострения АБЛА являются неконтролируемое течение МВ, приступы удушья, кашель с мокротой, содержащей коричневые или черные включения и слизистые пробки, бронхобструктивный синдром и/или возникновение эозинофильных инфильтратов, боли в грудной клетке, рефрактерное к применению антибактериальных препаратов повышение температуры тела, а также снижение дыхательной функции. При длительном течении АБЛА развивается зависимость от кортикоステроидов для системного применения, формируется и фиброз легких, приводящий к дыхательной недостаточности [15].

- Хронический аспергиллез легких. Продолжительность ХАЛ —  $\geq 3$  мес. Наиболее частые пульмональные симптомы: продуктивный кашель, одышка и кровохарканье, прогрессивное снижение легочной функции; общие: субфебрилитет, общая слабость и снижение массы тела, снижение толерантности к нагрузкам, отсутствие или неполный ответ на полноценный курс антибактериальной терапии широкого спектра действия. ХАЛ часто принимают за обострение МВ, обусловленное бактериальным возбудителем, и назначают неэффективную в этих случаях терапию антибактериальными препаратами резерва [15, 17, 18].

ХАЛ нередко диагностируют поздно, и лечение проводят неадекватно. Без лечения ХАЛ приводит к ухудшению качества жизни пациентов с МВ и увеличению летальности. Летальность при ХАЛ в первые 6 мес после постановки диагноза составляет 15–30%. Наиболее частая непосредственная причина смерти — легочное кровотечение.

**Таблица 2.** Диагностические критерии, утвержденные Европейскими стандартами 2014 г. (пересмотр 2018 г.) [20, 36] и национальным консенсусом (2016) [2]

Положительный результат потового теста <b>и/или</b> Две мутации <i>CFTR</i> , вызывающие МВ (согласно базе CFTR2 <a href="http://www.cftr2.org">http://www.cftr2.org</a> )	<b>и</b>
Неонатальная гипертрипсиногенемия <b>и</b> Характерные клинические проявления, такие как диффузные бронхэкстазы, высып из мокроты значимой для МВ патогенной микрофлоры (особенно синегнойной палочки), экзокринная панкреатическая недостаточность, синдром потери солей, обструктивная азооспермия	

### ДИАГНОСТИКА

Диагноз МВ подтверждается при наличии одного или более характерных фенотипических его проявлений в сочетании с доказательствами нарушения функции МВТР, такими как выявление клинически значимых мутаций гена *CFTR* при генотипировании или увеличение уровня хлоридов в секрете потовых желез пациента. Для решения проблем диагностики МВ были разработаны критерии, согласно которым обязательным для МВ является наличие характерного клинического синдрома плюс доказательство какого-либо нарушения функции хлорного канала одним из методов.

В настоящее время существуют несколько вариантов диагностических критериев МВ, которыми пользуются специалисты [1, 2].

Наиболее распространено использование диагностических критериев, утвержденных Европейскими стандартами и национальным консенсусом (табл. 2) [1, 20].

#### Диагностика обтурационной кишечной непроходимости (в т.ч. мекониевого илеуса) в периоде новорожденности

Кишечные проявления МВ в периоде новорожденности могут сводиться не только к формированию мекониевого илеуса. Также МВ может быть диагностирован у пациентов с внутриутробной перфорацией тонкой кишки, признаками перенесенного внутриутробного энтероколита (внутриутробное формирование спаек, перитонит) и при нарушении проходимости толстой кишки при нормальном формировании ее нервного аппарата.

Антеннатальная диагностика — описанные заболевания относятся к поздним фетопатиям, поэтому возможные проявления могут быть визуализированы в III триместре. При наличии у внутриутробного ребенка по данным УЗИ признаков гиперэхогенного кишечника целесообразно направить родителей на ДНК-диагностику муковисцидоза — поиск наиболее частых мутаций, а ребенка при рождении — как входящего в группу риска по мекониевому илеусу и кишечной непроходимости.

После рождения — диагностика кишечной непроходимости и осложнений в соответствии с клинической

практикой пациентов с мекониевым илеусом, обязательная консультация специалиста по муковисцидозу, проведение потовой пробы, ДНК-диагностики. При невозможности проведения потовой пробы — обязательная ДНК-диагностика [20].

#### Диагностика псевдо-Барттер-синдрома у пациентов с муковисцидозом

ПБС диагностируется на основании наличия у ребенка установленного диагноза «муковисцидоз», характерной клинической картины и биохимических изменений: гипонатриемии, гипокалиемии, гипохлоремии, метаболического алкалоза [2].

#### Диагностика аспергиллеза при муковисцидозе

Диагностика аспергиллеза при МВ сложна и нередко запаздывает, поскольку многие диагностические критерии пересекаются с типичными проявлениями основного заболевания. Для постановки диагноза необходимо комплексное специализированное обследование (табл. 3, 4).

#### Диагностика цирроза печени у пациентов с муковисцидозом:

- повышение аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и гамма-глутамилтрансферазы в течение более чем 6 мес при исключении других причин [40, 41] — следует учесть, что данные показатели имеют невысокую специфичность у пациентов с кистозным фиброзом (муковисцидозом);
- пальпаторное увеличение размеров печени и селезенки [41];
- удлинение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме [41, 42];
- характерная УЗИ-картина (неоднородная эхогенность паренхимы, тяжистость, закругление печеночного края, прорастание соединительной ткани в ворота печени), выявление избыточной свободной жидкости в брюшной полости как признак асцита [43–45];
- обеднение венозного кровотока и формирование признаков портальной гипертензии по данным УЗДГ;

**Таблица 3.** Диагностические критерии АБЛА согласно консенсусу Фонда муковисцидоза (2003) [37]

Table 3. Diagnostic criteria of allergic bronchopulmonary aspergillosis according to Cystic Fibrosis Foundation consensus (2003) [37]
---

- ухудшение течения муковисцидоза: кашель с мокротой, содержащей слизистые пробки, одышка, приступы удушья, снижение ЖЕЛ (жизненная емкость легких), ОФВ<sub>1</sub> (объем форсированного выдоха за 1 с), острое или персистирующее ухудшение состояния, не связанное с другими причинами;
- уровень общего IgE > 500 ед/мл;
- наличие специфических *Aspergillus* IgE или положительная кожная пробы с антигеном *Aspergillus*;
- наличие специфических *Aspergillus* IgG;
- изменения на рентгенограмме или КТ, рефрактерные к «стандартной» терапии [12, 38].

**Таблица 4.** Диагностические критерии ХАЛ согласно руководству по диагностике и лечению хронического аспергиллеза (2016) [2]**Table 4.** Diagnostic criteria of chronic aspergillosis according to guidelines for its diagnosis and treatment (2016) [2]

Ухудшение течения МВ, отсутствие или неполный ответ на 2–4-недельный курс антибактериальной терапии широкого спектра действия	<b>И</b>
Наличие КТ-признаков хронического аспергиллеза легких	
Наличие специфического IgG к <i>Aspergillus</i> в сыворотке крови Выявление мицелия <i>Aspergillus</i> в окрашенных мазках и/или в биопсийном материале или выделение <i>Aspergillus</i> spp. при посеве биопсийного материала, БАЛ, мокроты [39]	

Примечание. МВ — муковисцидоз; КТ — компьютерная томография; БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж.

Note. CF (MB) — cystic fibrosis; CT (КТ) — computed tomography; BAL (БАЛ) — bronchoalveolar lavage.

- признаки формирования фиброза/цирроза по данным непрямой эластометрии печени с оценкой степени фиброза по морфологической классификации METAVIR: 5 стадий фиброза — от 0 до 4, где F0 — отсутствие фиброза, F1 — портальный фиброз (звездчатое расширение портальных трактов) без септ, F2 — портальный фиброз и единичные септы, F3 — портальный фиброз и множественные септы без цирроза печени, F4 — цирроз печени [46];
- выявление варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) и желудка при проведении диагностической фибрэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС);
- тяжесть и степень компенсации МВ-ассоциированного цирроза печени в клинической практике проводится по классификации Чайлда – Пью (Child – Pugh) [47, 48].

#### Диагностические критерии муковисцидоз-зависимого сахарного диабета

Диагностические критерии МЗСД: гипергликемия натощак (уровень глюкозы плазмы натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л), или «диабетический» уровень глюкозы крови в ходе стандартного глюкозотolerантного теста (при уровне глюкозы плазмы натощак  $< 7,0$  ммоль/л и глюкозы плазмы через 2 ч в ходе орального глюкозотolerантного теста  $\geq 11,1$  ммоль/л), или постпрандиальная гипергликемия, определяемая непрерывным мониторингом глюкозы при отсутствии симптомов [49].

#### Диагностика остеопороза у пациентов с муковисцидозом

Диагностика остеопороза у пациентов с МВ включает оценку клинической картины, рентгеноденситометрию, лабораторные методы исследования.

Диагноз остеопороза при МВ ставится при наличии:

- 1 и более компрессионных переломов тел позвонков, которые не связаны с высокоэнергетической травмой или локальным заболеванием, приводящим к изменению МПК. При наличии компрессионных переломов позвонков для постановки диагноза остео-

пороза не требуется, чтобы z-критерий был  $\leq -2$  SD или

- клинически значимого анамнеза переломов и МПК по z-критерию  $\leq -2$  SD (стандартные отклонения). Клинически значимый анамнез переломов — это:
  - 2 и более перелома длинных костей в возрасте до 10 лет;
  - 3 и более перелома длинных костей в любом возрасте до 19 лет [50].

#### Физикальное обследование

Ребенку с подозрением на МВ следует провести полное физикальное обследование, так как при этом заболевании имеются мультиорганные проявления (см. раздел «Клиническая картина»).

#### Лабораторные диагностические исследования

##### Тесты для установления диагноза «муковисцидоз»

Рекомендуется проведение скрининга новорожденных на муковисцидоз (неонatalный скрининг, комплекс исследований для диагностики муковисцидоза), так как раннее выявление и своевременное начало терапии позволяют предупредить развитие тяжелых осложнений, улучшают показатели физического развития, замедляют темпы снижения функции легких, снижают потребность в госпитализации [1, 2, 20, 25, 51–54] (УУР — В, УДД — 2). Проводится в Российской Федерации у всех новорожденных.

Протокол скрининга включает три обязательных этапа: ИРТ1, ИРТ2, потовая проба (табл. 5). На первом этапе в крови новорожденных (4–5-й день у доношенных, 7–8-й день у недоношенных) определяется уровень ИРТ. Взятие образцов крови осуществляется в соответствии с приказом № 185 от 22 марта 2006 г. «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания». При превышении порогового уровня ИРТ проводится ретест на 21–28-й день жизни. При положительном ретесте проводится потовая проба. Позитивная потовая проба расценивается как положительный результат скрининга, и пациента направляют

**Таблица 5.** Этапы неонатального скрининга в Российской Федерации (приказ № 185 от 22 марта 2006 г. «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания»)**Table 5.** Stages of neonatal screening in Russian Federation (Order №185, dated March 22, 2006 “On screening of newborns on hereditary diseases”)

I этап	На 4–5-й день у доношенного (на 7–8-й у недоношенного) новорожденного — определение иммунореактивного трипсина (ИРТ) в высущенной капле крови
II этап	При положительном результате (cut-off $> 99,5$ центиля) на 21–28-й день — повторный тест на ИРТ
III этап	При положительном результате — потовая проба
IV этап	При пограничном результате потовой пробы — дополнительные методы обследования, включая ДНК-диагностику, определение разности кишечных потенциалов и др.

в центр муковисцидоза (либо профильное отделение). Дети с мекониевым илеусом независимо от уровня ИРТ нуждаются в проведении потовой пробы из-за возможного у них ложноотрицательного результата [2, 20].

Оптимальные сроки установки диагноза и начала наблюдения пациента, выявленного по программе неонатального скрининга, — первые 2 мес жизни [2, 20].

Обследование и наблюдение новорожденных по программе массового скрининга должно проводиться с соблюдением принципов профилактики перекрестного и внутрибольничного инфицирования — оптимально амбулаторно или в условиях дневного стационара [2].

Для диагностики муковисцидоза рекомендуется проведение потовой пробы. Для установления диагноза необходимо получить как минимум 2 положительных результата. Потовая пробы может быть проведена ребенку в возрасте 48 ч с массой тела не менее 2 кг [1, 2, 20, 55, 56] (УУР — В, УДД — 2). Потовая пробы является «золотым стандартом» диагностики муковисцидоза, проводится как минимум дважды.

В Российской Федерации используются две методики потового теста.

1. Классический прямой метод определения электролитного состава пота (хлора или натрия) методом пило-карпинового электрофореза по Гибсону и Куку (1959 г.). Норма — до 30 ммоль/л, пограничные значения — 30–59 ммоль/л, положительный результат — 60 ммоль/л и выше (при навеске пота не менее 100 мг) [1, 2, 6, 36]. Показатели хлоридов выше 150 ммоль/л должны быть подвергнуты сомнению.

2. Потовая пробы путем определения проводимости пота с помощью специальных потовых анализаторов коррелирует с определением уровня хлоридов, позволяет получить адекватный результат при количестве пота в образце 3–10 мкл. Получила широкое распространение при внедрении массового скрининга новорожденных.

При определении проводимости положительным результатом для муковисцидоза считается показатель выше 80 ммоль/л; пограничным значением — 50–80 ммоль/л; нормальным — до 50 ммоль/л. Показатели проводимости выше 170 ммоль/л должны быть подвергнуты сомнению.

Время сбора пота не должно превышать 30 мин, минимально допустимое количество пота — 75–100 мг (15 мкл в коллекторе Macrōduct), скорость потоотделения должна быть не менее 1 г/м<sup>2</sup>/мин [20]. Обязательным является предварительное тщательное очищение кожи пациента [2]. Особого внимания требует подготовка кожи у пациентов, длительно находящихся в стационаре.

#### *Возможные причины пограничных результатов потовой пробы:*

- индивидуальные особенности у людей без муковисцидоза, особенно у взрослых;
- неправильная подготовка к пробе;
- носительство «мягких» мутаций при муковисцидозе [20].

#### *Рекомендации:*

- использование разных методов определения хлоридов пота, повторные исследования;
- расширенный ДНК-анализ (секвенирование гена);
- расширенное клинико-лабораторное и инструментальное обследование (копрологическое исследование и определение активности панкреатической эластиазы-1 в кале, электролиты в биохимическом общетерапевтическом анализе крови, посев мокроты / мазок с задней стенки глотки, рентгенография органов грудной клетки, пазух носа, спермограмма);

- наблюдение в центре муковисцидоза до окончательного принятия решения о диагнозе — не снимаются с учета, пока диагноз не будет исключен;
- метод определения разности назальных потенциалов или измерение электрического тока в биоптате кишки, отражающие нарушение функции хлорного канала.

В качестве дополнительного теста пациентам с подозрением на муковисцидоз, особенно в сомнительных случаях — при пограничных значениях потового теста, при невыраженной симптоматике и/или при неполных классических проявлениях болезни, может быть рекомендовано проведение исследования разности кишечных потенциалов [1, 2, 6, 36, 57].

#### **Молекулярно-генетическое исследование**

Рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования для идентификации мутаций гена *CFTR* по показаниям:

- новорожденным с положительным ИРТ и положительными или пограничными значениями потовой пробы, мекониевым илеусом;
- людям с пограничными значениями потовой пробы (см. раздел «Диагностика муковисцидоза»);
- пациентам с клиническими проявлениями классического или моносимптомного МВ;
- при *CFTR*-ассоциированных заболеваниях (панкреатит, врожденное двустороннее отсутствие семявыносящего протока / обструктивная азооспермия);
- родственникам пациентов с МВ (для определения статуса носительства по желанию);
- женщинам после рождения первого ребенка с муковисцидозом, а также во время последующих беременностей при наличии ребенка с муковисцидозом;
- внутриутробному ребенку на 10–12-й нед при подозрении на МВ (при наличии сибса с МВ) или обнаружении гиперэхогенного кишечника при УЗ-обследовании;
- донорам гамет и эмбрионов в программах ЭКО (ЭКО-ИКСИ), внутриматочной инсеминации;
- супружеским парам с высоким генетическим риском МВ, желающим пройти ЭКО, — преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ) на МВ для предотвращения рождения ребенка с МВ (при отсутствии противопоказаний и ограничений) [2, 20, 58] (УУР — С, УДД — 5).

Клиническую значимость обнаруженных генетических вариантов следует устанавливать с учетом рекомендаций Консенсуса [2], постоянно обновляемых баз данных [59].

#### *Стратегия молекулярно-генетической диагностики МВ включает несколько этапов.*

1. На первом этапе проводится поиск вариантов, наиболее частых в популяции, к которой принадлежит обследуемый [2].

2. На втором этапе проводят расширенный поиск более редких вариантов, используя секвенирование по Сэнгеру или высокопроизводительное секвенирование генома (MPS/NGS). Анализ включает исследование всей кодирующей последовательности гена *CFTR* (27 экзонов), областей экзон-инtronных соединений, 5'- и 3'-некодирующих областей (до 200–300 нуклеотидов), а также, желательно, глубоких инtronных областей, где расположены варианты с доказанной патогенностью.

3. Третий этап. Обычными сканирующими методами, в том числе секвенированием, можно выявить нарушения последовательности гена, незначительные по про-

тяженности: нуклеотидные замены, небольшие делеции/инсерции. Перестройки, охватывающие несколько экзонов/инtronов, такими методами не выявляются. Рекомендуется использовать следующие технологии: MLPA (мультиплексную лигазную зондовую амплификацию) либо QFMP (количественную флуоресцентную мультиплексную ПЦР) [20, 54, 60].

Согласно данным Европейского консенсуса по МВ, проведение расширенного молекулярного исследования гена *CFTR* позволяет выявить патогенный вариант в 98%. Это может быть связано либо с тем, что использованные методы не позволили проанализировать регионы гена, где располагаются патогенные генетические варианты, либо с явлением однородительской дисомии, либо с фенокопиями МВ [20].

#### **Прочие лабораторные исследования, проводящиеся при диагностике и в процессе динамического наблюдения**

Всем пациентам с МВ показано проведение клинического анализа крови с целью ориентировочной оценки воспалительного процесса, контроля влияния проводимой терапии на показатели крови и в комплексной оценке нутритивного статуса [2, 61–63] (УУР — В, УДД — 3). Также рекомендовано проведение клинического анализа мочи всем пациентам с МВ при первичной диагностике и динамическом наблюдении с целью своевременного выявления поражения почек [64] (УУР — С, УДД — 5).

#### **Определение наличия панкреатической недостаточности**

Рекомендуется проведение лабораторных тестов для определения степени панкреатической недостаточности всем пациентам с подозрением на МВ и пациентам с МВ (определение активности панкреатической эластазы-1 в кале), степени коррекции панкреатической недостаточности — копрологическое исследование с определением нейтрального жира в кале [1, 2, 20] (УУР — С, УДД — 5).

#### **Микробиологическая диагностика**

Всем пациентам с МВ (или с подозрением на МВ) показано проведение микробиологического исследования мокроты (индуцированной мокроты или трахеально-го аспирата), или, в исключительных ситуациях (для младенцев), орофарингеального мазка и/или жидкости БАЛ для идентификации патогена/патогенов и определения чувствительности выделенной микрофлоры [1, 2, 6, 20] (УУР — С, УДД — 5).

Исследование проводится при первичной диагностике и в процессе динамического наблюдения, в том числе для контроля эффективности терапии, не реже 1 раза в 3 мес, по показаниям — чаще. Также проводится контрольное исследование после курса антимикробной терапии при госпитализации или с целью оценки эффективности проведения эрадикации при первичном выявлении *P. aeruginosa* и другой грамотрицательной антибиотикорезистентной флоры (через 7–10 дней от начала терапии).

При хронической грамотрицательной антибиотикорезистентной флоре пациентов с МВ в период проведения эрадикационной терапии рекомендуется ежемесячно направлять на микробиологическое обследование с целью оценки эффективности элиминации возбудителей; направлять детей до 5 лет на диагностику микробной флоры, полученной с помощью глубокого мазка из зева. Для детей старше 5–6-летнего возраста и взрослых

приоритетным целесообразно считать анализ мокроты. У детей с полипозным синуситом исследование рекомендуется проводить путем получения глубокого мазка при риноскопии.

Все микроорганизмы, выделенные из дыхательных путей пациентов с МВ, должны быть идентифицированы как минимум до рода, микроорганизмы, имеющие клиническое значение, — до вида [65]. В случае выделения из образца микроорганизмов, идентификацию которых технически невозможно провести в лаборатории, необходимо сохранение культуры для ее последующей реидентификации с использованием масс-спектрометрии или молекулярно-генетических методов [66]. Определение чувствительности выделенной микрофлоры к антибактериальным препаратам и интерпретацию результатов исследования необходимо проводить в соответствии с актуальной версией рекомендаций по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам или новых версий после их вступления в силу [67].

Пациентам с МВ с подозрением на микобактериоз, вызванный НТМБ, необходимо исследование образцов диагностического материала как минимум один раз в год в динамике [1, 2, 6, 20]. Показанием к исследованию диагностического материала на НТМБ служат отрицательная клиническая и/или рентгенологическая динамика при отсутствии новых патогенов, отсутствие эффекта от проводимой антибактериальной терапии. В качестве диагностического материала используют мокроту (или индуцированную мокроту), в случаях отсутствия мокроты — смыв с ротоглотки, БАЛ.

Для проверки подозрений, что пациент с МВ заражен микобактериями, в качестве диагностического материала используют мокроту или индуцированную мокроту (в исключительных случаях, при невозможности получить мокроту / индуцированную мокроту, проводят исследование трахеального аспирата, но следует помнить, что в данном случае эффективность выявления микобактерий очень низкая). Для исследований на наличие НТМБ не рекомендуется прибегать к трансбронхиальной биопсии и взятию орофарингеальных мазков.

Необходимо проводить исследование методом ПЦР для исключения наличия в исследуемом материале *Mycobacterium tuberculosis* complex.

При первичном выделении *B. cerealis* complex, *Achromobacter* spp., *Ralstonia* spp., *Pandorea* spp., *Cupriavidus* spp., *Inquilinus* spp. рекомендуется использовать масс-спектрометрию или молекулярно-генетические методы с целью диагностики наличия перечисленных микроорганизмов у пациента с МВ [66] (УУР — С, УДД — 5).

Больным МВ с подозрением на грибковые поражения легких и для контроля проводимой терапии рекомендуется проводить микологическое исследование биоматериала (мокрота, промывные воды бронхов, БАЛ, биоптаты, операционный материал) для идентификации патогена/патогенов и определения чувствительности выделенных микромицетов [17, 37, 68, 69] (УУР — С, УДД — 5).

Необходимо рассмотреть проведение лабораторных исследований для диагностики АБЛА: уровень общего иммуноглобулина E (IgE), специфические IgE и IgG к *Aspergillus fumigatus*. При подозрении на ХАЛ рекомендованы те же исследования и определение галактоманнана (метаболита *Aspergillus fumigatus*) в крови (определение метаболитов грибов) [1, 2, 17, 20, 37, 68, 69] (УУР — С, УДД — 5).

Пациентам с МВ с подозрением на АБЛА для исключения/подтверждения микогенной сенсибилизации показано проведение кожной пробы с антигеном *Aspergillus* (накожные исследования реакции на аллергены) [37] (УУР — С, УДД — 5).

С целью диагностики нодулярного аспергиллеза, а также исключения новообразования легких, туберкулеза рекомендовано проведение патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала тканей легкого у пациентов с МВ и ХАЛ с импрегнацией серебром по Гомори — Грекотт [17, 68, 69] (УУР — С, УДД — 5).

Микробиологическое исследование отделяемого из околоносовых пазух (ОНП) показано для идентификации патогена/патогенов и определения его/их чувствительности к антимикробным препаратам при хроническом риносинусите (ХРС) на фоне муковисцидоза [70, 71] (УУР — С, УДД — 4).

### **Биохимическое исследование крови**

Всем пациентам с МВ рекомендовано проведение биохимического анализа крови (общий белок, альбумин, определение активности аспартатаминонтррансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, амилазы, липазы в крови, исследование уровня холестерина, триглицеридов, натрия, калия, хлоридов, общего билирубина, свободного и связанного билирубина, С-реактивного белка в крови) ежегодно, по показаниям — чаще. Исследование проводится с целью контроля состояния печени, функции поджелудочной железы, электролитного обмена и хронического воспаления согласно показаниям [2, 61] (УУР — С, УДД — 5).

Исследование кислотно-основного состояния крови, уровней натрия и калия необходимо проводить при подозрении на ПБС у пациентов с МВ и при контроле терапии ПБС [2, 42, 72] (УУР — С, УДД — 5).

Всем пациентам при первичной диагностике МВ и при наличии цирроза печени рекомендовано выполнение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза) 1 раз в 3–6 мес с целью контроля белково-синтетической функции печени и своевременного предотвращения геморрагических осложнений [20] (УУР — С, УДД — 5).

Всем пациентам с МВ 1 раз в 6 мес с целью контроля эндокринной функции поджелудочной железы, своевременной диагностики МЗСД необходимо исследовать уровень глюкозы в крови [49, 73] (УУР — С, УДД — 5).

В качестве скрининга для своевременной диагностики МЗСД рекомендовано рассмотреть проведение орального глюкозотolerантного теста с нагрузкой глюкозой 1,75 г глюкозы/кг (не более 75 г; точки контроля — натощак, через 60 мин, через 120 мин) всем детям старше 10 лет (по показаниям — раньше) ежегодно в период клинической стабильности [49, 74, 75] (УУР — С, УДД — 5). Использование гликированного гемоглобина (HbA1c) в качестве скрининг-теста не показано в связи с недостаточной информативностью для пациентов с МВ по этим показаниям [49, 74] (УУР — С, УДД — 5).

Всем пациентам с МВ и МЗСД необходимо проведение регулярного контроля углеводного обмена (определение уровня глюкозы в крови не менее 3 раз в день) с целью самостоятельного мониторирования состояния. Измерение гликированного гемоглобина рекомендуется ежеквартально с целью коррекции инсулинотерапии у пациентов с МВ и МЗСД [49, 74, 75] (УУР — С, УДД — 5).

Для комплексной диагностики остеопороза и диагностики патологии почек пациентам с МВ показано определение уровня общего и ионизированного кальция, фосфора крови, креатинина сыворотки крови и клиренса креатинина (расчет по формуле Кокрофта — Голта), щелочной фосфатазы сыворотки крови [2] (УУР — С, УДД — 5).

У всех пациентов с МВ рекомендовано ежегодное измерение уровня 25-ОН витамина D в крови, предпочтительнее летом и зимой, с целью своевременного выявления дефицита витамина D, подбора дозы витамина D и, соответственно, профилактики остеопороза [76] (УУР — С, УДД — 5). Нормальный уровень 25(OH)D сыворотки крови — более 30 нг/мл и менее 100 нг/мл.

Рекомендуется проводить мониторинг уровня железа сыворотки крови (ежегодно, по показаниям — чаще) с целью выявления дефицита железа и/или хронического воспаления [61] (УУР — С, УДД — 5). Кроме того, необходимо проводить мониторинг уровней жирорастворимых витаминов (А, Е, К) и витамина B<sub>12</sub> в сыворотке крови всем пациентам с МВ по показаниям с целью своевременного выявления их недостаточности и адекватной коррекции терапии [2, 61] (УУР — С, УДД — 5).

Всем пациентам мужского пола в возрасте старше 15 лет с МВ необходимо рассмотреть вопрос о проведении спермограммы и молекулярно-генетического (анализ гена CFTR, если не был ранее выполнен) исследования с целью определения прогноза и тактики решения вопроса репродукции [77–79] (УУР — С, УДД — 4). А с целью диагностики гипогонадизма всем пациентам мужского пола в возрасте старше 15 лет с МВ необходимо определять уровень общего тестостерона и стероидсвязывающего глобулина в сыворотке крови [80–82] (УУР — В, УДД — 3).

### **Методы подбора патогенетической терапии (ивакафтор + лумакафтор)**

При назначении препарата ивакафтор + лумакафтор рекомендуется иметь данные о гетерозиготном носительстве обоими родителями мутации F508del (согласно инструкции). При отсутствии такой информации рекомендуется провести молекулярно-генетическую диагностику с целью выяснения гетерозиготного носительства родителями варианта F508del. Если родители (или хотя бы один из родителей) по каким-либо причинам недоступны для проведения данного исследования, то рекомендуется дополнительно провести пациенту анализ с целью исключения наличия протяженной делеции в области мутации F508del, то есть для исключения гемизиготности по данной мутации. Рекомендуется также исключить носительство варианта L467F гена CFTR (NM\_000492.3:c.1399C>T; NP\_000483.3:p.(Leu467Phe)) в составе комплексного аллеля с мутацией F508del, доказанно приводящего к резистентности к терапии [83–88] (УУР — С УДД — 4).

Рекомендуется применение форсколинового теста на кишечных органоидах, полученных от пациента в результате биопсии прямой кишки, для определения показаний к таргетной терапии:

- при редких мутациях гена CFTR с целью оценки возможности проведения патогенетической терапии [89–92];
- при отсутствии эффекта (согласно инструкции) через 6 мес с начала терапии;
- всем пациентам — носителям комплексного аллеля для выяснения чувствительности к ивакафтору и лумакафтору [93–95] (УУР — С, УДД — 5).

## **Инструментальные диагностические исследования**

### **Методы визуализации легких**

Рекомендуется проведение рентгенографии и компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки пациентам с подозрением на МВ и пациентам с МВ с целью определения характера и объема поражения легочной ткани [1, 2, 20] (УУР — С, УДД — 5). Рентгенография может выявить такие признаки, как деформация и усиление легочного рисунка, пневмофирбоз, перибронхиальная инфильтрация, консолидация (ателектазы), бронхоэктазы, буллы, проявления бронхиальной обструкции (локальные участки вздутия легочной ткани, увеличение ретростернального пространства, уплощение диафрагмы), а также кифоз, утолщение бронхиальных стенок, слизистые пробки. Данный метод может быть недостаточно информативен для точного описания характера изменений в легких, но имеет меньшую лучевую нагрузку. До настоящего времени в разных центрах, курирующих пациентов с МВ, в том числе зарубежных, для динамического наблюдения чаще используется рентгенография, в ряде центров — КТ [20], которая в настоящее время является основным методом диагностики изменений в легких при МВ.

В качестве уточняющего метода для снижения лучевой нагрузки при многократном контроле воспалительного процесса пациентам с МВ рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов грудной клетки. До 7 лет — в условиях седации, после — на свободном дыхании [96, 97] (УУР — С, УДД — 5).

### **Методы визуализации околоносовых пазух**

Рекомендуется проведение КТ ОНП (конусно-лучевая или мультиспиральная) или МРТ ОНП при первичной оценке патологического процесса в околоносовых пазухах и при подготовке к каждому ринохирургическому вмешательству [98, 99] (УУР — С, УДД — 4). КТ ОНП проводится в аксиальной плоскости с реконструкцией изображения в коронарной и сагиттальной проекциях. Детям не рекомендуется выполнение КТ ОНП без клинических показаний (с целью динамического наблюдения), так как это в значительной мере увеличивает суммарную лучевую нагрузку (в связи с необходимостью периодического выполнения КТ органов грудной клетки).

### **Абдоминальная рентгенография**

Проведение абдоминальной рентгенографии рекомендовано при мекониевом илеусе и СДИО с целью диагностики непроходимости кишечника [100, 101] (УУР — С, УДД — 5). Обзорная рентгенография органов брюшной полости проводится в вертикальном положении пациента, в прямой проекции. С той же целью при СДИО может применяться КТ органов брюшной полости.

### **Методы диагностики остеопороза**

Определение исходной МПК при проведении рентгеноденситометрии назначается детям старше 8 лет. Раньше — при наличии таких факторов риска, как:

- низкий индекс массы тела (ИМТ) — < 90% от идеального;
- активность легочного заболевания ( $\text{OФВ}_1 < 50\%$  должной);
- длительная (3 мес и более) терапия пероральными кортикостероидами для системного применения;
- задержка полового созревания, гипогонадизм;
- низкоэнергетические переломы в анамнезе.

Повторные исследования рекомендовано проводить детям и взрослым до 50 лет:

- приблизительно через 5 лет, если z-критерий выше  $-1 \text{ SD}$  и пациент клинически стабилен;
- каждые 2 года, если z-критерий между  $-1$  и  $-2 \text{ SD}$ ;
- каждый год, если z-критерий  $-2 \text{ SD}$  и ниже, или есть низкоэнергетические переломы в анамнезе, или имеются значимые факторы риска остеопороза.

Остеоденситометрия должна быть проведена до назначения антиosteопоротической терапии [2].

Для оценки динамики МПК на фоне лечения остеопороза рекомендуется проводить рентгеноденситометрию (DXA) 1 раз в 6–12 мес у детей старше 8 лет [34, 102, 103] (УУР — С, УДД — 5). Рентгеноденситометрию желательно проводить на одном и том же аппарате (денситометре костном рентгеновском) одним и тем же специалистом. Рентгенография костей скелета пациентам с МВ для диагностики остеопороза не проводится, применяется при переломах [34].

У детей и подростков с МВ рекомендуется проводить рентгеноденситометрию поясничного отдела позвоночника в передне-задней проекции (от 0 лет) и по программе «все тело» (с 3 лет по показаниям), исключая голову из расчетов костной минеральной плотности, с целью своевременного выявления снижения МПК и коррекции выявленных изменений [50] (УУР — С, УДД — 5). Исследование МПК проксимального отдела бедра у детей и подростков не проводится в связи с вариабельностью развития скелета. У детей с задержкой линейного роста и развития результаты МПК должны анализироваться с учетом абсолютного роста или ростового возраста либо сравниваться с соответствующими педиатрическими базами данных, включающими специфические для возраста, пола и роста z-критерии [50, 104].

### **Определение функции внешнего дыхания**

При подозрении на МВ и у пациентов с МВ рекомендуется исследовать функцию внешнего дыхания: спирометрия — в среднем каждые 3 мес (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, при необходимости — дополнительно исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов), бодилплетизография — по показаниям, в среднем — ежегодно с целью определения и динамического контроля легочной функции, определения обратимости обструкции при ее наличии (при отсутствии возрастных или иных противопоказаний) [1, 2, 20] (УУР — С, УДД — 5). Исследование функции внешнего дыхания (спирометрия) возможно у детей с 5–6 лет в том случае, если пациент может выполнить маневр форсированного выдоха, диагностическая ценность исследования у детей младше 5 лет ниже. Спирометрия позволяет косвенно оценить легочные объемы, бодилплетизографию проводят для более точной оценки легочных объемов по показаниям.

При каждой госпитализации всем пациентам с подозрением на МВ и всем пациентам с МВ рекомендуется проведение пульсоксиметрии и/или исследование газового состава крови, по показаниям (обострение хронического бронхолегочного процесса, наличие дыхательной недостаточности, требующей оксигенотерапии) — чаще [2, 105, 106] (УУР — С, УДД — 5).

### **Ультразвуковые методы исследования**

Всем пациентам с подозрением на МВ и пациентам с МВ рекомендуется проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости и печени, осо-

бое внимание следует уделять структуре поджелудочной железы, определять тип кровотока в печени с целью выявления изменений, характерных для данного заболевания, и их динамики [1, 2, 20] (УУР — С, УДД — 5). Также рекомендовано проведение фибрэластометрии печени (эластометрия печени) всем пациентам с МВ с целью оценки степени выраженности фиброза по шкале METAVIR [2, 20, 107] (УУР — А, УДД — 1).

Всем пациентам мужского пола в возрасте старше 15 лет с МВ необходимо выполнять урологическое/андрологическое обследование с проведением ультразвукового исследования половых органов для выявления структурных и морфологических изменений [77, 82, 96, 108] (УУР — С, УДД — 4).

Рекомендовано регулярное периодическое эхокардиографическое исследование (эхокардиография, ЭхоКГ) с доплеровским анализом (измерение градиента давления на легочной артерии) у пациентов с МВ, так как при этой патологии, особенно при распространенном поражении, возможно развитие легочной гипертензии и формирование легочного сердца [2] (УУР — С, УДД — 5).

### **Электрокардиография**

Рекомендовано проведение электрокардиографии пациентам с МВ при ПБС с целью контроля влияния электролитных нарушений на сердечную деятельность, перед началом терапии ингибиторами протонной помпы, препаратами против НТМБ, при длительном применении азитромицина по другим показаниям, на фоне терапии высокими дозами селективных  $\beta_2$ -адреномиметиков (2 нед) с целью оценки интервала QT [42, 109] (УУР — С, УДД — 4).

### **Эндоскопические методы исследования**

Трахеобронхоскопия пациентам с МВ рекомендована в случаях необходимости проведения дополнительного микробиологического исследования жидкости БАЛ, с санационной целью при попытке расправить ателектаз доли легкого в случае неэффективности консервативной терапии [1, 2, 17, 68, 69] (УУР — С, УДД — 5).

Эндоскопия полости носа (эндоскопическая эндоазальная ревизия полости носа, носоглотки) пациентам с МВ рекомендуется по показаниям: при необходимости оценки выраженности ХРС, степени назального полипоза, уточнения показаний к ринохирургическому лечению, оценки результатов эндоазальных эндоскопических хирургических вмешательств [70, 110–112] (УУР — С, УДД — 4).

ЭГДС (эзофагогастродуоденоскопию) рекомендуется проводить всем пациентам с МВ с циррозом печени для контроля ВРВП 1 раз в 6–12 мес, при подозрении на гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, эрозивно-язвенные поражения, воспалительные заболевания слизистой оболочки пищевода и желудка [2] (УУР — С, УДД — 5).

Ректороманоскопия с биопсией рекомендуется по показаниям пациентам с подозрением на МВ для проведения измерения разности кишечных потенциалов [2, 113, 114] (УУР — С, УДД — 5).

### **Инструментальная диагностика мекониевого илеуса**

Проведение обзорной рентгенографии грудной и брюшной полости в прямой проекции в вертикальном положении рекомендовано пациентам с МВ и подозрением на мекониевый илеус с целью оценки состояния органов брюшной полости [115] (УУР — С, УДД — 5).

Также пациентам с подозрением на мекониевый илеус рекомендуется УЗИ брюшной полости для оценки скорости кровотока и индекса резистентности на сосудах брыжейки в различных уровнях, определения наличия и характера свободной жидкости в межпетлевом пространстве, латеральных каналах, малом тазу [115] (УУР — С, УДД — 5).

Рекомендуется проведение рентгеноконтрастных методов исследования при подозрении на мекониевый илеус для установления диагноза, оценки уровня поражения, определения объема контрастного вещества для повторного тугого контрастирования [115] (УУР — С, УДД — 5).

Пациентам с подозрением на мекониевый илеус для установления причины кишечной непроходимости рекомендовано проведение диагностической лапароскопии [100, 115] (УУР — С, УДД — 5). В настоящий момент в связи с активным развитием лапароскопической техники и анестезиологического пособия новорожденным и недоношенным детям данный метод является наиболее информативным и наименее травматичным для верификации причин кишечной непроходимости. Если есть возможность, хирургическое лечение можно выполнить лапароскопически или расширить объем лечения до мини-лапаротомии в зоне интереса либо, исключив анатомический дефект, поставить показания к консервативному лечению.

### **Инструментальная диагностика синдрома дистальной инtestинальной обструкции**

СДИО — это частный случай низкой обтурационной кишечной непроходимости, возникающий при нарушении кишечного транзита у пациентов с муковисцидозом старше неонатального возраста. Данное заболевание редко встречается в возрасте до 2 лет в силу особенности диеты и сохранения перистальтической активности кишки. Для развития описываемого синдрома необходимо сочетание нескольких факторов: нарушенная секреция пищеварительных ферментов, пищевой рацион, состоящий из продуктов, приводящих к загустению кишечного химуса (рис, яблоко, груша, банан, хлебобулочные изделия (пшеничный хлеб), макароны, печенье; картофель, чай, желе, мясо, курица или рыба), а также декомпенсация кишки на фоне хронического растяжения кишечной стенки. Заболевание проявляется по типу калового завала, но характерной особенностью является то, что обструкция происходит выше толстой кишки, и стандартные консервативные методы разрешения калового завала будут неэффективны. Понимая вышеописанные факторы, возможно сформировать группы риска, создать систему профилактики, диагностики и лечения.

Пациентам с МВ и клиникой низкой обтурационной кишечной непроходимости рекомендовано проведение обзорной рентгенографии брюшной полости в прямой проекции в вертикальном положении с целью оценки состояния органов брюшной полости [116–118] (УУР — С, УДД — 5).

Пациентам с подозрением на СДИО рекомендуется УЗИ брюшной полости для оценки характера содержащего кишечника, преимущественно в правых отделах брюшной полости, определения наличия свободной жидкости в межпетлевом пространстве, латеральных каналах, малом тазу [116, 117] (УУР — С, УДД — 5).

Рекомендуется проведение рентгеноконтрастных методов исследования при подозрении на СДИО для установления диагноза, оценки уровня поражения [116, 118] (УУР — С, УДД — 5).

Пациентам с подозрением на СДИО без анамнеза оперативных вмешательств на брюшной полости (при отсутствии спаек) рекомендовано рассмотреть проведение диагностической лапароскопии для верификации причины кишечной непроходимости и для обеспечения визуализации места обструкции при применении минилапаротомного доступа при интестинотомии [118–120] (УУР — С, УДД — 4).

### **Исследование слуха**

Проведение тональной пороговой аудиометрии рекомендуется при субъективном снижении слуха и/или появлении ушного шума, до и после курса терапии аминогликозидами, при уже выявленной сенсоневральной тугоухости, в связи с риском развития сенсоневральной тугоухости на фоне применения системной антибактериальной терапии препаратами аминогликозидного ряда, обладающими ототоксичностью [2, 20, 121–123] (УУР — С, УДД — 5).

### **Консультации специалистов**

В ведении пациентов с МВ рекомендуется использовать мультидисциплинарный подход, ввиду того что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей [2, 20] (УУР — С, УДД — 5).

Пациентам мужского пола в возрасте с 15 лет рекомендована консультация врача-уролога/уролога-андролога детского для оценки состояния репродуктивной системы и определения тактики дальнейшего наблюдения [77, 82] (УУР — С, УДД — 5).

Пациентам мужского пола с муковисцидозом при гипоплазии testicula, гигогонадизме показано наблюдение и обследование у врача-эндокринолога или врача-уролога/уролога-андролога детского для выявления признаков эндокринных, андрологических нарушений и решения вопроса о необходимости гормональной коррекции [77, 82, 124] (УУР — С, УДД — 5).

### **ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ**

Наиболее частые нозологические формы для дифференциального диагноза при МВ:

- врожденные аномалии бронхиального дерева (КТ, трахеобронхоскопия);
- туберкулезная инфекция (консультация врача-фтизиатра, проба Манту, при необходимости — аллерген туберкулезный рекомбинантный, квантимероновый тест);
- иммунодефицитное состояние (необходимы консультация врача-иммунолога (аллерголога-иммунолога), определение уровней иммуноглобулинов основных классов (G, M, A, E), а также, по показаниям, субклассов иммуноглобулинов, уровня и функции Т-клеток, В-клеток, фагоцитоза, компонентов комплемента, естественных киллеров, тесты на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ));
- первичная цилиарная дискинезия — респираторные симптомы, сходные с муковисцидозом, при отсутствии частого обильного стула с примесью жира и зловонным запахом, «соленого» привкуса кожных покровов могут наблюдаться у пациентов с первичной цилиарной дискинезией. Характерные клинические проявления: хронический бронхит, бронхэкстазы (у части пациентов), хронический синусит, хронический отит (триада Картагенера у половины пациентов первичной цилиарной дискинезией сопровождается

сходными клиническими проявлениями и обратным расположением внутренних органов), патологические изменения по данным световой микроскопии (отсутствие движения или неадекватный паттерн движения ресничек мерцательного эпителия) и/или электронной микроскопии (патология строения ресничек) биоптата слизистой оболочки носа и/или бронха, генетическое исследование (с помощью панелей, включающих гены *DNAH5*, *DNAH11*, *DNAI1*, *DNAI2*, *NME8* (*TXND3*), *DNAL1*, *CCDC151*, *CCDC114*, *ARMC4*, *CCDC114*, *ARMC4*, *CCDC103*, *DYX1C1*, *SPAG1*, *LRRC6*, *DNAAF2*, *DNAAF1* (*LRRC50*), *C21orf59*, *DNAAF3*, *ZMYND10*, *DNAAF5* (*HEATR2*), *HYDIN*, *RSPH1*, *RSPH9*, *RSPH4A*, *RSPH3*, *DRC1* (*CCDC164*), *GAS8* (*DRC4*), *CCDC65* (*DRC2*), *CCDC39*, *CCDC40*, *OFD1* (редкий фенотип), *CCNO*, *RPGR* и *MCIDAS* (два последних — пигментные ретиниты, обычно диагностируемые у взрослых пациентов)), как скрининг-метод может быть использовано исследование уровня оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе (у большинства пациентов с первичной цилиарной дискинезией — снижен).

### **Дифференциальная диагностика мекониального илеуса:**

- болезнь Гиршпрunga, нейроинтестинальная дисплазия;
- внутриутробная инфекция, внутриутробный некротизирующий энтероколит новорожденного;
- внутриутробный перитонит, адгезивный перитонит;
- поражения нервного аппарата толстой кишки [125].

### **ЛЕЧЕНИЕ**

#### **Цели лечения:**

- обеспечивать максимально высокое качество жизни пациента;
- предупреждать и лечить обострения хронического инфекционно-воспалительного процесса в бронхолегочной системе;
- обеспечить физическое развитие пациента согласно возрастным нормам (достижение показателей физического развития в границе 25–75-й перцентили после коррекции нутритивного статуса, рекомендуемая цель — 50-й перцентиль);
- обеспечить профилактику осложнений;
- лечение осложнений (ПБС, мекониевый илеус, СДИО, МЗСД, цирроз печени без/с синдромом портальной гипертензии, гиперспленизмом, желчнокаменная болезнь, полипозный риносинусит, белково-энергетическая недостаточность, кровохарканье, кровотечения легочные, кровотечения из ВРВП и верхней трети желудка).

#### **Обязательные составляющие лечения:**

- диетотерапия;
- заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы;
- муколитическая терапия;
- дренирование бронхиального дерева и лечебная физкультура;
- антибактериальная терапия;
- витаминотерапия;
- предупреждение и лечение обострений инфекционно-воспалительного процесса в ОНП для уменьшения степени нисходящей контаминации бронхолегочной системы;
- терапия осложнений [1, 2, 6].

## Консервативное лечение

### Муколитическая терапия

Всем пациентам с МВ (за исключением имеющих медицинские противопоказания) рекомендовано проведение активной муколитической терапии с целью уменьшения вязкости мокроты и облегчения ее эвакуации [1, 2, 6, 20] (УУР — С, УДД — 5).

В клинической практике для муколитической терапии используются:

- дорназа альфа — разрывает водородные связи молекул ДНК, которые являются основной составляющей гнойной мокроты, и назначается в качестве базисной муколитической терапии, обеспечивает эффект в течение суток. Применяется ингаляционно в дозе 2,5 мг/сут; при необходимости (распространенные бронхоэктазы) — 5 мг/сут (по 2,5 мг × 2 раза в день через небулайзер); при хроническом полипозном синусите — 5 мг/сут (2,5 мг — через небулайзер, 2,5 мг — с использованием универсальной ингаляционной системы с функцией пульсирующей подачи аэрозоля по 1,25 мг = 1,25 мл в каждый носовой ход) [1, 2, 20, 126];
- 7% гипертонический раствор натрия хлорида с 0,1% натрия гиалуронатом применяется ингаляционно через небулайзер по 5 мл 2 раза в день, улучшает клиренс дыхательных путей и назначается в качестве базисной муколитической терапии с быстрым муколитическим эффектом [1, 2, 20, 36, 127], также может применяться 3% гипертонический раствор натрия хлорида, особенно у детей младшего возраста [128];
- маннитол в форме порошка для ингаляций улучшает клиренс дыхательных путей, способствует гидратации слизи [2, 20, 129].

Маннитол и 7% гипертонический раствор натрия хлорида с 0,1% натрия гиалуронатом являются муколитиками быстрого действия и сочетаются с дорназой альфа.

### Бронхолитическая терапия

Назначение ингаляционной бронхолитической терапии пациентам с МВ рекомендовано при наличии обратимой или частично обратимой бронхиальной обструкции (прирост уровня ОФВ<sub>1</sub> после ингаляции бронхолитика > 15%) с целью улучшения эвакуации мокроты, перед применением ингаляций антибактериальных препаратов, гипертонического раствора натрия хлорида, перед кинезитерапией [1, 2, 6, 20] (УУР — С, УДД — 5).

В качестве бронхолитической терапии пациентам с МВ рекомендуется назначить бронхолитический препарат из группы селективных  $\beta_2$ -адреномиметиков, или адренергические средства в комбинации с антихолинергическими, или антихолинергические средства либо другой препарат для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей по индивидуальным показаниям в режиме «по требованию» [1, 2, 20, 130–133] (УУР — В, УДД — 2).

### Антибактериальная терапия

#### Общие принципы антибактериальной терапии

Антибактериальная терапия (плановые курсы антибактериальных препаратов в виде ингаляций через небулайзер, или совместно с таблетированными формами, или внутривенно) рекомендована всем пациентам с легочными проявлениями МВ, у которых отмечается обострение МВ (включая обострения на фоне острой респираторной инфекции) или выявляются новые патогенные возбудители респираторной инфекции в количестве более  $10^5$  колониеобразующих

единиц, при плановом микробиологическом исследовании с целью эрадикации причинно-значимых микроорганизмов [2, 6, 20, 134–137] (УУР — В, УДД — 2).

При проведении пациентам с МВ антибактериальной терапии бактериальной инфекции в бронхолегочной системе рекомендовано ориентироваться на чувствительность выделенного микроорганизма (*Pseudomonas aeruginosa*, *MRSA*, *Burkholderia cepacia complex*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae* и др.) к антибактериальным препаратам с целью повышения эффективности лечения [2] (УУР — С, УДД — 5). Лабораторное определение чувствительности микроорганизма к антибиотикам не всегда полностью совпадает с клиническим ответом на проводимую терапию [2, 6, 20, 135–137]. При выборе антибиотика целесообразно учесть эффективность ранее проводимых курсов антибактериальной терапии [2].

Пациентам с МВ назначают максимальные возрастные дозы препаратов или дозы, рекомендуемые для пациентов с МВ. В связи с тяжестью заболевания, необходимостью максимальных дозировок антимикробных препаратов и дефицитом лекарственных форм для ингаляционного применения в мировой клинической практике традиционно применяются off-label (вне инструкции) инъекционные антимикробные средства в виде ингаляций [42, 138–146].

При острой респираторной инфекции пациентам с МВ рекомендовано назначение антибактериальной терапии в домашних условиях согласно профилю чувствительности выделенной респираторной микрофлоры в связи с активацией хронического воспалительного процесса на фоне присоединения острой респираторной инфекции [2, 20, 42] (УУР — С, УДД — 5).

#### Антибактериальная терапия при высеve метициллин-чувствительного *Staphylococcus aureus* (MSSA) и *Haemophilus influenzae*

При выборе антибактериальных препаратов для терапии пациентов с муковисцидозом с высеve *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae* рекомендовано применять ЛС в соответствии с чувствительностью с целью эрадикации причинно-значимого возбудителя (препараты, дозировки и кратность введения представлены в табл. 6, 7) [2] (УУР — С, УДД — 5).

#### Антибактериальная терапия при MRSA-инфекции

При первичном высеve MRSA у стабильных пациентов (вне обострения хронического воспалительного процесса) в качестве первой линии терапии при отсутствии противопоказаний рекомендуется назначение двух антибактериальных препаратов *per os* в течение 1–3 мес, чаще это комбинация рифампицина с фузидовой кислотой или сульфаметоксазол + триметоприм (табл. 8) [2, 20] (УУР — С, УДД — 5).

При первичном высеve MRSA у нестабильных пациентов (при обострении хронического воспалительного процесса) рекомендуется проведение внутривенной или пероральной терапии в течение 2 нед линезолидом или тейкопланином, прочими антибиотиками, активными в отношении MRSA (см. табл. 8) [2, 139, 147–149] (УУР — С, УДД — 5).

Эпидемиологические исследования демонстрируют, что MRSA ассоциируется со сниженной легочной функцией, большей потребностью в медикаментозной терапии и худшей выживаемостью. Для эрадикации возбудителя используют достаточно агрессивные схемы лечения.

**Таблица 6.** Антибактериальные препараты, применяемые у пациентов с муковисцидозом при высефе из мокроты / бронхиального секрета метициллин-чувствительного *Staphylococcus aureus* (MSSA)

**Table 6.** Antibacterial drugs used in patients with cystic fibrosis when cultured methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) from sputum/bronchial secretion

Антибактериальный препарат	Суточные дозы для детей	Способ введения	Кратность введения
Амоксициллин + [клавулановая кислота] (сuspензия для приема внутрь противопоказана детям до 3 мес, таблетки диспергируемые противопоказаны детям до 2 лет, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, противопоказаны детям до 12 лет и с массой тела менее 40 кг)	60–90 мг/кг (расчет по амоксициллину)	Внутрь	2–3
	90–120 мг/кг	В/в	3–4
Оксациллин	200–300 мг/кг	В/в	4–6
Цефалексин (капсулы 250 мг противопоказаны детям до 10 лет, таблетки 250 мг противопоказаны детям до 7 лет)	25–50–100 мг/кг	Внутрь	3–4
Цефазолин	100–150 мг/кг	В/в	2–3
Цефуроксим (сuspензия для приема внутрь противопоказана детям до 3 мес, таблетки противопоказаны детям до 3 лет)	20–30 мг/кг	Внутрь	2
	150–200 мг/кг	В/в	3–4
Цефтриаксон	50–80 мг/кг	В/в	1–2
Цефепим (противопоказан детям до 2 мес жизни)	100–150 мг/кг	В/в	2–3
Азитромицин (таблетки 125 мг противопоказаны детям до 3 лет, супензия для приема внутрь противопоказана детям до 6 мес)	> 6 мес — 10 мг/кг	Внутрь	1 Курс 7–10 дней
Кларитромицин (таблетки противопоказаны детям до 12 лет)	15 мг/кг	Внутрь	2
Джозамицин (противопоказан при массе тела более 10 кг)	40–50 мг/кг	Внутрь	2–3
Клиндамицин (р-р для в/в и в/м введения противопоказан детям до 3 лет, капсулы противопоказаны детям до 8 лет с массой тела до 25 кг)	20–40 мг/кг	Внутрь	3–4
	Детям старше 3 лет 40 мг/кг	В/в	3–4
Доксициклин (противопоказан детям до 8 лет)	Детям с массой тела менее 45 кг в первый день лечения 4 мг/кг, в последующие дни — 2–4 мг/кг Детям с массой тела более 45 кг — как взрослым	Внутрь	1–2
Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] (супензия для приема внутрь противопоказана детям до 6 нед, таблетки противопоказаны детям до 3 лет, раствор для инфузий противопоказан детям до 3 лет)	6–10 мг/кг по триметоприму При тяжелой инфекции возможно увеличение дозы на 50%	Внутрь В/в	2
Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат	250 мг (в первые 2–3 дня лечения доза может быть увеличена в 2 раза)	Ингаляционно	2

#### Антибактериальная терапия при выявлении

в мокроте / бронхиальном секрете

*Pseudomonas aeruginosa*

Рекомендуется одновременное назначение 2–3 противомикробных препаратов из разных групп, что предотвращает развитие устойчивости *P. aeruginosa* и способствует достижению максимального клинического эффекта (эрадикации *P. aeruginosa*) (табл. 9) [2, 6, 20, 134–136, 150, 151] (УУР — С, УДД — 5).

Наиболее часто применяют комбинации аминогликозидов с цефалоспоринами 3–4-го поколения (см. табл. 9). Целесообразно периодически менять комбинации антибиотиков, эффективных в отношении синегнойной палочки. Следует помнить, что лабораторное определение чувствительности микроорганизма к антибиотикам

не всегда полностью совпадает с клиническим ответом на проводимую терапию. В тяжелых случаях, при нестабильном состоянии допускается непрерывное применение препарата [152].

Решение о назначении незарегистрированных препаратов по жизненным показаниям принимается консиллиумом федеральной медицинской организации; ввоз препарата осуществляется в соответствии с законодательной базой для обеспечения пациентов не зарегистрированными в Российской Федерации лекарственными препаратами по жизненным показаниям (приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О порядке применения лекарственных средств у пациентов по жизненным показаниям» от 9 августа 2005 г. № 494).

**Таблица 7.** Антибактериальные препараты, применяемые у пациентов с муковисцидозом при высеце из мокроты / бронхиального секрета *Haemophilus influenzae***Table 7.** Antibacterial drugs used in patients with cystic fibrosis when cultured *Haemophilus influenzae* from sputum / bronchial secretion

Антибиотик	Суточные дозы для детей	Способ введения	Кратность введения
Амоксициллин	60–90 мг/кг	Внутрь	2–3
Амоксициллин + [claveулановая кислота] (сuspензия для приема внутрь противопоказана детям до 3 мес, таблетки диспергируемые противопоказаны детям до 2 лет, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, противопоказаны детям до 12 лет и с массой тела менее 40 кг)	60–90 мг/кг (расчет по амоксициллину)	Внутрь	2–3
	90–120 мг/кг	В/в	3–4
	20–30 мг/кг	Внутрь	2
Цефуроксим (сuspензия для приема внутрь противопоказана детям до 3 мес, таблетки противопоказаны детям до 3 лет)	150–200 мг/кг	В/в	3–4
	8 мг/кг	Внутрь	1–2
Цефтриаксон	50–80 мг/кг	В/в	1–2
Цефотаксим	100–150 мг/кг	В/в	2–4
Цефепим (противопоказан детям до 2 мес жизни)	Детям с массой тела < 40 кг — 100–150 мг/кг Детям с массой тела > 40 кг — 4–6 г	В/в	2–3
Доксициклин (противопоказан детям до 8 лет)	Детям с массой тела до 45 кг в первый день — 4 мг/кг, в последующие дни — 2–4 мг/кг Детям с массой тела более 45 кг — как взрослым	Внутрь	1–2
Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат	500–1000 мг	Ингаляции	2

**Таблица 8.** Антибактериальные препараты, применяемые у пациентов с муковисцидозом при высеце из мокроты / бронхиального секрета метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) [42, 138, 139, 144–148]**Table 8.** Antibacterial drugs used in patients with cystic fibrosis when cultured methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from sputum / bronchial secretion [42, 138, 139, 144–148]

Антибактериальный препарат	Суточная доза для детей	Способ введения	Кратность введения
Рифампицин (в монотерапии не назначают) (противопоказан детям до 1 года)	20 мг/кг/сут (максимально 600 мг/сут)	Внутрь	2
Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] (сuspензия для приема внутрь противопоказана детям до 6 нед, таблетки противопоказаны детям до 3 лет, раствор для инфузий противопоказан детям до 3 лет)	6–10 мг/кг/сут по триметоприму, при тяжелой инфекции возможно увеличение дозы на 50%	Внутрь	2
	В/в		
Фузидовая кислота (противопоказана детям до 3 лет)	40–60 мг/кг #< 1 года: 15 мг/кг 3 раза в день #(до 3 лет) 1–4 года: 250 мг 3 раза в день 5–12 лет: 500 мг 3 раза в день > 12 лет: 750 мг 3 раза в день	Внутрь	3
Клиндамицин (противопоказан детям до 3 лет)	20–40 мг/кг/сут	Внутрь	3–4
	40 мг/кг/сут	В/в	3–4
Доксициклин (противопоказан детям до 8 лет)	Детям с массой тела менее 45 кг в первый день лечения 4 мг/кг/сут, в последующие дни — 2–4 мг/кг/сут Детям с массой тела более 45 кг — как взрослым	Внутрь	1–2

**Таблица 8.** Окончание**Table 8. Ending**

Антибактериальный препарат	Суточная доза для детей	Способ введения	Кратность введения
Тигециклин (противопоказан детям до 8 лет)	В возрасте 8–11 лет — 2,4 мг/кг/сут Максимальная доза — 100 мг Доза с 12 до 17 лет — 100 мг	В/в в течение 30–60 мин	2
Линезолид (таблетированные формы противопоказаны детям до 12 лет)	До 12 лет — 20–40 мг/кг/сут (максимально 600 мг) Старше 12 лет — 1200 мг	Внутрь, в/в	3 — до 12 лет 2 — старше 12
Ванкомицин	40 мг/кг/сут	В/в	2–4
#Ванкомицин (формы для инъекционного применения)	250 мг 2 раза в день К отмеренной дозе добавить хлорида натрия 0,9% до 4 мл	Ингаляционно	2
Тейкопланин	> 1 мес — 10 мг/кг (максимально 400 мг) — 3 дозы каждые 12 ч (нагрузочная доза) Последующие 24 ч 10 мг/кг (максимально 400 мг) — однократно/сут	В/в	1–2
Цефтаролина фосамил (противопоказан детям до 2 мес)	2 мес – 2 года — 24 мг/кг 2–12 лет — 36 мг/кг 12–18 лет 36 мг/кг — разовая доза (разовая доза не должна превышать 400 мг)	В/в	2
Телаванцин	Пациентам старше 18 лет	В/в (не менее 60 мин)	1

Примечание. #Применение лекарственного препарата вне зарегистрированных в инструкции ЛС показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и ребенка в возрасте старше 15 лет.

Note. #The administration of medication outside the indications registered in the drug instructions is performed by the decision of health authorities with the permission of Local Ethical Committee of the medical facility (if any) and with signed informed consent from parents (legal representative) and a child over the age of 15 years.

При хронической колонизации нижних дыхательных путей *P. aeruginosa* для увеличения продолжительности жизни пациентов рекомендуется проведение профилактических курсов антибактериальной терапии [2, 42, 138, 148, 149] (УУР — С, УДД — 5).

#### Стратегия антибиотикотерапии инфекции

#### *Pseudomonas aeruginosa* при муковисцидозе

Эрадикация *P. aeruginosa* при первичном высеве. При отсутствии у пациента клинически значимых респираторных симптомов, при минимальных структурных изменениях в легких и при условии проведения бактериологического мониторинга не реже 4 раз в год рекомендуется проведение одного из 2 режимов антибактериальной терапии с целью эрадикации *P. aeruginosa* для увеличения продолжительности жизни и профилактики снижения функции легких для пациентов всех возрастов [10, 11, 29]:

- ингаляции тобрамицина в виде раствора 300 мг 2 раза в день или в виде капсул с порошком для ингаляций (обе лекарственные формы противопоказаны для детей до 6 лет) 112 мг × 2 раза в день в течение 28 дней [1, 2, 6, 20, 134–136] (УУР — А, УДД — 2), возможна комбинация с ципрофлоксацином (см. табл. 9) в течение 3 нед [1, 2, 20, 42, 134–136, 139, 149] (УУР — А, УДД — 2)

#### **или**

- комбинация ингаляционного колистиметата натрия (1 млн ЕД × 2 раза в день у детей младше 8–10 лет, 2 млн ЕД × 2 раза в день у пациентов 8–10 лет и старше; для детей младше 6 лет назначать по решению врачебного консилиума) [139] в течение 3 мес в сочетании с ципрофлоксацином (см. табл. 9) *per os* из расчета 30–40 мг/кг/сут в два приема в течение от 3 нед до 3 мес в зависимости от возраста [2, 20, 139, 149] (УУР — С, УДД — 5).

При наличии клинически значимых респираторных симптомов, признаков обострения бронхолегочного процесса, у некомпенсированных пациентов рекомендован двухнедельный курс внутривенной комбинированной (два препарата) антисинегнойной терапии с целью эрадикации возбудителя [42, 139, 149, 153] (УУР — С, УДД — 5).

Интерmittирующая и хроническая инфекции *P. aeruginosa*. При интермиттирующей инфекции *P. aeruginosa* возможность санации мокроты пациентов с МВ значительно выше, чем при хронической. В многолетних исследованиях показано, что активная антимикробная терапия позволяет предупредить или отсрочить развитие хронической инфекции *P. aeruginosa* более чем у 80% пациентов с МВ.

Если эрадикация *P. aeruginosa* после проведенного курса антибиотикотерапии у пациента с муковисцидозом не произошла и у пациента развилась хроническая

**Таблица 9.** Антибактериальные препараты, применяемые у пациентов с муковисцидозом при высеве из мокроты / бронхиального секрета *Pseudomonas aeruginosa*

**Table 9.** Antibacterial drugs used in patients with cystic fibrosis when cultured *Pseudomonas aeruginosa* from sputum / bronchial secretion

Антибактериальный препарат	Суточная доза для детей	Способ введения	Кратность введения
Амикацин	20–30 мг/кг	В/в	1
Гентамицин	10 мг/кг	В/в	1
Ципрофлоксацин (противопоказан детям с муковисцидозом до 5 лет)	#< 1 мес — 30 мг/кг > 1 мес — 40 мг/кг (максимально 750 мг)	Внутрь	2
	10 мг/кг	В/в	2
#Левофлоксацин (противопоказан до 18 лет)	16–20 мг/кг	Внутрь	1–2
	16–20 мг/кг	В/в	2
Цефтазидим	150–250 мг/кг	В/в	2–3
Цефепим (противопоказан детям до 2 мес жизни)	100–150 мг/кг	В/в	2–3
Цефепим + [сульбактам] (противопоказан детям до 2 мес жизни)	с 2 мес — 50–80 мг/кг	В/в	2–3
Цефтазидим + [авибактам]	До 18 лет не применяется	В/в	3
Цефтолозан + [тазобактам]	#90–120 мг/кг	В/в	3 (в случае, если МПК для <i>P. aeruginosa</i> равна или более 2 мг/л — 30–40 мг/кг (по цефтолозану) 4 введения в сутки (каждые 6 ч))
Пиперациллин + [тазобактам] (противопоказан детям до 2 лет)	270–360 мг/кг	В/в	3–4
Цефоперазон + [сульбактам]	150–200 мг/кг	В/в	2
Азtreонам (противопоказан до возраста 9 мес)	150–250 мг/кг	В/в	4
Имипенем + циластин (противопоказан детям до 3 мес жизни)	50–100 мг/кг по имипенему	В/в	3–4
Меропенем (противопоказан детям до 3 мес жизни)	60–120 мг/кг	В/в	3
Дорипенем	До 18 лет не применяется	В/в	3
Фосфомицин (противопоказан детям до 12 лет)	0,2–0,4 г/кг	В/в	3–4

Примечание. #Применение лекарственного препарата у детей вне зарегистрированных в инструкции ЛС показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и ребенка в возрасте старше 15 лет. При наличии медицинских показаний (по жизненным показаниям, включая индивидуальную непереносимость, далее — по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии осуществляется назначение лекарственных препаратов не по международному непатентованному наименованию, а по торговому наименованию (ч. 15 ст. 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» и п. 6 Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, утвержденного приказом Минздрава России от 14 января 2019 г. № 4н). Решение врачебной комиссии оформляется протоколом и вносится в медицинскую документацию пациента. Решение о назначении незарегистрированных препаратов по жизненным показаниям принимается консилиумом федеральной медицинской организации; ввоз препарата осуществляется в соответствии с законодательной базой для обеспечения пациентов не зарегистрированными в Российской Федерации лекарственными препаратами по жизненным показаниям (приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» от 9 августа 2005 г. № 494).

Note. #The administration of medication outside the indications registered in the drug instructions is performed by the decision of health authorities with the permission of Local Ethical Committee of the medical facility (if any) and with signed informed consent from parents (legal representative) and a child over the age of 15 years. If clinically indicated (for vital indications, including individual intolerance, herein-after — for vital indications) and by decision of health authorities, medications are prescribed not by the international nonproprietary name but by the commercial name (part 15 of art. 37 of the Federal Law dated November 21, 2011 № 323 “On fundamental healthcare principles in the Russian Federation” and paragraph 6 of the Procedure for prescribing drugs, prescription forms for drugs, procedure for issuing these forms, its accounting and storage, approved by the Order of the Ministry of Health of Russian Federation, dated January 14, 2019 № 4н). The decision of health authorities is drawn up by the protocol and recorded into the patient’s medical record. The decision on administration of unregistered drugs for vital indications is made by the council of federal medical facility; medication import is carried out according to the legislation on providing patients with medicinal products not registered in Russian Federation for vital indications (Order of the Ministry of Health and Social Development of Russian Federation “On the procedure for the use of medications in patients for vital indications” dated August 9, 2005, № 494).

синегнойная инфекция, рекомендовано назначение ингаляционной противосинегнойной терапии (тобрамицин или колистиметат натрия) (табл. 10) [154] (УУР — С, УДД — 5).

#### Антибактериальная терапия при высыпах

##### из мокроты / бронхиального секрета

##### Burkholderia cepacia complex

Общими следует считать следующие правила антимикробной терапии пациентов с МВ, инфицированных *B. cepacia complex*.

При инфицировании *Burkholderia cepacia complex* вследствие ее высокой вирулентности рекомендуется немедленная антибактериальная терапия [1, 2, 42, 139, 148, 149, 155, 156] (УУР — С, УДД — 5).

Инфицирование *Burkholderia cepacia complex* достоверно ухудшает клиническое состояние пациента и прогноз. Есть отдельные сообщения об успешной эрадикации некоторых изолятов с применением ранней агрессивной антибактериальной терапии до формирования хронической инфекции. При этом следует учесть, что доказательная база в отношении терапии данной инфекции в настоящее время невелика. Препараты, применяемые при данной инфекции, представлены в табл. 11.

Для терапии пациента с МВ с высыпом *Burkholderia cepacia complex* (как при первичном высыпе, так и для лечения обострения бронхолегочного процесса) рекомендовано отдавать предпочтение комбинации из трех препаратов (как более эффективной) курсом от 3 нед и более, а также комбинировать внутривенный и ингаляционный и/или пероральный путь введения антибактериальных препаратов [139, 148, 157] (УУР — С, УДД — 5).

Для детей старше 12 лет и взрослых рекомендовано ингаляционное применение тобрамицина (в виде рас-

твора или в виде капсул с порошком для ингаляций), а также меропенема и цефтазидима, предназначенных для внутривенного использования (см. табл. 11). Возможно ингаляционное применение тиамфеникола глицинат ацетилцистеината (см. табл. 11). Выбор ингаляционного антибиотика осуществляется в зависимости от клинической эффективности, переносимости и результата чувствительности в посеве мокроты [2, 42, 138, 139, 148] (УУР — С, УДД — 5).

#### Антибактериальная терапия при высыпах

##### из бронхиального секрета *Achromobacter* spp.

Общими следует считать следующие правила антимикробной терапии пациентов с МВ, инфицированных *Achromobacter* spp.

При высыпах из бронхиального секрета *Achromobacter* spp. рекомендовано применять антибактериальную терапию в соответствии с чувствительностью микроорганизма (табл. 12) [1, 2, 42, 138, 139, 158–160] (УУР — С, УДД — 5).

*Achromobacter* spp. характеризуется мультирезистентностью, способностью формировать биопленки, что объясняет неудачи антибактериальной эрадикационной терапии микроорганизма при хронической инфекции. Повторный высып *Achromobacter* spp., сопровождающийся увеличением продукции специфических преципитирующих антител, ассоциируется с более быстрым падением легочной функции, сопоставимым с таковым при хронической синегнойной инфекции (к заболеванию предрасполагает иммуно-дефицит).

При первом высыпе *Achromobacter* spp. или при обострении бронхолегочного процесса, связанном с *Achromobacter* spp., пациентам с МВ рекомендовано внутривенное введение комбинации двух антибио-

**Таблица 10.** Схема антибактериальной терапии при хронической синегнойной инфекции [2, 20, 153]

**Table 10.** Antibacterial therapy regimen for chronic pseudomonas infection [2, 20, 153]

Ингаляции тобрамицина в растворе для ингаляций 300 мг или тобрамицина в капсулах с порошком для ингаляций — 112 мг (4 капсулы) дважды в сутки интермиттирующими курсами 28 дней приема, 28 дней перерыв, всего 6 курсов в год (обе лекарственные формы противопоказаны детям до 6 лет)
<b>или</b>
Раствор для ингаляций колистиметат натрия 1–4 млн ЕД/24 ч постоянно или другой антибиотик в ингаляциях постоянно всем детям с хронической колонизацией синегнойной палочки (противопоказан детям до 6 лет)
У пациентов с прогрессирующими снижением функции легких и частыми обострениями, а также при недостаточном эффекте от ингаляционной антибактериальной терапии основной режим терапии включает 2-недельный курс внутривенной антимикробной терапии каждые 3 мес
Препараты для внутривенного введения: тобрамицин 10 мг/кг, или амикацин 20 мг/кг 1 раз в день, или тобрамицин 10–12 мг/кг в день (до достижения в сыворотке крови концентрации 1–2 мкг/мл) + цефтазидим 150–200 мг/кг в день в/в, или + меропенем 60–120 мг/кг/24 ч в/в, или + другой антибиотик, активный против синегнойной палочки. При клинической нестабильности, в т.ч. при присоединении острой респираторной инфекции, — увеличение продолжительности курсов в/в антибактериальной терапии до 3 нед, и/или сокращение интервалов между курсами, и/или прием ципрофлоксацина/#офлоксацина 20–40 мг/кг/сут внутрь между курсами в/в антибактериальной терапии, а также непрерывная ингаляционная антибактериальная терапия курсами тобрамицина и колистиметата натрия (обе лекарственные формы противопоказаны детям до 6 лет)

Примечание. #Применение у детей лекарственного препарата вне зарегистрированных в инструкции ЛС показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и ребенка в возрасте старше 15 лет; тобрамицин (раствор для ингаляций), тобрамицин (капсулы с порошком для ингаляций), колистиметат натрия (раствор для ингаляций) противопоказаны детям до 6 лет; офлоксацин противопоказан детям до 18 лет; противопоказания для остальных ЛС — см. табл. 9.

Note. #The administration of medication outside the indications registered in the drug instructions is performed by the decision of health authorities with the permission of Local Ethical Committee of the medical facility (if any) and with signed informed consent from parents (legal representative) and a child over the age of 15 years; tobramycin (inhalation solution), tobramycin (inhalation powder capsules), colistimethate sodium (inhalation solution) are contraindicated to children under 6 years of age; ofloxacin is contraindicated to children under 18 years of age; contraindications for other drugs are presented in table 9.

**Таблица 11.** Антибактериальные препараты, применяемые у пациентов с муковисцидозом при эрадикации и терапии инфекции, вызванной *Burkholderia cepacia* complex [2, 42, 138, 139, 148]

**Table 11.** Antibacterial drugs used in patients with cystic fibrosis during eradication and treatment of infection caused by *Burkholderia cepacia* complex [2, 42, 138, 139, 148]

Антибактериальный препарат	Суточная доза для детей	Способ введения	Кратность введения/сут
Цефтазидим + [авибактам] (противопоказан детям до 3 мес жизни)	В возрасте 3–6 мес — 40 мг/кг/10 мг/кг В возрасте 6 мес – 18 лет — 50 мг/кг/12,5 мг/кг (максимально 2000/500 мг)	В/в	3
#Цефтазидим (форма для инъекционного применения)	2 г	Ингаляционно	2
#Цефтазидим	300 мг/кг	В/в	3
Меропенем (противопоказан детям до 3 мес жизни)	120 мг/кг	В/в	3
#Дорипенем	Не разрешен	В/в	3
Пиперациллин + [тазобактам] (противопоказан детям до 3 мес жизни)	400–500 мг/кг	В/в	3
#Азtreонам (противопоказан детям до 9 мес жизни)	150–250 мг	В/в	2–4
#Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] (супспензия для перорального применения противопоказана детям до 6 нед, инъекционная форма противопоказана до 3 лет)	20 мг/кг (по триметоприму)	В/в и внутрь	3
#Миноциклин (противопоказан детям до 8 лет)	После 8 лет: 2–3 мг/кг	Внутрь	1–2
Ципрофлоксацин (противопоказан детям до 5 лет с МВ и высыпом <i>P. aeruginosa</i> , по остальным показаниям — до 18 лет)	< 1 мес — 30 мг/кг > 1 мес — 40 мг/кг (максимально 750 мг) [8, 9]	Внутрь	2
#Левофлоксацин	10 мг/кг	В/в	2
	16–20 мг/кг	Внутрь	1–2
	16–20 мг/кг	В/в	2
Доксициклин (противопоказан детям до 8 лет)	Детям с массой тела менее 45 кг в первый день лечения 4 мг/кг, в последующие дни — 2–4 мг/кг. Детям с массой тела более 45 кг — как взрослым	Внутрь	1–2
#Хлорамфеникол (таблетки противопоказаны детям до 3 лет или с массой тела < 20 кг)	50–100 мг/кг	Внутрь, в/в	3–4
#Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат	500–1000 мг	Ингаляционно	2

**Примечание.** При наличии медицинских показаний (по жизненным показаниям, включая индивидуальную непереносимость, далее — по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии осуществляется назначение лекарственных препаратов не по международному непатентованному наименованию, а по торговому наименованию (ч. 15 ст. 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» и п. 6 Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, утвержденного приказом Минздрава России от 14 января 2019 г. № 4н). Решение врачебной комиссии оформляется протоколом и вносится в медицинскую документацию пациента. #Применение лекарственного препарата вне зарегистрированных в инструкции ЛС показаний проводится по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законных представителей) и ребенка в возрасте старше 15 лет.

**Note.** If clinically indicated (for vital indications, including individual intolerance, hereinafter — for vital indications) and by decision of health authorities, medications are prescribed not by the international nonproprietary name but by the commercial name (part 15 of art. 37 of the Federal Law dated November 21, 2011 № 323 “On fundamental healthcare principles in the Russian Federation” and paragraph 6 of the Procedure for prescribing drugs, prescription forms for drugs, procedure for issuing these forms, its accounting and storage, approved by the Order of the Ministry of Health of Russian Federation, dated January 14, 2019 № 4н). #The administration of medication outside the indications registered in the drug instructions is performed by the decision of health authorities with the permission of Local Ethical Committee of the medical facility (if any) and with signed informed consent from parents (legal representative) and a child over the age of 15 years.

тиков различных классов курсом 14–21 день с целью эрадикации возбудителя:

- **1-я линия** — пиперациллин + тазобактам/меропенем/сульфаметоксазол + триметоприм (см. табл. 12);
- **2-я линия** — цефтазидим, миноциклин, колистиметат натрия, хлорамфеникол; комбинированная терапия — меропенем и ципрофлоксацин (левофлоксацин) (см. табл. 12);

**Таблица 12.** Антибактериальные препараты, применяемые у пациентов с муковисцидозом при высыпании из мокроты / бронхиального секрета *Achromobacter* spp. [1, 2, 42, 138, 139, 148, 158–160, 162]

**Table 12.** Antibacterial drugs used in patients with cystic fibrosis when cultured *Achromobacter* spp. from sputum / bronchial secretion [1, 2, 42, 138, 139, 148, 158–160, 162]

Антибактериальные препараты	Суточная доза для детей	Способ введения	Кратность введения
#Цефтазидим (форма для инъекционного применения)	В возрасте до 2 мес — 25–50 мг/кг/сут Старше 2 мес — 50–100 мг/кг/сут	Ингаляционно	2
#Цефтазидим	300 мг/кг	В/в	3
#Меропенем (форма для инъекционного применения)	250–500 мг	Ингаляционно	2
#Меропенем	120 мг/кг	В/в	3
Пиперациллин + тазобактам	400–500 мг/кг	В/в	3
#Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм]	20 мг/кг (по триметоприму)	В/в и внутрь	3
#Доксициклин	Детям с массой тела до 45 кг в первый день 4 мг/кг, в последующие дни — 2–4 мг/кг  Детям с массой тела более 45 кг — как взрослым	Внутрь	1–2
#Хлорамфеникол	50–100 мг/кг	Внутрь, в/в	3–4
#Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат	500–1000 мг	Ингаляционно	2
#Колистиметат натрия	2–4 млн ЕД	Ингаляционно	1
#Цефоперазон + [сульбактам]	150–200 мг/кг	В/в	2
#Имипенем + [циластатин]	50–100 мг/кг в день по имипенему	В/в	3–4
#Имипенем +[циластатин]	250–500 мг	Ингаляционно	2
#Миноциклин	Детям старше 8 лет — в начальной дозе 4 мг/кг, в дальнейшем — 2 мг/кг каждые 12 ч	Внутрь	2
#Тобрамицин (раствор для ингаляций противопоказан детям до 6 мес жизни)	600 мг	Ингаляционно	2

Примечание. #Применение лекарственного препарата вне зарегистрированных в инструкции ЛС показаний проводится по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законных представителей) и ребенка в возрасте старше 15 лет. При наличии медицинских показаний (по жизненным показаниям, включая индивидуальную непереносимость, далее — по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии осуществляется назначение лекарственных препаратов не по международному непатентованному наименованию, а по торговому наименованию (ч. 15 ст. 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» и п. 6 Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, утвержденного приказом Минздрава России от 14 января 2019 г. № 4н). Решение врачебной комиссии оформляется протоколом и вносится в медицинскую документацию пациента.

Note. #The administration of medication outside the indications registered in the drug instructions is performed by the decision of health authorities with the permission of Local Ethical Committee of the medical facility (if any) and with signed informed consent from parents (legal representative) and a child over the age of 15 years. If clinically indicated (for vital indications, including individual intolerance, hereinafter — for vital indications) and by decision of health authorities, medications are prescribed not by the international nonproprietary name but by the commercial name (part 15 of art. 37 of the Federal Law dated November 21, 2011 № 323 “On fundamental healthcare principles in the Russian Federation” and paragraph 6 of the Procedure for prescribing drugs, prescription forms for drugs, procedure for issuing these forms, its accounting and storage, approved by the Order of the Ministry of Health of Russian Federation, dated January 14, 2019 № 4н). The decision of health authorities is drawn up by the protocol and recorded into the patient's medical record.

(см. табл. 12) в течение 1 мес [1, 2, 42, 138, 139, 148, 158–162] (УУР — С, УДД — 5).

При хронической инфекции *Achromobacter* spp. у пациентов с МВ рекомендовано применять ингаляции длительно:

- **1-я линия** — колистиметата натрия (раствор для ингаляций);
- **2-я линия** — меропенем;
- **альтернативная терапия** — цефтазидим и тобрамицин (раствор для ингаляций или капсулы с порошком для ингаляций);
- **3-я линия** — для лечения обострений, обусловленных *Achromobacter* spp., используют комбинацию двух антисинегнойных антибиотиков различных классов [1,2,42,138,139,148,158–160, 162] (УУР — С, УДД — 5).

#### Антибактериальная терапия микобактериоза

Поражение легких, вызванное НТМБ, может представлять серьезную опасность для здоровья пациентов с МВ, однако на современном этапе диагностика и лечение микобактериоза не стандартизированы.

**Таблица 13.** Антибактериальные препараты, применяемые у пациентов с муковисцидозом при выделении из мокроты / бронхиального секрета микобактерий *Micobacterium avium* complex и *Mycobacterium abscessus* complex [2, 164–166]

**Table 13.** Antibacterial drugs used in patients with cystic fibrosis when cultured *Micobacterium avium* complex and *Mycobacterium abscessus* complex from sputum / bronchial secretion [2, 164–166]

Антибактериальный препарат	Суточная доза для детей	Способ введения	Кратность введения
#Амикацин	Детям: 15–30 мг/кг Подросткам: 10–15 мг/кг Максимальная доза: 1500 мг	В/в	1
#Амикацин	250–500 мг	Ингаляционно	2
#Азитромицин	Детям: 10–12 мг/кг Подросткам: дозировка для взрослых Максимальная доза: 500 мг	Внутрь	1
#Цефокситин	150 мг/кг Максимальная доза: 12 г/день	В/в	3–4
#Кларитромицин	7,5 мг/кг Максимальная доза: 500 мг	Внутрь	2
	Не рекомендуется	В/в	2
#Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм]	10–20 мг/кг (по триметоприму)	Внутрь	2
		В/в	2
#Этамбутол	Младенцам и детям: 15 мг/кг Подросткам: 15 мг/кг	Внутрь	1
#Имипенем + [циластатин]	Расчет дозы по имипенему: при массе тела до 40 кг — 60–120 мг/кг Максимальная доза: 2000 мг	В/в	2–3
#Линезолид	< 12 лет: 10 мг/кг 12 лет и старше: 10 мг/кг Максимальная доза: 600 мг	Внутрь	1–2
	< 12 лет: 10 мг/кг 12 лет и старше: 10 мг/кг Максимальная доза: 600 мг	В/в	1–2
#Моксифлоксацин	7,5–10 мг/кг Максимальная доза: 400 мг/день	Внутрь	1
	7,5–10 мг/кг Максимальная доза: 400 мг/день	В/в	1

Диагностически значимыми критериями микобактериоза у пациентов с МВ рекомендуется считать положительный мазок на наличие кислотоустойчивых бактерий в материале из дыхательных путей, наличие роста НТМБ или микобактерий туберкулеза на питательных средах, подтверждение одного и того же вида микобактерий как минимум из двух образцов, наличие результатов теста лекарственной чувствительности НТМБ [163–167] (УУР — С, УДД — 5).

При выборе антибиотиков для терапии инфекции НТМБ у пациентов с МВ рекомендовано ориентироваться на тест на лекарственную чувствительность с целью повышения эффективности терапии [165, 166] (УУР — С, УДД — 5). Режимы приема антибиотиков при инфекции НТМБ представлены в табл. 13.

Критерием эффективного лечения НТМБ у пациентов с МВ рекомендовано считать отсутствие роста микобактерий на питательных средах не менее чем в трех последовательно взятых образцах диагностического материала (мокрота) [163–167] (УУР — С, УДД — 5).

**Таблица 13.** Окончание**Table 13.** Ending

Антибактериальный препарат	Суточная доза для детей	Способ введения	Кратность введения
#Миноциклин	2 мг/кг Максимальная доза: 200 мг	Внутрь	1–2
#Доксициклин (противопоказан детям до 8 лет)	< 12 лет с массой тела < 50 кг: 4 мг/кг 12 лет и старше: 200 мг	Внутрь	2
#Рифампицин	10–20 мг/кг Максимальная доза: 600 мг	Внутрь	1
Рифабутин	5–10 мг/кг Максимальная доза: 300 мг	Внутрь	1
#Стрептомицин	20–40 мг/кг Максимальная доза: 1000 мг	В/в В/м	1
#Тигециклин	8–11 лет: 1,2 мг/кг Максимальная доза: 50 мг 12 лет и старше: ударная доза 100 мг, затем — 50 мг	В/в	2

Примечание. #Применение лекарственного препарата вне зарегистрированных в инструкции ЛС показаний проводится по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законных представителей) и ребенка в возрасте старше 15 лет. Все препараты, применяемые при MAC и MABSC, назначаются вне инструкции (off-label) по жизненным показаниям. Возрастные ограничения указаны в дозировках для детей, расчет приводится в соответствии с Согласованными рекомендациями Американского фонда кистозного фиброза (муковисцидоза) и Европейского общества кистозного фиброза по лечению микобактериоза у пациентов с кистозным фиброзом, рекомендациями по ведению болезней легких, вызванных НТМБ, и другими согласительными документами [2, 164–166].

Note. #The administration of medication outside the indications registered in the drug instructions is performed by the decision of health authorities with the permission of Local Ethical Committee of the medical facility (if any) and with signed informed consent from parents (legal representative) and a child over the age of 15 years. All drugs used at MAC and MABSC are prescribed off-label for vital indications. Age limits are indicated in pediatric dosages calculated according to the American Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society Guidelines for the treatment of mycobacteriosis in patients with cystic fibrosis, Guidelines for the management of nontuberculous mycobacteria-induced lung diseases, and other consensus papers [2, 164–166].

#### Антибактериальная терапия микобактериоза, вызванного *Mycobacterium abscessus* complex

Учитывая недостаток данных клинических исследований, существует большое разнообразие называемых режимов терапии. Общими следует считать следующие согласованные рекомендации по антибиотикотерапии пациентов с МВ при MABSC [165, 166]. Пациентам с МВ и НТМБ рекомендовано проводить двухфазное лечение микобактериоза, вызванного представителями MABSC, — фаза интенсивного лечения должна сменяться фазой поддерживающего лечения с целью эрадикации данного возбудителя [165, 166] (УУР — С, УДД — 5).

Категорически не рекомендуется применение моно-терапии макролидами или иным антимикробным средством при лечении микобактериоза, вызванного НТМБ из группы MABSC, с целью предотвращения развития резистентности НТМБ [164–166] (УУР — С, УДД — 5).

#### Антибактериальная терапия микобактериозов, вызванных *Mycobacterium avium* complex

Общими следует считать следующие рекомендации по антибиотикотерапии пациентов с МВ, инфицированных MAC [164–166].

В случае с чувствительной к кларитромицину формой поражения НТМБ группы MAC рекомендовано применять лекарственную схему лечения на основе ежедневного перорального приема макролида (предпочтительно азитромицина), рифампицина и этамбутика (см. табл. 13) [164, 168] (УУР — С; УДД — 5).

Категорически не рекомендуется применение моно-терапии макролидным препаратом или иным антимикробным средством при лечении НТМБ группы MAC с целью профилактики развития резистентности [165, 166] (УУР — С; УДД — 5).

В случаях выявления у пациентов с МВ более одного вида НТМБ рекомендуется проводить микробиологическое исследование для определения того, какая/какие из микобактерий выделяются постоянно и какая/какие являются причиной заболевания [169, 170] (УУР — С, УДД — 5).

Пациентов с МВ с заболеваниями легких, вызванными НТМБ, рекомендовано обследовать на предмет АБЛА, так как микобактериозы, нередко сочетаются с АБЛА и/или высыпаниями грибов рода *Aspergillus* в мокроте или образцах БАЛ [164] (УУР — С, УДД — 5).

#### **Терапия поражений легких, вызванных грибами рода *Aspergillus***

Результаты проведенного в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина в 2014–2017 гг. исследования свидетельствуют, что колонизация дыхательных путей *Aspergillus* spp. возникает у 22% пациентов с МВ, а различные варианты аспергиллеза — у 9,2% [171].

Наиболее частый вариант аспергиллеза у пациентов с МВ — АБЛА. Его частота у подростков и взрослых пациентов с МВ — 10–15%, у детей младшего возраста — реже [38, 39]. ХАЛ развивается у 2–5% пациентов с МВ. Инвазивный аспергиллез легких у пациентов с МВ возникает редко (0,5–1%) [171].

Грибы рода *Aspergillus* могут колонизировать дыхательные пути пациентов с МВ или вызывать, в зависимости от состояния иммунной системы пациента, АБЛА, ХАЛ и инвазивный аспергиллез [17, 37, 68, 69].

При АБЛА и ХАЛ рекомендовано применение антимикотических препаратов как этиотропной терапии (табл. 14) [17, 37, 68, 69] (УУР — С, УДД — 5).

### **Терапия аллергического бронхолегочного аспергиллеза**

При АБЛА рекомендовано применение кортикоステроидов для системного применения и противогрибковых ЛС группы триазолов (вориконазол и итраконазол) [37, 68, 174] (УУР — С, УДД — 5).

### **Терапия хронического аспергиллеза легких**

В качестве лечения ХАЛ у пациентов с МВ рекомендовано использование длительного курса противогрибковых ЛС, лечение фонового заболевания и уменьшение ятрогенной иммуносупрессии, а также хирургическое удаление очагов поражения [15, 17, 18] (УУР — С, УДД — 5).

### **Терапия внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы**

Заместительную терапию панкреатическими ферментами (панкреатин) в виде мини-микросфер с рН-чувствительным покрытием без применения метакриловой кислоты [175–179] с или без желатиновой капсулы рекомендовано назначать всем пациентам с МВ, включая новорожденных, имеющим клинические проявления кишечного синдрома или низкую концентрацию панкреатической эластазы 1 в кале (< 200 мкг/г), при отсутствии противопоказаний. Цель вмешательства — коррекция внешнесекреторной панкреатической недостаточности (по клиническим показателям и отсутствию нейтрального жира в копрограмме) [2, 25, 177–180] (УУР — В, УДД — 3).

### **Терапия эндокринной недостаточности поджелудочной железы (МЗСД)**

Терапия диабета при МВ (МЗСД) в целом должна соответствовать стандартам помощи всем пациентам с диабетом, но имеются особые требования к лечению больных МВ [49, 73].

Лечить пациентов с МЗСД рекомендовано у специалистов многопрофильной команды, имеющей опыт работы с МЗСД, и при этом поддерживать контакт и консультироваться со специалистами по МВ с целью эффективного ведения больных с учетом особенностей основной нозологии [49, 73] (УУР — С, УДД — 5).

При лечении МЗСД рекомендуются обучение самостоятельному уходу при диабете, инсулинотерапия и аэробная нагрузка не менее 150 мин в неделю с целью адекватного контроля МЗСД и предотвращения осложнений [49, 73] (УУР — С, УДД — 5).

Также целесообразно соблюдение рекомендаций по питанию пациентов с муковисцидозом для больных с МЗСД. Изменение потребления калорий, жиров, белков, углеводов или соли в результате диагностики диабета не допускается. Рекомендуются равномерное распределение углеводов в течение суток и замена рафинированных на защищенные с целью поддержания нутритивного статуса [49, 73] (УУР — С, УДД — 5).

Лечить МЗСД у пациентов с МВ рекомендуется инсулинами, а не пероральными гипогликемическими препа-

ратами с целью оптимального контроля уровня глюкозы в крови [49, 73, 181, 182] (УУР — С, УДД — 5).

Во время обострений легочного процесса рекомендуется чаще проверять уровень гликемии (до 3–6 раз в день), которая повышается на фоне воспаления, и увеличить дозу инсулина — как болясного, так и базисного — с целью оптимального контроля уровня глюкозы в крови и своевременной коррекции дозы инсулинов [49, 73] (УУР — С, УДД — 5).

Рекомендуется проведение мониторинга осложнений МЗСД согласно мониторингу других форм диабета для организации профилактических мероприятий [49, 73] (УУР — С, УДД — 5).

### **Терапия поражения печени**

Пациентам с МВ с целью предотвращения гепатобилиарной патологии и терапии имеющихся поражений печени рекомендуется назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (противопоказание до 3 лет для капсул, нет противопоказаний для суспензии для приема внутрь) при отсутствии медицинских противопоказаний [1, 2, 20, 183, 184] (УУР — С, УДД — 5).

При развитии хронической печеночной энцефалопатии, асцита, варикозно расширенных вен пищевода и желудка 3–4-й степени и кровотечения из них рекомендовано проводить терапию согласно соответствующим клиническим рекомендациям [2, 184, 185] (УУР — С, УДД — 5).

### **Терапия остеопороза у пациентов с муковисцидозом**

Задачами лечения остеопороза являются предотвращение переломов костей, повышение качества жизни, замедление или прекращение потери костной массы, у детей — обеспечение нормального роста. Рекомендовано лечение основного заболевания при вторичном остеопорозе у пациентов с МВ [34, 76, 102, 186] (УУР — С, УДД — 5).

Колекальциферол, в том числе в форме капель для приема внутрь, рекомендован всем пациентам с МВ в качестве терапии недостаточности витамина D. Прием один раз в день ежедневно или один раз в неделю (в эквивалентных дозах) для поддержания концентрации 25(OH)D сыворотки не менее 30 нг/мл [76, 187–189] (УУР — С, УДД — 5).

Терапию остеопороза при МВ рекомендовано проводить согласно клиническим рекомендациям по остеопорозу [34, 102, 186] (УУР — С, УДД — 5).

### **Терапия хронического риносинусита и назального полипоза**

При наличии ХРС рекомендуется ирригационная терапия [99, 190] (УУР — А, УДД — 1).

При наличии назального полипоза рекомендуется терапия кортикостероидами в виде назального спрея [76, 191, 192] (УУР — А, УДД — 1). Доказана эффективность в отношении уменьшения размера полипов; предпочтение следует отдавать кортикостероидам в виде назального спрея с наименьшей степенью системной абсорбции (мометазона фуроат в дозе 400 мкг/сут у взрослых, 200 мкг/сут у детей с 2 лет, длительными курсами от 2 до 12 мес, в некоторых случаях — дольше), в т.ч. после ринохирургического лечения.

Терапия хронического полипозного риносинусита проводится дорназой альфа (см. раздел «Муколитическая терапия»).

**Таблица 14.** Антимикотики, применяемые при аллергическом бронхолегочном аспергиллезе и хроническом аспергиллезе легких [17, 37, 68, 69]

Антимикотик	Суточные дозы для детей	Путь введения	Кратность приема в день
#Вориконазол (противопоказан детям до 2 лет)	18 мг/кг	Внутрь	2
#Вориконазол (противопоказан детям до 2 лет)	18 мг/кг в 1-е сут, затем 16 мг/кг	В/в	2
#Итраконазол таблетки (противопоказаны детям до 3 лет)	До 12 лет: 5 мг/кг Старше 12 лет: 200 мг	Внутрь	2
#Позаконазол таблетки	—	Внутрь	1 (в первый день — 2 раза в день)
#Позаконазол супензия для приема внутрь (противопоказан детям до 13 лет)	—	Внутрь	2–4
#Каспофунгин (противопоказан детям до 3 мес жизни)	70 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, затем по 50 мг/м <sup>2</sup> (суточная доза не выше 70 мг)	В/в	1
#Амфотерицин В [липосомальный]	3–5 мг/кг/сут	В/в	1
#Амфотерицин В [липидный комплекс]	5 мг/кг/сут	В/в	1
#Амфотерицин В	0,6–1,0 мг/кг/сут	В/в	1
#Амфотерицин В [липосомальный] форма для инъекционного применения (противопоказан детям до 1 мес жизни)	12,5 мг	#Ингаляционно через небулайзер <sup>1, 2</sup>	2 раза в неделю
#Амфотерицин В [липидный комплекс] (форма для инъекционного применения)	12,5 мг	#Ингаляционно через небулайзер <sup>1, 2</sup>	2 раза в неделю

**Примечание.** #Применение лекарственного препарата у детей вне зарегистрированных в инструкции ЛС показаний проводится по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законных представителей) и ребенка в возрасте старше 15 лет; 1 — применение лекарственных форм для парентерального применения в виде ингаляций разрешается консилиумом специалистов по жизненным показаниям, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия родителей (опекуна) и ребенка в возрасте старше 15 лет, в условиях специализированного стационара. В дальнейшем при хорошей переносимости прием препарата разрешен в амбулаторных условиях; 2 — ингаляции #амфотерицина В [липосомального] или #амфотерицина В [липидного комплекса] могут быть альтернативой или дополнительной противогрибковой терапией в лечении АБЛА при недостаточной эффективности терапии системными антимикотиками, непереносимости азольных ЛС или при потенциально опасных лекарственных взаимодействиях [138, 172, 173]. При наличии медицинских показаний (по жизненным показаниям, включая индивидуальную непереносимость, далее — по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии осуществляется назначение лекарственных препаратов не по международному непатентованному наименованию, а по торговому наименованию (ч. 15 ст. 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» и п. 6 Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, утвержденного приказом Минздрава России от 14 января 2019 г. № 4н). Решение врачебной комиссии оформляется протоколом и вносится в медицинскую документацию пациента. При использовании #вориконазола и других средств группы триазолов всегда следует учитывать возможность лекарственных взаимодействий. Например, при назначении #вориконазола следует отменить рифампицин или другие индукторы ферментов цитохрома Р-450 (ингибиторы протонной помпы, карbamазепин, фенитоин), поскольку в этих случаях терапевтическая концентрация #вориконазола в плазме и тканях обычно не достигается. У пациентов, получающих длительную терапию #вориконазолом, могут развиваться кожные реакции фоточувствительности. Во время лечения пациентам рекомендуется избегать интенсивного или длительного облучения прямым солнечным светом.

**Note.** #The administration of medication outside the indications registered in the drug instructions is performed by the decision of health authorities with the permission of Local Ethical Committee of the medical facility (if any) and with signed informed consent from parents (legal representative) and a child over the age of 15 years; 1 — administration of medications for parenteral use in the form of inhalations is allowed by specialists council for vital indications, with the permission of Local Ethical Committee of the medical facility (if any) and with signed informed consent from parents (legal representative) and a child over the age of 15 years, within special hospitals. Lately, in case of good tolerance, the medication is allowed within outpatient clinics; 2 — inhalation of #amphotericin B [liposomal] or #amphotericin B [lipid complex] may be an alternative or additional antifungal therapy in the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in case of lack of efficacy of systemic antimycotic therapy, intolerance to aerosol therapy, or in case of potentially dangerous drug-drug interaction [138, 172, 173]. If clinically indicated (for vital indications, including individual intolerance, hereinafter — for vital indications) and by decision of health authorities, medications are prescribed not by the international nonproprietary name but by the commercial name (part 15 of art. 37 of the Federal Law dated November 21, 2011 № 323 “On fundamental healthcare principles in the Russian Federation” and paragraph 6 of the Procedure for prescribing drugs, prescription forms for drugs, procedure for issuing these forms, its accounting and storage, approved by the Order of the Ministry of Health of Russian Federation, dated January 14, 2019 № 4н). The decision of health authorities is drawn up by the protocol and recorded into the patient’s medical record. We should consider the possibility of drug-drug interactions at administration of #voriconazole or other medications from triazole group. For example, when prescribing #voriconazole, rifampicin or other inducers of cytochrome R-450 enzymes (proton pump inhibitors, carbamazepine, phenytoin) should be discontinued, since the therapeutic concentration of #voriconazole in plasma and tissues cannot be usually achieved in these cases. Patients receiving long-term #voriconazole therapy may develop cutaneous photosensitivity reactions. Thus, patients are advised to avoid intense or prolonged exposure to direct sunlight during the treatment.

### **Терапия дыхательной недостаточности**

Дыхательная недостаточность — это патологический синдром, при котором парциальное напряжение кислорода в артериальной крови меньше 80 мм рт. ст. ( $\text{SpO}_2$  95%) и/или парциальное напряжение углекислого газа больше 45 мм рт. ст.

По времени развития различают острую (нарастание симптомов в течение часов или дней) и хроническую (в течение недель или месяцев) дыхательную недостаточность. С клинической точки зрения целесообразно еще выделять острую дыхательную недостаточность на фоне хронической.

Причина развития хронической дыхательной недостаточности у пациентов с МВ — структурные изменения легких, которые развиваются вследствие хронического бронхолегочного процесса и приводят к снижению абсолютной площади газообмена. Причина развития острой дыхательной недостаточности — обострение хронического гнойного бронхолегочного процесса в легких, легочное кровотечение, пневмоторакс. Причины могут быть общими, в частности развитие вирусной пневмонии в разгар эпидемии гриппа.

Другим важным компонентом в развитии дыхательной недостаточности у пациентов с МВ является слабость и утомление дыхательной мускулатуры, очень часто сопровождающие тяжелое течение заболевания.

Проведение кислородотерапии рекомендовано при  $\text{PaO}_2 < 55$  мм рт. ст. в покое или при  $\text{PaO}_2 < 60$  мм рт. ст. в покое, но при наличии отеков, полицитемии, легочной гипертензии [105, 106] (УУР — С, УДД — 5). «Золотой стандарт» диагностики нарушений газообмена — анализ крови на кислотно-основное состояние с забором из лучевой артерии.

- Кислородотерапия рекомендована не менее 15–24 ч в день.
- Целевой уровень:  $\text{SpO}_2$  90–92%.

При гиперкапнической дыхательной недостаточности у пациентов с МВ рекомендована неинвазивная вентиляция легких [193–195]. Цель ее проведения — нормализация или улучшение газообмена. К положительным эффектам также можно отнести эффект улучшения дренажа мокроты за счет значительного улучшения коллатеральной вентиляции [196, 197] (УУР — С, УДД — 5).

### **Консервативная терапия мекониевого илеуса**

Выделяют две формы мекониевого илеуса.

Неосложненная форма — плотный меконий формируется внутриутробно и забывает дистальные отделы тонкой кишки, вызывая дилатацию проксимальных, утолщение кишечной стенки и кишечную непроходимость. При неосложненном мекониевом илеусе возможна консервативная терапия.

Осложненная форма обструкции кишки приводит к сегментарному завороту, атрезии, некрозу или перфорации кишки, мекониевому перитониту или образованию гигантской мекониевой псевдокисты. Осложненный мекониевый илеус всегда требует экстренного хирургического лечения [20, 115].

Консервативная терапия мекониевого илеуса для ликвидации непроходимости кишечника у пациентов с МВ может быть рекомендована при соблюдении необходимых условий:

- отсутствие рентгенологических признаков хирургических осложнений;
- отсутствие патологического отделяемого из желудка;
- отсутствие болевого синдрома;

- компенсированный метаболический и волемический статус [100, 198, 199] (УУР — С, УДД — 5).

### **Консервативная терапия синдрома дистальной ин testинальной обструкции**

Для лечения СДИО у пациентов с муковисцидозом с целью восстановления пассажа кишечника при отсутствии признаков кишечной непроходимости рекомендуются применение больших доз ацетилцистеина (600–1200 мг/сут), лактулозы (от 5 до 45 мл/сут) в 3 приема в зависимости от возраста, обильное питье, гиперосмолярные растворы, нормализация режима и дозировки приема панкреатических ферментов [1, 2, 200, 201] (УУР — С, УДД — 5).

### **Терапия псевдо-Барттер-синдрома**

Лечение развивающегося ПБС у пациентов с МВ рекомендовано проводить препаратами калия хлорида, калийсберегающими диуретиками для профилактики электролитных нарушений [1, 2, 42, 72] (УУР — С, УДД — 5).

### **Патогенетическая терапия (ивакафтор + лумакафтор)**

Рекомендуется применение комбинации ивакафтор + лумакафтор (ивакафтор (потенциатор белка MBTP) + лумакафтор (корректор белка MBTP)) у пациентов с МВ, гомозиготных по мутации F508del в гене CFTR, с целью патогенетического лечения, повышения количества активного белка MBTP на поверхности клеток экзокринных желез, повышения легочной функции, снижения частоты легочных обострений и замедления прогрессирования заболевания [95, 202, 203] (УУР — А, УДД — 1). Комбинация ивакафтор + лумакафтор показана для лечения МВ у пациентов в возрасте 2 лет и старше (эффективность и безопасность комбинации ивакафтор + лумакафтор установлена только у пациентов с МВ, гомозиготных по мутации F508del в гене CFTR). При отсутствии данных о гетерозиготном носительстве мутации F508del у родителей рекомендуется дополнительное обследование (см. раздел «Лабораторные диагностические исследования»).

### **Терапия препаратами других групп и/или по особым показаниям**

Для терапии МВ применяется ряд лекарственных препаратов других фармакотерапевтических групп. Как правило, решение о назначении этих ЛС должно приниматься специалистами медицинской организации федерального уровня на основании индивидуальных показаний.

Рекомендуется рассмотреть назначение кортикостероидов для системного применения при:

- тяжелом течении, обусловленном частыми обострениями с явлениями выраженной дыхательной недостаточности;
- длительном воспалительном процессе, осложненном образованием ателектатических изменений в легких;
- выраженному и стойкому обструктивному синдрому, рефрактерному к действию  $\beta_2$ -агонистов;
- АБЛА [1, 2, 20] (УУР — С, УДД — 5).

Пациентам с МВ и хронической синегнойной инфекцией в качестве противовоспалительных ЛС рекомендовано назначение макролидов (кларитромицина, азитромицина) с целью замедления прогрессирования снижения легочной функции [1, 2, 6, 20, 139, 204–207]:

- азитромицин в дозе 250 мг (пациентам с массой тела менее 40 кг) и 500 мг (пациентам с массой тела 40 кг

и более) через два дня на третий между приемами пищи, длительность терапии индивидуальна у каждого больного [2, 139, 204–206] (УУР — С, УДД — 5);

- кларитромицин в дозе 125 мг (пациентам с массой тела менее 40 кг) или 250 мг (пациентам с массой тела 40 кг и более) через день независимо от приема пищи [2, 139, 207] (УУР — С, УДД — 4).

Нестероидные противовоспалительные препараты в настоящее время могут рассматриваться как альтернатива кортикоステроидам для системного применения с противовоспалительной целью. Однако это касается только ибuproфена. Методика назначения: ибuproфен назначается в дозе 20–30 мг на 1 кг массы тела дважды в день детям в возрасте от 6 лет. Максимальная суточная доза для взрослых составляет 1,2 г. Максимальная суточная доза для детей и подростков в возрасте от 12 до 17 лет — 1 г [1, 2, 20, 208–210] (УУР — А, УДД — 1).

Ацетилцистеин рекомендуется в дозе 1200 мг/сут у пациентов старше 12 лет и в дозе 600 мг/сут у детей младше 12 лет в 2 приема непрерывно с первого дня применения амикацина в течение всего курса и 7 дней после его окончания (минимум 6 нед) для снижения ототоксичности. Препарат имеет отчетливый слухосохраняющий эффект при аминогликозид-связанной потере слуха, снижает риск ототоксичности на 80% и предупреждает развитие антибиотикорезистентности, является антиоксидантом [2] (УУР — С, УДД — 5).

### **Кинезитерапия**

Всем пациентам с МВ в обязательном порядке рекомендовано проведение кинезитерапии по индивидуальной программе (методики дренирования бронхиального дерева и лечебная физкультура) с целью улучшения эвакуации мокроты [1, 2, 20, 195, 211] (УУР — С, УДД — 5).

Пациентам с МВ рекомендуются регулярные занятия лечебной физкультурой с целью улучшения эвакуации мокроты, укрепления дыхательной мускулатуры, повышения эмоционального тонуса [1, 2, 20, 211] (УУР — С, УДД — 5).

### **Диетотерапия и витаминотерапия**

#### **Общие принципы диетотерапии у пациентов с муковисцидозом**

Диетотерапия составляет важную часть комплексной терапии при МВ [1, 2, 20].

Потребность в энергии у детей и взрослых с МВ, по данным различных источников, должна быть повышена до 120–150% по сравнению с теоретическими расчетами на фактическую массу тела в зависимости от возраста и нутритивного статуса пациента. 35–40% всей энергетической потребности должно обеспечиваться жирами, 20% — белками и 60–65% — углеводами [61] (УУР — С, УДД — 5). Пациентам с МВ необходима ранняя нутритивная поддержка. Установлена непосредственная связь между состоянием питания и функцией легких. Существует прямая корреляция между показателем ИМТ, функцией легких и продолжительностью жизни.

Для обеспечения повышенных энергетических потребностей калорийность суточного рациона пациентам с МВ рекомендуется рассчитывать не на фактическую, а нающую массу тела с учетом катаболических процессов при хроническом воспалении и исходя из дефицита массы тела [2, 61] (УУР — С, УДД — 5).

При тяжелой дыхательной недостаточности 50–60% небелковых калорий должно находиться на жиры (имеют наименьший дыхательный коэффициент — 0,7) [212].

Существуют довольно сложные формулы для расчета необходимых дополнительных калорий, однако в повседневной практике можно пользоваться следующими ориентирами:

- 1–2 года — 200 ккал,
- 3–5 лет — 400 ккал,
- 6–11 лет — 600 ккал,
- старше 12 лет и для взрослых — 800 ккал/сут [1].

Недостаточность питания рекомендуется диагностировать, если процент соответствия массы по росту и полу или массо-ростовой индекс, фактическая масса / идеальная масса по росту и полу × 100% меньше 90% у пациентов детского возраста, а у подростков и взрослых — если ИМТ составляет менее 18,5 кг/м<sup>2</sup>. Ведение пациентов с МВ осуществляют в зависимости от их физического статуса. При показателях z-критерия по ИМТ от −1 до −2 следует диагностировать среднетяжелую недостаточность питания, а при > −2 — тяжелую недостаточность питания [154] (УУР — С, УДД — 5).

Рекомендованная цель нутритивной поддержки при МВ — обеспечить физическое развитие пациента согласно возрастным нормам (достижение показателей физического развития в границе 25–75-й перцентили после коррекции нутритивного статуса, рекомендуемая цель — 50-й перцентиль) [61] (УУР — С, УДД — 5).

### **Дети первого года жизни**

#### **Грудное вскармливание**

Идеальным для новорожденных и детей первого года жизни является непастеризованное грудное материнское молоко, так как оно содержит широкий спектр защитных факторов и биологически активных веществ. Важную роль играет активность термолабильной липазы в нативном (непастеризованном) женском молоке. Для детей с МВ показана защитная роль естественного вскармливания: младенцы, получающие грудное молоко, имеют лучшие показатели легочных функций и низкую частоту инфекционных эпизодов по сравнению с детьми на искусственном вскармливании. Новорожденные и дети первых месяцев жизни, которые не могут самостоятельно высасывать необходимый объем молока из груди ввиду тяжести состояния (общая слабость, одышка, сердечно-легочная недостаточность), должны получать сцеженное непастеризованное материнское молоко из бутылочки или через назогастральный зонд.

В некоторых случаях требуется дополнительное поступление энергии с помощью обогащения грудного молока. Так, при недостаточной прибавке массы тела молоко можно обогащать добавлением на каждые 100 мл приблизительно 5 г (1 мерная ложка) сухой смеси на основе гидролизата белка со среднецепочечными триглицеридами (СЦТ).

Детям грудного возраста с МВ и панкреатической недостаточностью рекомендуется назначать ферментную заместительную терапию препаратами панкреатина (в виде мини-микросфер) в каждое кормление с целью коррекции панкреатической недостаточности [2, 61] (УУР — С, УДД — 5). С момента введения неонатального скрининга на МВ в России (2006 г.) появилась возможность раннего начала лечения, однако вопрос, когда и кому начинать заместительную терапию панкреатическими ферментами, не всегда ясен. Уровень панкреатической эластазы 1 в стуле в течение первого года жизни может существенно варьировать, и однократного его измерения не всегда достаточно. Следует ориентироваться на темпы прибавки в массе и показатели копрограммы (наличие стеатореи) [61].

### Смешанное/искусственное вскармливание

У детей, сохраняющих удовлетворительные темпы физического развития, могут использоваться обычные адаптированные молочные смеси.

При смешанном/искусственном вскармливании большинство младенцев в случае своевременной диагностики панкреатической недостаточности и ее коррекции панкреатическими ферментами хорошо растут и развиваются при использовании обычных адаптированных молочных смесей с преобладанием сывороточных белков в составе белкового компонента (60 : 40) [61].

У детей первого года жизни с МВ не рекомендуется использовать заменители молока с низким содержанием белка (1,1–1,3 г/100 мл) и жира (менее 3,5 г/100 мл), так как они не обеспечивают нутритивные потребности таких пациентов [213] (УУР — С, УДД — 5).

При недостаточной прибавке массы тела у пациентов с МВ рекомендуется отдавать предпочтение высококалорийным смесям, имеющим в качестве жирового компонента СЦТ и растительные жиры в эмульгированной форме, что позволяет улучшить утилизацию жира и снизить дозу панкреатических ферментов [214] (УУР — С, УДД — 5).

Рекомендовано назначение смесей на основе гидролизатов молочного белка при аллергии к белкам коровьего молока и временно — после оперативного вмешательства по поводу мекониевого ileusa или СДИО либо других оперативных вмешательств на кишечнике с лечебной целью [213] (УУР — С, УДД — 5).

Пациентам, получающим массивную антибактериальную терапию, а также повторные курсы антибиотиков рекомендовано ввести адаптированную кисломолочную смесь или смесь, обогащенную пробиотиками, в количестве до 1/3 суточного объема кормления для поддержания нормальной микрофлоры кишечника [213] (УУР — С, УДД — 5).

Прикорм рекомендуется вводить в 4–5 мес (как и в популяции здоровых детей), а некоторым детям, при низкой прибавке в массе, — раньше с целью коррекции данных нарушений [213] (УУР — С, УДД — 5).

### **Питание дошкольников и школьников и взрослых**

Стандартные принципы питания одинаковы для детей, подростков и взрослых.

Основной принцип — «активный» подход к питанию пациента с МВ в любом возрасте:

- питание ребенка должно быть регулярным (6 раз в день даже для школьников, а также для взрослых, формула 3 + 3): 3 основных приема пищи (завтрак, обед, ужин) и 3 дополнительных перекуса (второй завтрак, полдник, на ночь);
- питание должно быть «плотным»: в каждый основной прием пищи должны включаться блюда, содержащие качественные животные белки, цинк (мясо, субпродукты, рыба, яйца или молочные продукты — сыр, творог), качественные жиры (растительное, сливочное масло, сметана, сливки), сложные (крупы, хлеб, овощи) и в меньшей степени простые (фрукты, сладости, варенье, мед) углеводы;
- дополнительные приемы пищи (перекусы: второй завтрак, полдник, перед сном) обязательны; они состоят, как правило, из кисломолочных продуктов, творога, фруктов, выпечки и умеренного количества сладостей.

При муковисцидозе до 10% пациентов к подростковому возрасту формируют фиброз и цирроз печени; до 13% пациентов к 20-летнему возрасту и до 50%

к 30 годам — МЗСД. Поэтому, несмотря на то, что при МВ, при отсутствии аллергических реакций, в международных рекомендациях разрешены любые продукты, некоторые блюда не рекомендуется употреблять постоянно и в больших количествах:

- продукты и блюда, осложняющие работу печени и желчевыводящих путей — тугоплавкие и трансжиры (см. выше), крепкие бульоны, острые, кислые блюда и пряности;
- продукты промышленного производства, содержащие большое количество стабилизаторов, искусственных красителей и консервантов, майонез промышленного производства;
- т.н. «мусорную пищу», готовые сухие полуфабрикаты, фастфуд;
- сладкие газированные напитки и неразбавленные фруктовые напитки промышленного производства;
- в большом количестве и отдельно от других приемов пищи — рафинированные простые углеводы (сахар, конфеты) с целью не допускать резкого подъема уровня гликемии;
- при диспепсических явлениях — большие объемы продуктов, усиливающих газообразование в кишечнике: цельнозерновой и отрубной хлеб, свежую и кислую белокочанную, краснокочанную капусту, бобовые, свеклу, кожицу и семечки от фруктов, орехи, грибы.

При бронхолегочных обострениях, значительном отставании в массе тела для увеличения поступления энергии, высококачественного белка, витаминов и минеральных веществ в качестве перекусов рекомендуется использовать специализированные высокоэнергетические коктейли или смеси для энтерального питания [2, 61] (УУР — С, УДД — 5).

Рекомендовано обогащение рациона полиненасыщенными жирными кислотами, кальцием, пробиотиками для восполнения повышенных нутритивных потребностей пациентов с МВ. С целью обогащения рациона омега-3 жирными кислотами рекомендовано использовать слабосоленую (не копченую) жирную морскую рыбу: сельдь, семга, форель и другие лососевые, икру 3–4 раза в неделю в качестве закуски [61] (УУР — С, УДД — 5).

Растительное масло (льняное, тыквенное, кедровое, масло грецкого ореха, соевое, рапсовое, подсолнечное, кукурузное, оливковое) рекомендуется использовать в нерафинированном виде без термической обработки, добавляя в салаты и готовые овощные блюда, для приготовления домашнего майонеза с целью обогащения рациона полиненасыщенными жирными кислотами и биологически активными веществами [2, 61] (УУР — С, УДД — 5).

Пациентам с МВ рекомендуется ежедневно употреблять в качестве основного источника кальция и высококачественного белка необезжиренные молоко, творог, сыр, кисломолочные продукты, обогащенные живыми штаммами пробиотиков (бифидобактерий и лактобактерий) — йогурты короткого срока хранения, биокефир и т.п. [1, 2] (УУР — С, УДД — 5).

При формировании МЗСД, рекомендуется калорийность рациона и содержание жиров сохранять повышенными для восполнения повышенных нутритивных потребностей пациентов с МВ [1, 2, 49, 73] (УУР — С, УДД — 5).

### **Микронутриенты и витамины**

Всем детям с МВ рекомендовано подсаливание пищи с целью коррекции баланса хлора и натрия (табл. 15) [2, 61] (УУР — С, УДД — 5).

**Таблица 15.** Суточные потребности в соли (NaCl) у детей с муковисцидозом [2, 61]

Table 15. Daily salt requirements (NaCl) in children with cystic fibrosis [2, 61]

Масса тела ребенка / температура окружающей среды	< 5 кг	5–10 кг	> 10 кг
20 °C	0,8 г/день	0,5 г/день	Минимум + 0,8 г/день/10 кг
25 °C	1,5 г/день	2 г/день	Минимум 2 г/день + 1 г/день/10 кг
30 °C	2,8 г/день	4 г/день	Минимум 4 г/день + 2 г/день/10 кг

Примечание. Старшие дети, как правило, сами регулируют количество соли в своих блюдах по принципу «солонка на столе».

Note. Older children usually regulate the amount of salt in their dishes themselves on the principle of “salt on the table”.

Всем пациентам с МВ рекомендовано дополнительное введение препаратов кальция с целью профилактики недостаточности кальция в организме и остеопенических состояний [2, 61] (УУР — С, УДД — 5).

Всем пациентам с МВ рекомендовано назначение жирорастворимых витаминов с целью восполнения дефицита их поступления с пищей на фоне мальдигестии и мальабсорбции [2, 61, 76, 214] (УУР — С, УДД — 5).

#### «Агрессивные» методы нутритивной поддержки у пациентов с муковисцидозом

К «агрессивным» методам нутритивной поддержки у пациентов с МВ относятся:

1) зондовое энтеральное питание в виде ночной гипералimentации через назогастральный зонд или через перкутантную гастростому (трубки питательные гастростомические и юнальные MIC, MIC-KEY с принаследственностью). С помощью ночной гипералimentации при адекватном контроле панкреатическими заменителями можно дополнительно обеспечить от 30 до 50% рассчитанной энергопотребности [9];

2) парентеральное питание:

- полное (центральный венозный катетер); показаниями являются:
  - состояния после операции на кишечнике;
  - синдром короткой кишки;
  - острый панкреатит;
- частичное (с целью дополнительного питания), используется периферическая вена:
  - жировые эмульсии;
  - глюкозо-аминокислотные смеси, витамины.

Рекомендовано применение «агрессивных» методов нутритивной поддержки при:

- отсутствии прибавки массы тела или ее снижении в течение 6 мес;
- фактической массе тела ниже 3-го перцентиля;
- фактической массе тела ниже должного значения на 15% или менее 25-го перцентиля на фоне дополнительного питания специальными смесями [2, 20, 61] (УУР — С, УДД — 5).

«Агрессивные» методы нутритивной поддержки показали весьма высокую эффективность, в особенности у пациентов с МВ с выраженным нарушениями нутритивного статуса. Однако оптимальные методики, схемы применения, виды и способы введения питательных смесей, способы заместительной ферментной терапии при проведении зондовой гипералimentации нуждаются

в дальнейшей отработке в практике отечественной пульмонологии и педиатрии.

Показано, что только применение энтерального зондового питания через гастростому достоверно приводит к улучшению нутритивного статуса пациентов с МВ.

#### Компьютерные программы для подбора диеты и ферментной терапии для врачей и пациентов

Разработаны программы для ЭВМ, которые направлены на оптимизацию комплексной терапии МВ и применяются в ряде регионов Российской Федерации [215]. Программа ЭВМ «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе» позволяет сократить трудозатраты врача при расчетах индивидуальной диеты и дозы заместительной ферментной терапии. Мобильная версия программы ЭВМ «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе». Мобильная версия помогает пациентам самостоятельно подбирать дозу ферментов на каждый прием пищи, в режиме онлайн передавать данные (в деперсонализированном виде) о физическом развитии, рационе питания, дозах панкреатина для консультации с лечащим врачом, обучает самоконтролю над своим заболеванием. Использование данных программ показало свою эффективность в клинической практике [215–218].

#### Хирургическое лечение

При неэффективности консервативных методов, нарастании эпизодов кровохарканья и развитии легочных кровотечений пациентам с МВ рекомендовано хирургическое пособие с целью остановки кровотечения [169, 196, 219, 220] (УУР — С, УДД — 5).

Рекомендуется эндоэсопиическое хирургическое лечение ХРС на фоне МВ при выраженном затруднении носового дыхания за счет назального полипоза и/или медиализации латеральной стенки полости носа; не купируемом консервативными методами обострении инфекционно-воспалительного процесса в ОНП, который рассматривается в качестве важной причины контаминации бронхолегочной системы; развитии синусогенных орбитальных и/или внутричерепных осложнений; необходимости санации полости носа и ОНП перед ТЛ [221–224] (УУР — В, УДД — 3).

Пациентам с МВ в терминальной стадии цирроза печени, но с относительно сохранной функцией внешнего дыхания необходимо направить к врачу-трансплантологу

для оценки возможности проведения трансплантации печени [1, 2, 20] (УУР — С, УДД — 5).

### **Хирургическое лечение мекониевого илеуса**

Пациентам с МВ и мекониевым илеусом при отсутствии возможности консервативного лечения или при его неэффективности рекомендуется проведение оперативного лечения с целью разрешения кишечной непроходимости и предотвращения осложнений [100, 199, 225] (УУР — С, УДД — 4).

### **Трансплантация легких**

Пациента с МВ тяжелого течения, торpidного к терапии, с частыми обострениями и осложнениями рекомендовано направить к врачу-трансплантологу для решения вопроса о проведении ТЛ [226] (УУР — С, УДД — 5).

В мировой практике ТЛ является общепризнанным методом лечения пациентов в терминальной стадии заболеваний легких различной этиологии. Среди показаний к ТЛ у пациентов старше 18 лет МВ занимает третью позицию, уступая ХОБЛ и легочному фиброзу, и занимает первое место у пациентов детского возраста от 6 до 17 лет. ТЛ при тщательном отборе пациентов достоверно улучшает показатели выживаемости и качество жизни. Медиана продолжительности жизни пациентов после ТЛ по поводу МВ характеризуется наилучшими показателями при сравнении с другими заболеваниями и составляет более 11 лет.

### **ПРОФИЛАКТИКА**

Способов первичной профилактики МВ не существует.

В качестве мер вторичной профилактики этого заболевания выступают:

- 1) дородовая диагностика;
- 2) неонатальная диагностика МВ.

Всем пациентам с МВ, планирующим деторождение, рекомендуется консультация врача-генетика и молекулярно-генетическое обследование супруги/супруга на носительство мутаций гена *CFTR*. В случае обнаружения патогенных вариантов рекомендуется ПГТ-М на МВ [2, 79, 107, 227] (УУР — С, УДД — 5).

### **Профилактика псевдо-Барттер-синдрома**

Рекомендованы следующие меры для профилактики ПБС:

- своевременная диагностика муковисцидоза;
- информирование родителей о симптомах ПБС;
- контроль уровня электролитов крови, особенно у детей раннего возраста;
- профилактическое назначение натрия из расчета 1–2 ммоль/кг/сут в виде поваренной соли (1/5–1/6 чайной ложки примерно соответствует 15 ммоль NaCl), солевых растворов, предназначенных для пероральной регидратации [2] (УУР — С, УДД — 5).

### **Вакцинация**

Известно, что дети с МВ являются группой риска по развитию инфекционных заболеваний и носительства таких микроорганизмов, как *S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, мукоидных и немукоидных форм *P. aeruginosa* и *Burkholderia cepacia* complex. Высока распространенность среди этих детей сопутствующей хронической патологии, усугубляющей тяжесть течения инфекции и предрасполагающей к возникновению различных осложнений. Профилактика инфекций у пациентов с МВ должна осуществляться не эпизодически, а путем планомерного выполнения мероприятий, предупреждающих

распространение инфекции, а также мер, повышающих общую и специфическую сопротивляемость организма. Эффективным средством в предупреждении инфекционной заболеваемости является вакцинопрофилактика.

Рекомендовано проведение вакцинации согласно НКПП и календарю профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Вакцинировать детей рекомендуется в фазу ремиссии, на фоне стабильного соматического состояния и проводимой терапии [228–231] (УУР — С, УДД — 5).

Пациенты с хроническим гепатитом, в т.ч. с начинаяющимся циррозом печени, могут быть привиты в периоде ремиссии или низкой активности заболевания на фоне выраженного снижения уровня трансамина до максимально достижимых величин [230].

Терапия кортикоидами для системного применения приводит к выраженной иммуносупрессии лишь при использовании высоких доз (преднизолон  $\geq 2$  мг/кг/сут или 20 мг/сут для ребенка массой тела  $> 10$  кг) в течение 14 дней и более. Таким детям убитые вакцины вводятся в обычные сроки по выздоровлению, живые вакцины вводят не ранее, чем через 1 мес от окончания лечения. Как живые, так и инактивированные вакцины вводят в обычном порядке лицам, получающим стероидные препараты: кратковременно (до 1 нед) любые дозы; курсами длительностью до 2 нед низкие или средние (до 1 мг/кг преднизолона) дозы; длительно поддерживающие дозы (например, 5–10 мг преднизолона через день); в качестве заместительной терапии низкие (физиологические) дозы; местно — накожно, ингаляционно, в виде глазных капель, внутрь сустава [230].

Пациентам, которым планируется проведение трансплантации органов (печень, легкие), следует провести вакцинацию до операции в связи с дальнейшим применением цитостатической терапии по общепринятым при трансплантации органов рекомендациям [228, 230, 232].

Рекомендована вакцинация пациентов с МВ против пневмококковой инфекции с целью предотвращения инфекций, вызванных *S. pneumoniae* [228, 230, 232–238] (УУР — С, УДД — 5). Для вакцинации детей до 2 лет используется пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ13). Схема зависит от возраста начала иммунизации. У детей старше 2 лет возможно применение пневмококковой полисахаридной вакцины (ППВ23) однократно, с повторным введением через 3–5 лет.

Рекомендована вакцинация против гриппа с целью предотвращения сезонного гриппа и, соответственно, обострения хронического воспалительного процесса в легких и ОНП у пациентов с МВ [232, 237, 239–241] (УУР — С, УДД — 5). Вакцинация против гриппа всех возрастных групп проводится 3- и 4-валентными инактивированными вакцинами 1 раз в год, осенью, до начала эпидемии гриппа. Детям дошкольного возраста, которые первый раз начали вакцинироваться против гриппа, необходимо введение двух доз по 0,25 мл с интервалом 4 нед.

Рекомендована вакцинация против гемофильной инфекции типа *b* с целью предотвращения инфекций, вызванных *H. influenzae* [232, 238, 242–244] (УУР — С, УДД — 5). Проводится моновакцинами или в составе комбинированных вакцин. Принимая во внимание важное клиническое значение инфекций, вызванных гемофильной палочкой типа *b*, вакцинация пациентов с МВ должна быть начата в максимально ранние сроки, предусмотренные НКПП (с трехмесячного возраста), трехкратно с интервалом в 1,5 мес; ревакцинация прово-

дится через 12 мес после третьей прививки. При начале вакцинации в 6–12 мес жизни достаточно двух инъекций с интервалом 1–2 мес и ревакцинации через 12 мес после второй дозы. После года вакцинируют однократно.

Рекомендована вакцинация против ветряной оспы с целью предотвращения данного заболевания и его осложнений [228, 245] (УУР — С, УДД — 5). Вакцинация детей осуществляется с 12 мес жизни согласно инструкции по применению препарата. Также показано проведение экстренной профилактики ветряной оспы контактных детей, не привитых в течение первых 72–96 ч после контакта с заболевшим ветряной оспой.

Особое значение инфекция *Varicella zoster* имеет у пациентов после проведения трансплантации и получающих кортикоиды для системного применения, кроме того, описаны повреждения легких на фоне заболевания ветряной оспой в популяции взрослых людей.

Рекомендована вакцинация против менингококковой инфекции с целью предотвращения менингитов и их осложнений [246] (УУР — С, УДД — 5). Допускается проведение полисахаридными и коньюгированными вакцинами у всех возрастных групп, зарегистрированными на территории Российской Федерации. Следует иметь в виду, что применение полисахаридных вакцин у детей до 2 лет может быть неэффективным. При наличии прежней вакцинации полисахаридной вакциной следует провести ревакцинацию коньюгированной вакциной через 12 мес. Вакцинация проводится согласно инструкции по применению препарата.

Рекомендована вакцинация против гепатита А и гепатита В с целью предотвращения данных заболеваний, учитывая наличие поражений печени в рамках основной патологии [228] (УУР — С, УДД — 5).

Рекомендована вакцинация против ротавирусной инфекции [247] (УУР — С, УДД — 5).

Рекомендована пассивная иммунизация против респираторно-синцитиальной (РС) вирусной инфекции с целью предупреждения тяжелых форм острых бронхиолитов у детей с МВ [247, 248] (УУР — В, УДД — 2). Рекомендовано применение препарата паливизумаб (гуманизированные моноклональные антитела к белку слияния (белок F) РС-вируса) 1 раз в месяц перед началом эпидемического подъема РС-вирусной заболеваемости, который начинается в ноябре и продолжается до апреля (4–5 введений за эпидемический сезон). Однако для окончательного решения об однозначной целесообразности данного вмешательства необходимо проведение дальнейших исследований [249].

### Профилактика аспергиллеза

Рекомендовано принимать меры по минимизации вероятности инфицирования *Aspergillus* spp. в связи с тем, что данный патоген распространен повсеместно, постоянно присутствует в воздухе внешней среды и внутри помещений, а полностью исключить контакт пациента с микромицетами невозможно. Цель вмешательства — предупреждение АБЛА и ХАЛ [2] (УУР — С, УДД — 5). Пациенты с МВ не должны находиться в жилых и больничных помещениях, пораженных плесенью. Необходимо следить за соблюдением температурно-влажностного режима в помещениях, не допускать протечек, аварий, затоплений подвалов и т.п. В случае появления признаков плесени в помещениях необходимо перевести пациентов с МВ в другое помещение. Для ликвидации последствий появления плесени в зданиях необходимо выявить и устранить причину появления сырости в здании, провести просушку и обработку

очагов биоповреждений строительными биоцидами, активными против грибов.

В квартирах пациентов с МВ, а также больничных помещениях и поликлиниках не должно быть цветов в горшках, зимних садов и пр. В связи с тем что большое количество спор грибов присутствует на частичках пыли, необходимо избегать контакта больного МВ с пылью, тщательно проводить влажную уборку помещений.

Пациентам с МВ следует избегать мест с большой концентрацией спор грибов в окружающей среде — парки, сады, леса, места скопления разлагающихся органических веществ (компостные массы, гниющая древесина, трава), зернохранилища, строительные площадки, помещения с текущим ремонтом, не следует работать в таких сферах, как садоводство, земледелие, строительство, пребывать в специализированных помещениях (конюшни, курятники и т.д.).

Пациенты с МВ не должны использовать в пищу подгнившие или заплесневелые овощи, ягоды, фрукты, так как в процессе контакта возможна инспирация спор микромицетов, обсеменение кожи и одежды пациента.

При нарушении правил эксплуатации *Aspergillus* spp. могут поражать системы вентиляции, поэтому следует своевременно обслуживать и осуществлять замену фильтров кондиционеров.

## ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

При оказании медицинской помощи пациентам с муковисцидозом необходимо использовать мультидисциплинарный подход, что обусловлено как тяжестью состояния, так и поражением различных органов и систем.

Ведение пациентов с МВ предпочтительно проводить в специализированных центрах (кабинетах или отделениях муковисцидоза). Следует использовать стационарно-замещающие технологии.

Динамическое наблюдение в амбулаторно-поликлинических условиях при оказании первичной медико-санитарной помощи осуществляют врач-педиатр участковый (врач-педиатр, или врач-пульмонолог, или врач общей практики, которые прошли соответствующий тематический курс в рамках программ непрерывного медицинского образования, а также имеют опыт ведения пациентов с данной нозологией; консультации специалистов — по показаниям) с частотой, определяемой тяжестью состояния пациента и имеющимися осложнениями болезни (1 раз в 1–3 мес или по показаниям). Впервые диагностированные дети или пациенты с тяжелыми формами заболевания должны наблюдаваться чаще (ежемесячно), пациенты с легким или атипичным течением МВ могут наблюдаваться реже (каждые 3–6 мес).

Наблюдение за пациентом и контроль состояния необходимо осуществлять регулярно в условиях дневного стационара. Госпитализация проводится по показаниям в круглосуточный стационар (в пульмонологическое, инфекционное или иное отделение, в штате которого есть специалисты, имеющие опыт ведения пациентов с данной нозологией).

Пациента госпитализируют в палату с учетом подтвержденного ранее микробиологического пейзажа (особенно для *P. aeruginosa*, *B. cereus* complex, MRSA, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter* spp., НТМБ, хронического аспергиллеза), при возможности — в индивидуальный бокс. В зависимости от состояния пациента срок госпитализации может составить от 4 до 21 дня.

Пациенты с МВ, нуждающиеся в стационарном лечении в рамках первичной специализированной меди-

ко-санитарной помощи, направляются по медицинским показаниям в пульмонологическое, инфекционное или иное отделение (по показаниям, условия указаны выше) медицинской организации врачом скорой медицинской помощи, врачом-педиатром участковым, врачом-пульмонологом или иным специалистом амбулаторно-поликлинического звена.

Пациентов с МВ, нуждающихся в оказании специализированной медицинской помощи, в том числе высокотехнологичной, в стационарных условиях, по медицинским показаниям направляют в соответствующее отделение медицинской организации врач-пульмонолог или врач-педиатр.

Маршрутизация пациента детского возраста во взрослую сеть — во взрослый центр муковисцидоза — осуществляется к 18 годам.

Пациенты с муковисцидозом получают:

- в рамках первичной медико-санитарной помощи — плановую и неотложную амбулаторно-поликлиническую и первичную специализированную помощь (соответствующего профиля, по показаниям и в зависимости от тяжести состояния, а также скорую медицинскую помощь);
- в рамках специализированной медицинской помощи — специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь, в соответствующих условиях дневного или круглосуточного стационара.

При направлении в отделение (центр или кабинет) муковисцидоза врачом-педиатром участковым или врачом другой специальности предоставляется выписка из амбулаторной карты (истории болезни) с указанием предварительного (или заключительного) диагноза, сопутствующих заболеваний, а также имеющихся результатов лабораторных и функциональных исследований.

## **ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ**

МВ — хроническое неизлечимое заболевание, поэтому пациенты нуждаются в активном диспансерном наблюдении и непрерывном лечении. У одних пациентов, несмотря на своевременную диагностику и адекватную терапию, поражение бронхолегочной системы быстро прогрессирует, у других динамика изменений более благоприятна. Многие пациенты доживают до взрослого и даже зрелого возраста.

## **ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Не указан.

## **FINANCING SOURCE**

Not specified.

## **РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## **DISCLOSURE OF INTERESTS**

Not declared.

## **ORCID**

### **А.А. Баранов**

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

### **Л.С. Намазова-Баранова**

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

### **С.И. Кузев**

<https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>

### **С.Н. Авдеев**

<https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>

## **А.С. Белевский**

<https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>

### **Е.И. Кондратьева**

<https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>

### **О.И. Симонова**

<https://orcid.org/0000-0002-3236-6942>

### **Н.Ю. Каширская**

<https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>

### **В.Д. Шерман**

<https://orcid.org/0000-0003-2206-1528>

### **А.Ю. Воронкова**

<https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>

### **Е.Л. Амелина**

<https://orcid.org/0000-0001-7537-3846>

### **Т.Е. Гембицкая**

<https://orcid.org/0000-0002-2293-3739>

### **С.А. Красовский**

<https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>

### **А.Г. Черменский**

<https://orcid.org/0000-0003-1487-4182>

### **Т.А. Степаненко**

<https://orcid.org/0000-0002-6509-172X>

### **Л.Р. Селимзянова**

<https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

### **Е.А. Вишнева**

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

### **Ю.В. Горинова**

<https://orcid.org/0000-0002-3881-3483>

### **Е.А. Рославцева**

<https://orcid.org/0000-0002-3993-1246>

### **Н.А. Ильенкова**

<https://orcid.org/0000-0001-8058-7806>

### **С.К. Зырянов**

<https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

### **Н.Д. Одинаева**

<https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>

### **Т.Ю. Максимычева**

<https://orcid.org/0000-0003-4029-7921>

### **С.Ю. Семыкин**

<https://orcid.org/0000-0003-1419-6756>

### **М.Ю. Чернуха**

<https://orcid.org/0000-0002-2349-8556>

### **И.А. Шагинян**

<https://orcid.org/0000-0003-2951-1755>

### **Л.Р. Аветисян**

<https://orcid.org/0000-0002-9053-2515>

### **Г.Л. Шумкова**

<https://orcid.org/0000-0001-9076-2348>

### **Н.А. Крылова**

<https://orcid.org/0000-0002-6679-6385>

### **И.А. Дронов**

<https://orcid.org/0000-0002-6304-0355>

### **М.Н. Костылева**

<https://orcid.org/0000-0002-7656-1539>

### **Н.Н. Климко**

<https://orcid.org/0000-0001-6095-7531>

### **Ю.В. Борзова**

<https://orcid.org/0000-0003-1793-8970>

### **Н.В. Васильева**

<https://orcid.org/0000-0003-3693-5468>

### **Т.С. Богомолова**

<https://orcid.org/0000-0002-2450-687X>

### **А.А. Сперанская**

<https://orcid.org/0000-0001-6326-1249>

### **И.А. Баранова**

<https://orcid.org/0000-0002-2469-7346>

**Е.Г. Фурман**  
<https://orcid.org/0000-0002-1751-5532>

**В.В. Шадрина**  
<https://orcid.org/0000-0002-2588-2260>)

**Н.В. Петрова**  
<https://orcid.org/0000-0001-5933-6594>

**О.М. Цирульникова**  
<https://orcid.org/0000-0003-3965-5277>

**Д.П. Поляков**  
<https://orcid.org/0000-0003-1767-5461>

**В.М. Свистушкин**  
<https://orcid.org/0000-0002-1257-9879>

**Э.В. Синьков**  
<https://orcid.org/0000-0003-4870-5977>

**В.Б. Черных**  
<https://orcid.org/0000-0002-7615-8512>

**С.А. Репина**  
<https://orcid.org/0000-0001-5244-3901>

**М.П. Костинов**  
<https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>

**О.В. Кондратенко**  
<https://orcid.org/0000-0002-7750-9468>

**А.В. Лямин**  
<https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>

**С.В. Поликарпова**  
<https://orcid.org/0000-0003-3201-0804>

**А.В. Поляков**  
<https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>

**Т.А. Адян**  
<https://orcid.org/0000-0002-7714-9538>

**Д.В. Гольдштейн**  
<https://orcid.org/0000-0003-2438-1605>

**Т.Б. Бухарова**  
<https://orcid.org/0000-0003-0481-256X>

**А.С. Ефремова**  
<https://orcid.org/0000-0001-5035-6396>

**Е.С. Овсянкина**  
<https://orcid.org/0000-0002-0460-7585>

**Л.В. Панова**  
<https://orcid.org/0000-0001-8660-3977>

**И.В. Черкашина**  
<https://orcid.org/0000-0003-3825-3946>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Муковисцидоз / под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. — М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2014. — 672 с. [Mukoviscidoz. Kapranov NI, Kashirskaja NJ, eds. Moscow: MEDPRAKTIKA-M; 2014. 672 p. (In Russ).]
2. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» / под ред. Е.И. Кондратьевой, Н.Ю. Каширской, Н.И. Капранова. — М.: ООО «Компания БОРГЕС»; 2016. — 205 с. [Nacional'nyj konsensus "Mukoviscidoz: opredelenie, diagnosticheskie kriterii, terapija". Kondrat'eva EI, Kashirskaja NJu, Kapranov NI, eds. Moscow: OOO "Kompanija BORGES"; 2016. 205 p. (In Russ).] Доступно по: [https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF\\_consensus\\_2017.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf). Ссылка активна на 17.04.2022.
3. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020;109(5):893–899. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.15155>
4. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: Shedding light on precision medicine for cystic fibrosis. *Front Pharmacol.* 2016;7:275. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00275>
5. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019 год / под ред. А.Ю. Воронковой, Е.Л. Амелиной, Н.Ю. Каширской и др. — М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2021. — 68 с. [Registr bol'nyh mukoviscidozom v Rossiskoj Federacii. 2019 god. [Registr bol'nyh mukoviscidozom v Rossiskoj Federacii. 2019 god. Voronkova AJu, Amelina EL, Kashirskaja NJu, et al. Moscow: ID "MEDPRAKTIKA-M"; 2021. — 68 p. (In Russ).] Доступно по: [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/10472\\_block\\_Registre\\_2017%20site.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/10472_block_Registre_2017%20site.pdf). Ссылка активна на 17.04.2022.
6. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(7):680–689. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201207-1160oe>
7. Шагинян И.А., Капранов Н.И., Чернуха М.Ю. и др. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2010. — № 1. — С. 15–20. [Shaginjan IA, Kapranov NI, Chernuha MJu, et al. Mikrobnyy pejzazh nizhnih dyhatel'nyh putej u razlichnyh vozrastnyh grupp detej, bol'nyh mukoviscidozom. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2010;(1):15–20. (In Russ).]
8. Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Капранов Н.И. и др. Персистенция *Burkholderia cepacia* у больных муковисцидозом // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2012. — № 4. — С. 93–98. [Chernuha MJu, Shaginjan IA, Kapranov NI, et al. Persistencija Burkholderia cepacia u bol'nyh mukoviscidozom. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2012;(4):93–98. (In Russ).]
9. Demco CA, Stern RC, Doershuk CF. Stenotrophomonas maltophilia in cystic fibrosis: incidence and prevalence. *Pediatr Pulmonol.* 1998;25(5):304–308. doi: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-0496\(199805\)25:5<304::aid-ppul3>3.0.co;2-i](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-0496(199805)25:5<304::aid-ppul3>3.0.co;2-i)
10. Аветисян Л.Р., Медведева О.С., Чернуха М.Ю. и др. Эпидемиологические и микробиологические особенности хронической инфекции легких у больных муковисцидозом вызванной *Staphylococcus aureus* // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2020. — Т. 99. — № 2. — С. 102–111. doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-2-102-111> [Avetisyan LR, Medvedeva OS, Chernukha MYu, et al. Epidemiological and microbiological peculiarities of chronic lung infection in patients with cystic fibrosis caused by *Staphylococcus aureus*. *Pediatria. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2020;99(2):102–111. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-2-102-111>]
11. Сианова Е.А., Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р. и др. Мониторинг хронической инфекции легких у больных муковисцидозом, вызванной бактериями *Pseudomonas aeruginosa* // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2018. — Т. 97. — № 2. — С. 77–86. doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-77-86> [Siyanova EA, Chernukha MYu, Avetisyan LR, et al. Monitoring of chronic lung infection in patients with cystic fibrosis caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatria. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2018;97(2):77–86. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-77-86>]
12. Liu JC, Modha DE, Gaillard EA. What is the clinical significance of filamentous fungi positive sputum cultures in patients with cystic fibrosis? *J Cyst Fibros.* 2013;12(3):187–193. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.02.003>
13. Aaron SD, Vandemheen KL, Freitag A, et al. Treatment of *Aspergillus fumigatus* in patients with cystic fibrosis: a randomized, placebo-controlled pilot study. *PLoS One.* 2012;7(4):e36077. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036077>
14. Eickmeier O, Hector A, Singh A, Hart D. Fungi in Cystic Fibrosis: Recent Findings and Unresolved Questions. *Curr Fungal Infect Rep.* 2015;9:1–5. doi: <https://doi.org/10.1007/s12281-014-0211-0>
15. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение: руководство для врачей. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Фармtek; 2017. — 272 с. [Klimko NN. Mikozy: diagnostika i lechenie: guide for doctors. 3rd ed., rev. and add. Moscow: Farmtek; 2017. 272 p. (In Russ).]
16. Pinet M, Carrere J, Cimon B, et al. Occurrence and relevance of filamentous fungi in respiratory secretions of patients with cystic fibrosis — a review. *Med Mycol.* 2009;47(4):387–397. doi: <https://doi.org/10.1080/13693780802609604>
17. Denning DW, Cadrelan J, Beigelman-Aubry C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for

- diagnosis and management. *Eur Respir J.* 2016;47(1):45–68. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00583-2015>
18. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax.* 2015;70(3):270–277. doi: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnli-2014-206291>
  19. Burke MS, Ragi JM, Karamanoukian HL, et al. New strategies in non-operative management of meconium ileus. *J Pediatr Surg.* 2002;37(5):760–764. doi: <https://doi.org/10.1053/jpsu.2002.32272>
  20. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018;17(2):153–178. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>
  21. Кондратьева Е.И., Шерман В.Д., Амелина Е.Л. и др. Клинико-генетическая характеристика и исходы мекониевого илеуса при муковисцидозе // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2016. — Т. 61. — № 6. — С. 77–81. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-6-77-81> [Kondratyeva EI, Sherman VD, Amelina EL, et al The clinical and genetic characteristics and outcomes of meconium ileus in cystic fibrosis. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2016;61(6):77–81. (In Russ). doi: [https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-6-77-81\]](https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-6-77-81)
  22. Debray D, Narkewicz MR, Bodewes FA, et al. Cystic Fibrosis-related Liver Disease: Research Challenges and Future Perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(4):443–448. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.00000000000001676>
  23. Ciucă IM, Pop L, Tămaş L, et al. Cystic fibrosis liver disease—from diagnosis to risk factors. *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55(1):91–95.
  24. Klotter V, Gunchick C, Siemers E, et al. Assessment of pathologic increase in liver stiffness enables earlier diagnosis of CFLD: Results from a prospective longitudinal cohort study. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178784. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178784>
  25. Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. *J Cyst Fibros.* 2011;10(Suppl 2):86–102. doi: [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(11\)60014-3](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60014-3)
  26. Terliesner N, Vogel M, Steighardt A, et al. Cystic-fibrosis related-diabetes(CFRD) is preceded by and associated with growth failure and deteriorating lung function. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(8):815–821. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0005>
  27. Edenborough FP. Women with cystic fibrosis and their potential for reproduction. *Thorax.* 2001;56(8):649–655. doi: <https://doi.org/10.1136/thorax.56.8.649>
  28. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шугинин И.О. Муковисцидоз и беременность: клинико-генетические, функциональные и микробиологические характеристики пациенток // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2014. — Т. 93. — № 4. — С. 38–43. [Amelina EL, Krasovskij SA, Shuginin IO. Mukoviscidoz i beremennost': kliniko-geneticheskie, funkcional'nye i mikrobiologicheskie harakteristiki pacientok. *Pediatria. Journal n.a. G.N. Speransky.* 2014;93(4):38–43. (In Russ).]
  29. King SL, Topliss DJ, Kotsimbos T, et al. Reduced bone density in cystic fibrosis: ΔF508 mutation is an independent risk factor. *Eur Respir J.* 2005;25(1):54–61. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00050204>
  30. Симанова Т.В. Клинико-генетические особенности и костный метаболизм у больных муковисцидозом: автореф. дис. .... канд. мед. наук. — М.; 2009. — 28 с. [Simanova TV. *Kliniko-geneticheskie osobennosti i kostnyj metabolizm u bol'nyh mukoviscidozom.* [abstract of dissertation]. Moscow; 2009. 28 p. (In Russ).]
  31. Красовский С.А. Остеопороз у взрослых больных муковисцидозом: автореф. дис. .... канд. мед. наук. — М.; 2012. [Krasovskij SA. *Osteoporoz u vzroslyh bol'nyh mukoviscidozom.* [abstract of dissertation]. Moscow; 2012. (In Russ).]
  32. Горинова Ю.В. Остеопения при хронических болезнях легких у детей: автореф. дис. .... канд. мед. наук. — М., 2005. [Gorinova Ju.V. *Osteopenija pri hronicheskikh boleznjah legkih u detej.* [abstract of dissertation]. Moscow; 2005. (In Russ).]
  33. Соболенкова В.С. Системный анализ в ранней диагностике и лечении остеоленического синдрома при муковисцидозе: автореф. дис. .... канд. мед. наук. Тула; 2009. [Sobolenkova VS. *Sistemnyj analiz v rannej diagnostike i lechenii osteopenicheskogo sindroma pri mukoviscidoze.* [abstract of dissertation]. Tula; 2009. (In Russ).]
  34. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, et al. Consensus statement: Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1888–1896. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1629>
  35. Капустина Т.Ю., Карапанов Н.И. Состояние минеральной плотности костной ткани у пациентов с муковисцидозом // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2008. — Т. 87. — № 5. — С. 36–41. [Kapustina TJu, Kapranov NI. Sostojanie mineral'noj plotnosti kostnoj tkani u pacientov s mukoviscidozom. *Pediatria. Journal n.a. G.N. Speransky.* 2008;87(5):36–41. (In Russ).]
  36. Smyth AR, Bell SC, Bojin S, et al. Flume European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros.* 2014;13(Suppl 1):S23–S42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.010>
  37. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis — state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis.* 2003;37(Suppl 3):S225–S264. doi: <https://doi.org/10.1086/376525>
  38. Geller DE, Kaplowitz H, Light MJ, Colin AA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: reported prevalence, regional distribution, and patient characteristics. Scientific Advisory Group, Investigators, and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. *Chest.* 1999;116(3):639–646. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.116.3.639>
  39. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: a European epidemiological study. *Eur Respir J.* 2000;16(3):464–471. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.016003464.x>
  40. Zolin A, Orenti A, van Rens J, Et al. ECFS Patient Registry. Annual Data Report (2017 data). Version 1.2019. Available online: [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR\\_Report2017\\_v1.3.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report2017_v1.3.pdf). Accessed on April 17, 2022.
  41. Leung DH, Narkewicz MR. Cystic Fibrosis-related cirrhosis. *J Cyst Fibros.* 2017;16(Suppl 2):S50–S61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.07.002>
  42. Pseudo-Bartter's syndrome. In: *Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis.* Royal Brompton Hospital; 2020. 8th ed. pp. 173–174. Available online: [https://www.rbht.nhs.uk/sites/nhs/files/Cystic%20fibrosis%20guidelines/CF%20G%202020/CF%20guideline%202020%20FINAL\\_edited.pdf](https://www.rbht.nhs.uk/sites/nhs/files/Cystic%20fibrosis%20guidelines/CF%20G%202020/CF%20guideline%202020%20FINAL_edited.pdf). Accessed on April 17, 2022.
  43. Mayer-Hamblett N, Kloster M, Ramsey BW, et al. Incidence and clinical significance of elevated liver function tests in cystic fibrosis clinical trials. *Contemp Clin Trials.* 2013;34(2):232–238. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cct.2012.11.005>
  44. Akata D, Akhan O. Liver manifestations of cystic fibrosis. *Eur J Radiol.* 2007;61(1):11–17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2006.11.008>
  45. Williams SM, Goodman R, Thomson A, et al. Ultrasound evaluation of liver disease in cystic fibrosis as part of an annual assessment clinic: a 9-year review. *Clin Radiol.* 2002;57(5):365–370. doi: <https://doi.org/10.1053/crad.2001.0861>
  46. Mueller-Abt PR, Frawley KJ, Greer RM, et al. Comparison of ultrasound and biopsy findings in children with cystic fibrosis related liver disease. *J Cyst Fibros.* 2008;7(3):215–221. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2007.08.001>
  47. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol.* 2005;42(Suppl 1):S100–S107. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.11.015>
  48. Brunt ME. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: The Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology.* 2000;31(1):241–246. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.510310136>
  49. Moran A, Brunzell C, Cohen RC. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care.* 2010;33(12):2697–2708. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-1768>
  50. Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS. 2013 Pediatric Position Development Conference: Executive Summary and Reflections. *J Clin Densitom.* 2014;17(2):219–224. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcd.2014.01.007>
  51. Southern KW, Mérelle MM, Dankert-Roelse JE, Nagelkerke AD. Newborn screening for cystic fibrosis.

- Cochrane Database Syst Rev.* 2009;2009(1):CD001402. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001402.pub2>
52. Шерман В.Д., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю. и др. Влияние неонатального скрининга на течение муковисцидоза на примере группы пациентов Московского региона // Медицинский Совет. — 2017. — № 18. — С. 124–128. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-124-128> [Sherman VD, Kondratieva EI, Voronkova AY, et al. Influence of neonatal screening for cystic fibrosis by the example of patients of the Moscow region. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(18):124–28. (In Russ). doi: [https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-124-128\]](https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-124-128)
53. Шерман В.Д., Капронов Н.И., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. Роль неонатального скрининга в оптимизации медицинской помощи больным муковисцидозом в РФ // Медицинская генетика. — 2013. — Т. 12. — № 11. — С. 24–29. [Sherman VD, Kapronov NI, Kashirskaya NY, Kondrateva EI. The role of neonatal screening program in the optimization of medical care for patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. *Medical Genetics.* 2013;12(11):24–29. (In Russ).]
54. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Cystic fibrosis foundation. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr.* 2008;153(2):4–14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.05.005>
55. Collie JT, Massie RJ, Jones OA, et al. Sixty-five years since the New York heat wave: advances in sweat testing for cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49(2):106–117. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.22945>
56. Mattar ACV, Leone C, Rodrigues JC, Adde FV. Sweat conductivity: an accurate diagnostic test for cystic fibrosis? *J Cyst Fibros.* 2014;13(5):528–533. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.01.002>
57. Hug MJ, Tümmler B. Intestinal current measurements to diagnose cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2004;3(Suppl 2):157–158. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2004.05.033>
58. Sosnay PR, White TB, Farrell PM, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis in Nonscreened Populations. *J Pediatr.* 2017;181:S52–S57.e7. doi: [http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.068](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.068)
59. Cystic Fibrosis Mutation Database. Available online: <http://www.genet.sickkids.on.ca>. Accessed on April 17, 2022.
60. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Rehm, the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405–424. doi: [http://doi.org/10.1038/gim.2015.30](https://doi.org/10.1038/gim.2015.30)
61. Turck D, Braegger CP, Colombo C, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECCFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2016;35(3):557–577. doi: [http://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.03.004](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.03.004)
62. Cystic fibrosis: diagnosis and management NICE guideline. National Institute for Health and Care Excellence; 2017. Available online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng78/resources/cystic-fibrosis-diagnosis-and-management-pdf-1837640946373>. Accessed on April 17, 2022.
63. Goss CH, Mayer-Hamblett N, Kronmal RA, et al. Laboratory parameter profiles among patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2007;6(2):117–123. doi: [http://doi.org/10.1016/j.jcf.2006.05.012](https://doi.org/10.1016/j.jcf.2006.05.012)
64. Nazareth D, Walshaw M. A review of renal disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2013;12(4):309–317. doi: [http://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.03.005](https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.03.005)
65. Public Health England. Identification of *Pseudomonas* species and other NonGlucose Fermenters. UK Standards for Microbiology Investigations. 2015. ID 17. Issue 3. 41 p. Available online: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/422699/ID\\_17i3.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/422699/ID_17i3.pdf). Accessed on April 17, 2022.
66. Høiby N, Ciofu O, Bjarnsholt T. *Pseudomonas*. In: Pfaffer MA, Richter SS, Funke G, et al. *Manual of Clinical Microbiology*. 11th ed. ASM Press; 2015. p. 774. doi: <https://doi.org/10.1128/9781555817381.ch42>
67. Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам: клинические рекомендации. — Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной терапии; 2021. [Opredelenie chuvstvitelnosti mikroorganizmov k antimikrobnym preparatam: Clinical guidelines. International Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; 2021. (In Russ).] Доступно по: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2018.pdf>. Ссылка активна на 17.04.2022.
68. Patterson TF. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;63(4):e1–e60. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw326>
69. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(Suppl 1):e1–e38. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.002>
70. Chaaban MR, Kejner A, Rowe SM, Woodworth BA. Cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: a comprehensive review. *Am J Rhinol Allerg.* 2013;27(5):387–395. doi: <https://doi.org/10.2500/ajra.2013.27.3919>
71. Roby BB, McNamara J, Finkelstein M, Sidman J. Sinus surgery in cystic fibrosis patients: Comparison of sinus and lower airway cultures. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008;72(9):1365–1369. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2008.05.011>
72. Decision Making in Medicine: An Algorithmic Approach. Mushlin SB, Greene HL, eds. 3rd ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2009. 768 p. Available online: [https://books.google.ru/books?id=kdBRIPIU3aUC&printsec=frontcover&hl=ru&source=gbs\\_ge\\_summary\\_r&cad=0#v=onepage&q=&f=false](https://books.google.ru/books?id=kdBRIPIU3aUC&printsec=frontcover&hl=ru&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q=&f=false). Accessed on: April 17, 2022.
73. Middleton PG, Wagenaar M, Matson AG, et al. Australian standards of care for cystic fibrosis-related diabetes. *Respirology.* 2014;19(2):185–192. doi: <https://doi.org/10.1111/resp.12227>
74. Moran A, Pillay K, Becker DJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014;15(Suppl. 20):65–76. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12178>
75. Prentice B, Hameed S, Verge CF, et al. Diagnosing cystic fibrosis-related diabetes: current methods and challenges. *Expert Rev Respir Med.* 2016;10(7):799–811. doi: <https://doi.org/10.1080/17476348.2016.1190646>
76. Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, et al. An Update on the Screening, Diagnosis, Management, and Treatment of Vitamin D Deficiency in Individuals with Cystic Fibrosis: Evidence-Based Recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1082–1093. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3050>
77. Репина С.А., Красовский С.А., Роживанов Р.В. и др. Андрологическое обследование пациентов с легочной и сменшанной формой муковисцидоза // *Андрология и генитальная хирургия*. — 2018. — Т. 19. — № 2. — С. 31–39. — doi: <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2018-19-2-31-39> [Repina SA, Krasovskiy SA, Rozhivanov RV, et al. Andrology examination of patients with pancreatic-sufficient and pancreatic-insufficient cystic fibrosis. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery.* 2018;19(2):31–39. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2018-19-2-31-39>]
78. Штаут М.И., Шилейко Л.В., Репина С.А. и др. Комплексное сперматологическое обследование пациентов с муковисцидозом // *Андрология и генитальная хирургия*. — 2017. — Т. 18. — № 4. — С. 69–76. — doi: <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2017-18-4-69-76> [Shtaut MI, Schileiko LV, Repina SA, et al. Comprehensive semen examination in patients with cystic fibrosis. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery.* 2017;18(4):69–76. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2017-18-4-69-76>]
79. Jungwirth A, Diemer T, Kopa Z, et al. EAU Guidelines on Male Infertility. European Association of Urology; 2018. 46 p. Available online: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/media/EAU-Guidelines-on-Male-Infertility-2018-large-text.pdf>. Accessed on April 17, 2022.
80. Leifke E, Friemert M, Heilmann M, et al. Sex steroid and body composition in men with cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(5):551–557. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480551>
81. Blackman SM, Tangpricha V. Endocrine Disorders in Cystic Fibrosis. *Pediatr Clin North Am.* 2016;63(4):699–708. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2016.04.009>
82. Yoon JC, Casella JL, Litvin M, Dobs AS. Male reproductive health in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2019;18(Suppl 2):S105–S110. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.007>

83. Baatallah N, Bitam S, Martin N, et al. Cis variants identified in F508del complex alleles modulate CFTR channel rescue by small molecules. *Hum Mutat.* 2018;39(4):506–514. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.23389>
84. Landsverk ML, Douglas GV, Tang S, et al. Diagnostic approaches to apparent homozygosity. *Genet Med.* 2012;14(10):877–882. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2012.58>
85. Hantash FM, Rebuyon A, Peng M, et al. Apparent homozygosity of a novel frame shift mutation in the CFTR gene because of a large deletion. *J Mol Diagn.* 2009;11(3):253–256. doi: <https://doi.org/10.2353/jmoldx.2009.080117>
86. Rechitsky S, Strom C, Verlinsky O, et al. Allele dropout in polar bodies and blastomeres. *J Assist Reprod Genet.* 1998;15(5):253–257. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1022532108472>
87. Hantash FM, Redman JB, Goos D, et al. Characterization of a recurrent novel large duplication in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *J Mol Diagn.* 2007;9(4):556–560. doi: <https://doi.org/10.2353/jmoldx.2007.060141>
88. Hantash FM, Redman JB, Starn K, et al. Novel and recurrent rearrangements in the CFTR gene: clinical and laboratory implications for cystic fibrosis screening. *Hum Genet.* 2006;119(1-2):126–136. doi: <https://doi.org/10.1007/s00439-005-0082-0>
89. Dekkers JF, van der Ent CK, Beekman JM. Novel opportunities for CFTR-targeting drug development using organoids. *Rare Dis.* 2013;1:e27112. doi: <https://doi.org/10.4161/rdis.27112>
90. Boj SF, Vonk AM, Statia M, et al. Forskolin-induced swelling in intestinal organoids: an in vitro assay for assessing drug response in cystic fibrosis patients. *J Vis Exp.* 2017;(120):55159. doi: <https://doi.org/10.3791/55159>
91. Dekkers JF, Berkers G, Kruisselbrink E, et al. Characterizing responses to CFTR-modulating drugs using rectal organoids derived from subjects with cystic fibrosis. *Sci Transl Med.* 2016;8(344):344ra384. doi: <https://doi.org/10.1126/SCITRANSLMED.AAD8278>
92. Vonk AM, van Mourik P, Ramalho AS, et al. Protocol for Application, Standardization and Validation of the Forskolin-Induced Swelling Assay in Cystic Fibrosis Human Colon Organoids. *STAR Protoc.* 2020;1(1):100019. doi: <https://doi.org/10.1016/J.XPRO.2020.10001>
93. Connell GJ. Lumacaftor-ivacaftor in the treatment of cystic fibrosis: design, development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:2405–2412. doi: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S153719>
94. Berkers G, van Mourik P, Vonk AM, et al. Rectal Organoids Enable Personalized Treatment of Cystic Fibrosis. *Cell Rep.* 2019;26(7):1701–1708.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.01.068>
95. Southern KW, Patel S, Sinha IP, Nevitt SJ. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8(8):CD010966. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010966.pub2>
96. Kołodziej M, de Veer MJ, Cholewa M, et al. Thompson Lung function imaging methods in Cystic Fibrosis pulmonary disease. *Respir Res.* 2017;18(1):96. doi: <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0578-x>
97. Leutz-Shmidt P, Eichinger M, Stahl M, et al. Ten years of chest MRI for patients with cystic fibrosis: Translation from the bench to clinical routine. *Radiolge.* 2019;59(Suppl 1):10–20. doi: <https://doi.org/10.1007/s00117-019-0553-2>
98. Carter JM, Johnson BT, Patel A, et al. Lund-Mackay staging system in cystic fibrosis: a prognostic factor for revision surgery? *The Ochsner J.* 2014;14:184–187.
99. Kang SH, Dalcin PTR, Piltcher OB, Migliavacca RO. Chronic rhinosinusitis and nasal polypsis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol.* 2015;41(1):65–76. doi: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000100009>
100. Детская хирургия: национальное руководство / под ред. Ю.Ф. Исаакова, А.Ф. Дронова. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. — С. 328–331. [Detskaja hirurgija: National guide. Isakov JuF, Dronova AF, eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. pp. 328–331. (In Russ.)]
101. DeBacker AI, De Schepper AM, Deprettere A, et al. Radiographic manifestations of intestinal obstruction in the newborn. *JBR-BTR.* 1999;82(4):159–166.
102. Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabedian M, et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J Cyst Fibros.* 2011;10(2):S16–S23. doi: [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(11\)60004-0](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60004-0)
103. Bone mineralisation in cystic fibrosis: Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Bone Mineralisation Working Group. Bromley: Cystic Fibrosis Trust; 2007. Available online: [https://www.sifc.it/wp-content/uploads/2020/09/LineeGuidaSifc\\_Febbraio2007\\_BoneMineralisationInCF\\_UK\\_CFTrust\\_1.pdf](https://www.sifc.it/wp-content/uploads/2020/09/LineeGuidaSifc_Febbraio2007_BoneMineralisationInCF_UK_CFTrust_1.pdf). Accessed on April 17, 2022.
104. Скрипникова И.А., Щеплягина Л.А., Новиков В.Е. и др. Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике: методические рекомендации. — 2-е изд., доп. — М.; 2015. [Skripnikova IA, Shhepljagina LA, Novikov VE, et al. Vozmozhnosti kostnoj rentgenovskoj densitometrii v klinicheskoy praktike: Guidelines. 2nd ed., add. Moscow; 2015. (In Russ.)]
105. Hardinge M, Annandale J, Bourne S, et al. British Thoracic Society Standards of Care Committee British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults. *Thorax.* 2015;70(Suppl 1):i1–i43. doi: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-206865>
106. Hayes D Jr, Wilson K, Krivchenia K, et al. Home Oxygen Therapy for Children. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(3):e5–e23. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201812-2276ST>
107. Lam S, Nettel-Aguirre A, Van Biervliet S, et al. Transient Elastography in the Evaluation of Cystic Fibrosis-Associated Liver Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2019;2(2):71–80. doi: <https://doi.org/10.1093/jag/gwy029>
108. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, et al. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *Eur Urol.* 2012;62(2):324–332. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.04.048>
109. Živanović S, Šaranac L, Kostić G. The case of pseudo-Bartter's syndrome: an atypical presentation of cystic fibrosis. *Facta universitatis Series Medicine and biology.* 2008;15(1):33–36.
110. Franco LP, Camargos PA, Becker HM, Guimarães RE. Nasal endoscopic evaluation of children and adolescents with cystic fibrosis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75(6):806–813. doi: [https://doi.org/10.1016/s1808-8694\(15\)30541-3](https://doi.org/10.1016/s1808-8694(15)30541-3)
111. Поляков Д.П., Карнеева О.В., Белавина П.И. Хронический риносинусит у детей с муковисцидозом: современные тенденции и собственный опыт // Российская ринология. — 2018. — Т. 26. — № 4. — С. 17–25. — doi: <https://doi.org/10.17116/rosrino20182604117> [Polyakov DP, Karneeva OV, Belavina PI. Chronic rhinosinusitis in the children presenting with mucoviscidosis: the current trends in diagnostics and treatment. Rossiyskaya Rinologiya = Russian Rhinology. 2018;26(4):17–25. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/rosrino20182604117>]
112. Okafor S, Kelly KM, Halderman AA. Management of Sinusitis in the Cystic Fibrosis Patient. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2020;40(2):371–383. doi: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2019.12.008>
113. Hug MJ, Derichs N, Bronsveld I, Clancy JP. Measurement of ion transport function in rectal biopsies. *Methods Mol Biol.* 2011;741:87–107. doi: [https://doi.org/10.1007/978-1-61779-117-8\\_7](https://doi.org/10.1007/978-1-61779-117-8_7)
114. Zommer-van Ommen DD, de Poel E, Krusselbrink E, et al. Comparison of Ex Vivo and in Vitro Intestinal Cystic Fibrosis Models to measure CFTR-dependent Ion Channel Activity. *J Cyst Fibros.* 2018;17(3):316–324. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.007>
115. Carlyle BE, Borowitz DS, Glick PL. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. *J Pediatr Surg.* 2012;47(4):772–781. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2012.02.019>
116. Munck A, Alberti C, Colombo C, et al. International prospective study of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis: Associated factors and outcome. *J Cyst Fibros.* 2016;15(4):531–539. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.02.002>
117. Sandy NS, Massabki LHP, Gonçalves AC, et al. Distal intestinal obstruction syndrome: a diagnostic and therapeutic challenge in cystic fibrosis. *J Pediatr (Rio J).* 2020;96(6):732–740. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.08.009>
118. Cannan JD, Brookes A, Bowley DB. Distal intestinal obstruction syndrome and colonic pathologies in cystic fibrosis. *Br J Hosp Med (Lond).* 2017;78(1):38–43. doi: <https://doi.org/10.12968/hmed.2017.78.1.38>
119. Alattar Z, Thornley C, Behbahani M, Sisley A. Proximal small bowel obstruction in a patient with cystic fibrosis: a case report. *Surg Case Rep.* 2019;5(1):143. doi: <https://doi.org/10.1186/s40792-019-0701-y>
120. Abicht T, Jones C, Coyan G, et al. A technique for the surgical treatment of distal intestinal obstructive syndrome by hand-assisted

- laparoscopy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2012;22(3):e142–e143. doi: <https://doi.org/10.1097/SLE.0b013e318248b463>
121. Martins LM, Camargos PA, Becker HM, et al. Guimaraes. Hearing loss in cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74(5):469–473. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2010.01.021>
122. ENT complications. In: *Clinical Guidelines: Care of children with cystic fibrosis*. Royal Brompton Hospital; 2017. 7th ed. pp. 149–1521. Available online: <https://www.rbht.nhs.uk/sites/nhs/files/Cystic%20fibrosis%20guidelines/CF%20guideline%202017%20FINAL%20-%202013%202017.pdf>. Accessed on April 17, 2022.
123. Kreicher KL, Bauschard MJ, Clemmens CS, et al. Audiometric Assessment of Pediatric Patients With Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2018;17(3):383–390. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.10.007>
124. Репина С.А., Красовский С.А., Сорокина Т.М. и др. Патогенный вариант 3849+10kbC>T гена CFTR как главный предиктор сохранения fertильности у мужчин с муковисцидозом // Генетика. — 2019. — Т. 55. — № 12. — С. 1481–1486. — doi: <https://doi.org/10.1134/S0016675819120105> [Repina SA, Krasovskiy SA, Sorokina TM, et al. CFTR Gene Pathogenic Variant 3849+10kbC>T as a Major Predictor of Preserved Fertility in Male Patients with Cystic Fibrosis. *Russian Journal of Genetics.* 2019;55(12):1481–1486. (In Russ). doi: [https://doi.org/10.1134/S0016675819120105\]](https://doi.org/10.1134/S0016675819120105)
125. Хирургические болезни недоношенных детей: национальное руководство / под ред. Ю.А. Козлова, В.А. Новожилова, А.Ю. Разумовского. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. — С. 329–393. [Hirurgicheskie bolezni nedonoshennyh detej: National guide. Kozlov JuA, Novozhilov VA, Razumovskij AJu, eds. GEOTAR-Media; 2019. pp. 329–393. (In Russ.)]
126. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;9(9):CD001127. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001127.pub4>
127. Casale M, Vella P, Moffa A, et al. Hyaluronic acid and upper airway inflammation in pediatric population: a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;85:22–26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.03.015>
128. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;9(9):CD001506. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001506.pub4>
129. Nevitt SJ, Thornton J, Murray CS, Dwyer T. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;5(5):CD008649. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008649.pub4>
130. Ziebach R, Pietsch-Breitfeld B, Bichler M, et al. Bronchodilatory effects of salbutamol, ipratropium bromide, and their combination: double-blind, placebo-controlled crossover study in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2001;31(6):431–435. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.1071>
131. Avital A, Sanchez I, Chernick V. Efficacy of salbutamol and ipratropium bromide in decreasing bronchial hyperreactivity in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1992;13(1):34–37. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.1950130109>
132. Smith S, Edwards CT. Long-acting inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12(12):CD012102. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012102.pub2>
133. Halfhide C, Evans HJ, Couriel J. Inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD003428. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003428.pub2>
134. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax.* 2010;65(4): 286–291. doi: <https://doi.org/10.1136/thx.2009.121657>
135. Taccetti G, Bianchini E, Cariani L. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: A randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax.* 2012;67(10):853–859. doi: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200832>
136. Proesmans M, Vermeulen F, Boulanger L, et al. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2013;12(1):29–34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.06.001>
137. Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Treatment of Pulmonary Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(9):802–808. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200812-1845PP>
138. McKinzie CJ, Chen L, Ehlert K, et al. Off-label use of intravenous antimicrobials for inhalation in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(Suppl 3):S27–S45. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.24511>
139. Antibiotic treatment for cystic fibrosis: Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group. London: Cystic Fibrosis Trust; 2009. Available online: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2020-11/Anitbiotic%20Treatment.pdf>. Accessed on April 17, 2022.
140. Solis A, Brown D, Hughes J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with cystic fibrosis: An eradication protocol. *Pediatr Pulmonol.* 2003;36(3):189–195. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.10231>
141. Zobell JT, Epps KL, Young DC, et al. Utilization of antibiotics for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(6):552–559. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.23132>
142. Jennings MT, Boyle MP, Weaver D, et al. Eradication strategy for persistent methicillin-resistant infection in individuals with cystic fibrosis — the PMEP trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014;15:223. doi: <https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-223>
143. Kiefer A, Bogdan C, Melichar VO. Successful eradication of newly acquired MRSA in six of seven patients with cystic fibrosis applying a short-term local and systemic antibiotic scheme. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):20. doi: <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0588-6>
144. Maiz L, Canton R, Mir N. Aerosolized vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1998;26(4):287–289. doi: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-0496\(199810\)26:4<287::aid-ppul9>3.0.co;2-#](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-0496(199810)26:4<287::aid-ppul9>3.0.co;2-#)
145. Weathers L, Riggs D, Santeiro M, Weibley RE. Aerosolized vancomycin for treatment of airway colonization by methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatr Infect Dis J.* 1990;9(3):220–221. doi: <https://doi.org/10.1097/00006454-199003000-00017>
146. Jennings MJ, Boyle MP, Bucur C, et al. Pharmacokinetics and safety of inhaled vancomycin in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47(S35):320.
147. Boyle MP, Chmiel J. Persistent methicillin resistant *Staphylococcus aureus* eradication protocol (PMEP). In: *ClinicalTrials.gov*. May 9, 2012. Available online: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct01594827>. Accessed on April 17, 2022.
148. Chmiel JF, Aksamit TR, Chotirmall SH, et al. Antibiotic Management of Lung Infections in Cystic Fibrosis. I. The Microbiome, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Gram-Negative Bacteria, and Multiple Infections. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(7):1120–1129. doi: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201402-050AS>
149. Döring G, Flume P, Heijerman H, et al. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J Cyst Fibros.* 2012;11(6):461–479. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.10.004>
150. Garazzino S, Altieri E, Silvestro E, et al. Ceftolozane/Tazobactam for Treating Children With Exacerbations of Cystic Fibrosis Due to *Pseudomonas aeruginosa*: A Review of Available Data. *Front Pediatr.* 2020;8:173. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00173>
151. European Society of Clinical Microbiology and Infection Diseases. Rational for EUCAST clinical breakpoints. In: *EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*. Version 1.0. pp. 1–16. Available online: [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Rationale\\_documents/Ceftolozane-tazobactam\\_Rationale\\_1.0\\_20200515\\_v1.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Ceftolozane-tazobactam_Rationale_1.0_20200515_v1.pdf). Accessed on April 17, 2022.
152. Morton R, Doe S, Banya W, Simmond NJ. Clinical benefit of continuous nebulised Aztreonam Lysine for Inhalation (AZLI) in adults with cystic fibrosis — a retrospective cohort study. *J Cyst Fibros.* 2017;16(Suppl 1):S55.
153. Smith S, Rowbotham NJ, Regan KH. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3(3):CD001021. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001021.pub3>
154. WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2009. Available online: <http://www.who.int/growthref/tools/en>. Accessed on April 17, 2022.
155. Regan KH, Bhatt J. Eradication therapy for *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis.

- Cochrane Database Syst Rev. 2019;4(4):CD009876. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009876.pub4>
156. Frost F, Shaw M, Nazareth D. Antibiotic therapy for chronic infection with *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;6(6):CD013079. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013079.pub2>
157. Weidmann A, Webb AK, Dodd ME, Jones AM. Successful treatment of *cepacia* syndrome with combination nebulised and intravenous antibiotic therapy. *J Cyst Fibros.* 2008;7(5):409–411. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.02.005>
158. Abbott IJ, Peleg AY. Stenotrophomonas, Achromobacter, and nonmelioi Burkholderia species: antimicrobial resistance and therapeutic strategies. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36(1):99–110. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1396929>
159. Swenson CE, Sadikot RT. *Achromobacter* Respiratory Infections. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(2):252–258. doi: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201406-288FR>
160. Wang M, Ridderberg W, Hansen CR, et al. Early treatment with inhaled antibiotics postpones next occurrence of *Achromobacter* in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2013;12(6):638–643. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.04.013>
161. Edwards BD, Greyson-Wong J, Somayaji R, et al. Forbes Prevalence and Outcomes of *Achromobacter* Species Infections in Adults with Cystic Fibrosis: a North American Cohort Study. *J Clin Microbiol.* 2017;55(7):2074–2085. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.02556-16>
162. Dupont C, Jumas-Bilak E, Michon AL, et al. Impact of High Diversity of *Achromobacter* Populations within Cystic Fibrosis Sputum Samples on Antimicrobial Susceptibility Testing. *J Clin Microbiol.* 2016;55(1):206–215. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.01843-16>
163. Woods GL, Brown-Elliott BA, Conville PS, et al. Susceptibility testing of *Mycobacteria, Nocardiae*, and *Aerobic Actinomycetes*. 2nd ed. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011. Report No.: M24-A2.
164. Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax.* 2017;72(Suppl 2):ii1–ii64. doi: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210927>
165. Floto RA, Olivier KN, Saiman L, et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. *Thorax.* 2015;71(Suppl 1):i1–i22. doi: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207360>
166. Согласованные рекомендации Американского фонда кистозного фиброза (муковисцидоза) и Европейского общества кистозного фиброза по лечению микобактериоза у пациентов с кистозным фиброзом / ред. пер. Н.Ю. Каширская. — СПб.: Благотворительный фонд «Острова»; 2017. — 32 с. [Soglasovannye rekomendacii Amerikanskogo fonda kistoznogo fibroza (mukoviscidoza) i Evropejskogo obshchestva kistoznogo fibroza po lecheniju mikobakterioza u pacientov s kistoznym fibrozom / Kashirskaja NJu, translation ed. St. Petersburg: Blagotvoritel'nyj fond "Ostrova"; 2017. 32 p. (In Russ.)]
167. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. — М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. — 56 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po organizacii i provedeniju mikrobiologicheskoi i molekuljarno-geneticheskoi diagnostiki tuberkuleza. Moskow-Tver: OOO "Izdatel'stvo "Triada"; 2014. 56 P. (In Russ.)]
168. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:367–416. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200604-571ST>
169. Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ Jr, et al. Nontuberculous mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(6):828–834. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200207-6780C>
170. Martiniano SL, Sontag MK, Daley CL, et al. Clinical significance of a first positive nontuberculous mycobacteria culture in cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(1):36–44. doi: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201309-3100C>
171. Козлова Я.И., Борзова Ю.В., Суслова И.Е. и др. Аспергиллез легких у больных муковисцидозом // Журнал инфектологии. — 2018. — Т 10. — № 2. — С. 48–54. — doi: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-2-48-54> [Kozlova Yal, Borzova YuV, Shadrivova OV. Pulmonary Aspergillosis in Patients with Cystic Fibrosis in Russian Federation. *Jurnal infektologiî = Journal Infectology.* 2018;10(2):48–54. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-2-48-54>]
172. Proesmans M, Vermeulen F, Vreys M, De Boeck K. Use of nebulized amphotericin B in the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Int J Pediatr.* 2010;2010:376287. doi: <https://doi.org/10.1155/2010/376287>
173. Hayes D Jr, Murphy BS, Lynch JE, Feola DJ. Aerosolized amphotericin for the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(11):1145–1148. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.21300>
174. Elphick HE, Southern KW. Antifungal therapies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11:CD002204.
175. Ассоциация клинических фармакологов. Официальный ответ на письмо № А-3/2 от 06 марта 2018. — 14 марта 2018. — № 29-2018. [Association of Clinical Pharmacologists. Official response to letter No. A-3/2 dated March 06, 2018. March 14, 2018. No. 29-2018. (In Russ.)] Available online: [https://mukoviscidoz.org/doc/med\\_doc/otvet-farmakologov.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/med_doc/otvet-farmakologov.pdf). Accessed on April 17, 2022.
176. Burks TF. 10.08.3.2.3. Pancreatic enzyme preparations. In: *Comprehensive Toxicology*. Elsevier, NY; 2010. Vol. 10. Available online: <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/fibrosing-colonopathy>. Accessed on April 17, 2022.
177. Somaraju UR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10):CD008227. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008227.pub2>
178. Meyer JH, Elashoff J, Porter-Fink V, et al. Human postprandial gastric emptying of 1-3 millimeter spheres. *Gastroenterology.* 1988;94(6):1315–1325. doi: [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(88\)90669-5](https://doi.org/10.1016/0016-5085(88)90669-5)
179. Mundlos S, Kuehnelt P, Adler G. Monitoring enzyme replacement treatment in exocrine pancreatic insufficiency using the cholesteryl octanoate breath test. *Gut.* 1990;31(11):1324–1328. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.31.11.1324>
180. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2017;16(Suppl 2):S70–S78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.06.011>
181. Brodsky J, Dougherty S, Ramkrishna M, et al. Elevation of 1-hour plasma glucose during oral glucose tolerance testing is associated with worse pulmonary function in cystic fibrosis. *Diabetes Care.* 2011;34(2):292–295. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-1604>
182. Hardin DS, Rice J, Rice M, Rosenblatt R. Use of the insulin pump in treat cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros.* 2009;8(3):174–178. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.12.001>
183. van der Feen C, van der Doef HP, van der Ent CK, Houwen RH. Ursodeoxycholic acid treatment is associated with improvement of liver stiffness in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2016;15(6):834–838. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.07.009>
184. Cheng K, Ashby D, Smyth RL, et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros.* 2011;10(2):S29–S36. doi: [http://doi.org/10.1016/S1569-1993\(11\)60006-4](http://doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60006-4)
185. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени // Российский журнал гастроэнтэрологии, гепатологии, колопроктологии. — 2016. — Т. 26. — № 4. — С. 71–102. — doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-4-71-102> [Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov CS, et al. Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(4):71–102. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-31-6-56-102>]
186. Marquette M., Haworth C.S. Bone health and disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2016;20(Suppl):2–5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2016.06.003>
187. Zhekaite E, Kondratyeva E, Il'enkova N, et al. The model for determining risk groups for the development of vitamin D deficiency and

- prevention algorithm in children with cystic fibrosis using the multifactor dimensionality reduction method. *J Cyst Fibros.* 2021;20(S1):S34. doi: [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(21\)01015-8](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(21)01015-8)
188. ЖекайтЕ.К. Изучение влияния генетических и экзогенных факторов на развитие дефицита витамина D у детей и подростков с муковисцидозом в возрастном аспекте. Вопросы профилактики: автореф. дис. .... канд. мед. наук. М.; 2020. [Zhekaite EK. Izuchenie vlijaniya geneticheskikh i jekzogennyh faktorov na razvitiye deficitita vitamina D u detej i podrostkov s mukoviscidozom v vozrastnom aspekte. Voprosy profilaktiki. [abstract of dissertation]. Moscow; 2020. (In Russ).]
189. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Симонова О.И. и др. Современные представления о диагностике и лечении детей с муковисцидозом // Педиатрическая фармакология. — 2015. — Т. 12. — № 5. — С. 589–604. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v12i5.1462> [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Simonova OI, et al. Contemporary Understanding of Diagnosis and Treatment of Children with Cystic Fibrosis. *Pediatriccheskaya farmakologiya – Pediatric pharmacology.* 2015;12(5):589–604. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v12i5.1462>
190. Harvey R, Hannan S.A, Badia L, Scadding G. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD006394. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006394.pub2>
191. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology.* 2012;50(1):1–12. doi: <https://doi.org/10.4193/Rhino12.000>.
192. Beer H, Southern KW, Swift AC. Topical nasal steroids for treating nasal polyposis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(6):CD008253. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008253.pub4>
193. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(2):540-577. doi: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.2.9906116>
194. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation — a consensus conference report. Consensus conference. *Chest.* 1999;116(2):521–534. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.116.2.521>
195. Kapnadas SG, Dimango E, Hadjiliadis D, et al. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros.* 2020;19(3):344–354. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.02.015>
196. King CS, Brown AW, Aryal S, et al. Critical Care of the Adult Patient With Cystic Fibrosis. *Chest.* 2019;155(1):202–214. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.07.025>
197. Flume PA. Pneumothorax in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2011;17(4):220–225. doi: <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e328345e1f8>
198. Shinohara T, Tsuda M, Koyama N. Management of meconium-related ileus in very low-birthweight infants. *Pediat Int.* 2007;49: 641–644. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2007.02457.x>
199. Parikh NS, Ahlawat R, Ahlawat R. Meconium Ileus. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537008>. Accessed on April 17, 2022.
200. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, et al. ECFS Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2011;10(Suppl 2):S24–S28. doi: [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(11\)60005-2](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60005-2)
201. Schauble AL, Bisaccia EK, Lee G, Nasr SZ. N-acetylcysteine for Management of Distal Intestinal Obstruction Syndrome. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2019;24(5):390–397. doi: <https://doi.org/10.5863/1551-6776-24.5.390>
202. Wu HX, Zhu M, Xiong XF, et al. Efficacy and Safety of CFTR Corrector and Potentiator Combination Therapy in Patients with Cystic Fibrosis for the F508del-CFTR Homozygous Mutation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Ther.* 2019;36(2):451–461. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0860-4>
203. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med.* 2015;373(3):220–231. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409547>
204. Mayer-Hamblett N, Retsch-Bogart G, Kloster M, et al OPTIMIZE Study Group Azithromycin for Early Pseudomonas Infection in Cystic Fibrosis. The OPTIMIZE Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(9):1177–1187. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201802-0215OC>
205. Nichols DP, Odem-Davis K, Cogen JD, et al. Pulmonary Outcomes Associated with Long-Term Azithromycin Therapy in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(4):430–437. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201906-1206OC>
206. Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(12):CD002203. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002203.pub3>
207. Pukhalsky AL, Shmarina GV, Kapranov NI, et al. Anti-inflammatory and immunomodulating effects of clarithromycin in patients with cystic fibrosis lung disease. *Mediators Inflamm.* 2004;13(2):111–117. doi: <https://doi.org/10.1080/09629350410001688495>
208. Konstan MW, Schluchter MD, Storfer-Isser A, Davis PB. Use of ibuprofen for the treatment of airway inflammation in CF: an update. *Pediatr Pulmonol.* 2002;34(S24):164.
209. Schluchter MD, Konstan MW, Xue L, Davis PB. Relationship between high-dose ibuprofen use and rate of decline in FEV1 among young patients with mild lung disease in the CFF Registry. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38(S27):322.
210. Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for lung disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;9(9):CD001505. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001505.pub5>
211. Physiotherapy for People with Cystic Fibrosis: from Infant to Adult. 7th ed. IPG/CF; 2019. Available online: [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/IPG%20CF\\_Blue%20Booklet\\_7th%20edition%202019.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/IPG%20CF_Blue%20Booklet_7th%20edition%202019.pdf). Accessed on April 30, 2022.
212. Руководство по клиническому питанию / под ред. В.М. Луфта. — 3-е изд., перераб. — СПб.: Арт-Экспресс; 2016. — 409 с. [Rukovodstvo po klinicheskому pitaniyu. Luft VM, ed. 3rd ed., add. St. Petersburg: Art-Jekpress; 2016. 409 p. (In Russ).]
213. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации / ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. — М.; 2019. — С. 70–71. [Programma optimizacii vskarmlivaniya detej pervogo goda zhizni v Rossiskoj Federacii: Guidelines. Federal State Autonomous Institution “National Medical Research Center for Children’s Health” of the Ministry of Health of Russia. Moscow; 2019. C. 70–71. (In Russ).]
214. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros.* 2002;1(2): 51–75. doi: [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(02\)00032-2](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(02)00032-2)
215. Кондратьева Е.И., Максимычева Т.Ю., Портнов Н.М. и др. Первые результаты применения компьютерной программы «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии» // Вопросы детской диетологии. — 2016. — Т. 14. — № 6. — С. 5–12. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2016-6-5-12> [Kondrat'eva EI, Maksimycheva TYu, Portnov NM, et al. First results of using a computer programme «Monitoring of nutritional status, dietary intake and enzyme therapy in cystic fibrosis». *Voprosy detskoj dietologii = Pediatric Nutrition.* 2016;14(6):5–12. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2016-6-5-12>]
216. Кондратьева Е.И., Орлов А.В., Максимычева Т.Ю. и др. Возможности оптимизации ферментной терапии при муковисцидозе // Педиатрия. Журнал им Г.Н. Сперанского. — 2018. — Т. 97. — № 6. — С. 104–112. — doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-6-104-112> [Kondrat'eva EI, Orlov AV, Maksimycheva TYu, et al. Optimization possibilities of enzyme therapy for cystic fibrosis. *Pediatria Journal n.a. G.N. Speransky.* 2018;97(6):104–112. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-6-104-112>]
217. Максимычева Т.Ю., Кондратьева Е.И., Сорвачёва Т.Н. Оценка и коррекция нутритивного статуса у детей с муковисцидозом // Вопросы практической педиатрии. — 2018. — Т. 13. — № 5. — С. 24–32. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-5-24-32> [Maksimycheva TYu, Kondrat'eva EI, Sorvacheva TN. Assessment and correction of nutritional status in children with cystic fibrosis. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*

- = *Clinical Practice in Pediatrics.* 2018;13(5):24–32. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-5-24-32>
218. Максимычева Т.Ю., Кондратьева Е.И., Сорвачёва Т.Н., Одинаева Н.Д. Опыт коррекции нутритивного статуса нутритивного статуса у детей с муковисцидозом с использованием компьютерных систем и средств сетевой коммуникации // *Сибирское медицинское обозрение.* — 2019. — № 4. — С. 67–73. — doi: <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-4-67-73> [Maksimycheva TY, Kondratyeva EI, Sorvacheva TN, Odinaeva ND. Experience of correcting nutritional status in children with cystic fibrosis using computer systems and network communications. *Siberian Medical Review.* 2019;(4):67–73. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-4-67-73>]
219. Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(3):298–306. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201002-0157OC>
220. Flume PA, Yankaskas JR, Ebeling M, et al. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest.* 2005;128(2):729–738. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.128.2.729>
221. Hamilos DL. Nasal and sinus problems in cystic fibrosis patients. In: *The Nose and Sinuses in Respiratory Disorders (ERS Monograph).* Bachert C, Bourdin A, Chanez P, eds. Sheffield: European Respiratory Society; 2017. pp. 48–66. doi: <https://doi.org/10.1183/2312508X.10009616>
222. Moss RB, King VV. Management of sinusitis in cystic fibrosis by endoscopic surgery and serial antimicrobial lavage. Reduction in recurrence requiring surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;121(5):566–572. doi: <https://doi.org/10.1001/archotol.1995.01890050058011>
223. Keck T, Rozsasi A. Medium-term symptom outcomes after paranasal sinus surgery in children and young adults with cystic fibrosis. *Laryngoscope.* 2007;117:475–479. doi: <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e31802d6e4f>.
224. Liang J, Higgins TS, Ishman SL, et al. Surgical management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3(10):814–822. doi: <https://doi.org/10.1002/alr.21190>
225. Boczar M, Sawicka E, Zybert K, Meconium ileus in newborns with cystic fibrosis - results of treatment in the group of patients operated on in the years 2000–2014. *Dev Period Med.* 2015;19(1):32–40.
226. Yusen R, Edwards L, Dipchand A. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(11):1170–1184. doi: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.09.001>
227. Репина С.А., Красовский С.А., Шмарина Г.В. и др. Состояние репродуктивной системы и алгоритм решения вопроса деторождения у мужчин с муковисцидозом // Альманах клинической медицины. — 2019. — Т. 47. — № 1. — С. 26–37. doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-001> [Repina SA, Krasovskiy SA, Shmarina GV, et al. Reproductive system status and the algorithm to solve fertility issues in men with cystic fibrosis. *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(1):26–37. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-001>]
228. Malfront A, Adam G, Ciofu O, et al. Immunisation in the current management of cystic fibrosis patients *J Cyst Fibros.* 2005;4(2):77–87. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2004.10.003>
229. Муковисцидоз, хронические воспалительные болезни легких // МУ 3.3.1.1123-02. Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика: методические указания. — М.; 2002. — 44 с. — Ч. 9.6.5. [Mukoviscidoz, hronicheskie vospalitel'nye bolezni legkih. In: MU 3.3.1.1123-02. Monitoring postvakcinal'nyh oslozhnenij i ih profilaktika: Methodological guidelines. Moscow; 2002. 44 p. Part 9.6.5. (In Russ).]
230. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснечцова. — 17-е изд., перераб. и доп. — М.: ООО «Видокс»; 2016. — С. 745–768. [Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniju lekarstvennyh sredstv (formuljarnaja sistema). Chuchalin AG, Jasnecov VV, eds. 17th ed., rev. and add. Moscow: OOO "Vidoks"; 2016. pp. 745–768. (In Russ).]
231. Чучалин А.Г., Биличенко Т.И., Осипова Г.Л. и др. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению: клинические рекомендации // *Пульмонология.* — 2015. — № 2. — С. 1–19. [Chuchalin AG, Bilichenko TI, Osipova GL, et al. Vakcinoprofilaktika boleznej organov dyhanija v ramkakh pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshchi naseleniju: Clinical guidelines. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology.* 2015;(2):1–19. (In Russ).]
232. Зверев В.В., Костинов М.П., Магаршак О.О. и др. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине / под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. — 2-е изд. — М.: Группа МДВ; 2018. — 304 с. [Zverev VV, Kostinov MP, Magarshak OO, et al. *Rukovodstvo po klinicheskoj immunologii v respiratornoj medicine.* Kostinov MP, Chuchalina AG, eds. 2nd ed. Moscow: Gruppa MDV; 2018. 304 p. (In Russ).]
233. Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Баранов А.А. и др. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*: методические рекомендации // *Вакцинация.* — 2011. — № 2. — С. 36–47. [Ezhlova EB, Mel'nikova AA, Baranov AA, et al. Jepidemiologija i vakcinoprolifatika infekcii, vyzyvaemoj Streptococcus pneumoniae: metodicheskie rekomendacii. *Vakcinacija.* 2011;(2):36–47. (In Russ).]
234. Pneumococcal: Chapter 25. In: *The Green Book.* 2013. Available online: <https://www.gov.uk/government/publications/pneumococcal-the-green-book-chapter-25>. Accessed on April 17, 2022.
235. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, et al. Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(34):944–947. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6434a4>
236. Burgess L, Southern KW. Pneumococcal vaccines for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(8):CD008865. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008865.pub3>
237. Костинов М.П., Магаршак О.О., Полищук В.Б. и др. Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией: руководство для врачей / под ред. М.П. Костинова. — М.: Арт-студия «Созвездие»; 2013. — 112 с. [Kostinov MP, Magarshak OO, Polishhuk VB, et al. *Vakcinacija vzroslyh s bronholegochnoj patologijei: rukovodstvo dlja vrachej.* Kostinov MP, ed. Moscow: Art-studija "Sozvezdie"; 2013. 112 p. (In Russ).]
238. Рыжов А.А., Костинов М.П., Магаршак О.О. Применение вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у лиц с хронической патологией // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* — 2004. — № 6. — С. 24–27. [Ryzhov AA, Kostinov MP, Magarshak OO. Primenenie vakcin protiv pnevmokokkovoj i gemofil'noj tipa b infekcij u lic s hronicheskoj patologiej. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2004;6:24–27. (In Russ).]
239. Ong EL, Bilton D, Abbott J, et al. Influenza vaccination in adults with cystic fibrosis. *BMJ.* 1991;303(6802):6557–6802. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.303.6802.557>
240. Gross PA, Denning CR, Gaerlan PF, et al. Annual influenza vaccination: immune response in patients over 10 years. *Vaccine.* 1996;14(13):1280–1284. doi: [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(96\)00004-7](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(96)00004-7)
241. Dharmaraj P, Smyth RL. Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(3):CD001753. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001753.pub3>
242. MP 3.3.1.0001-10. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа b: методические рекомендации. — М.; 2010. — С. 10. [MP 3.3.1.0001-10. Jepidemiologija i vakcinoprolifatika infekcii, vyzyvaemoj Haemophilus influenzae tipa b: Guidelines. Moscow; 2010. p. 10. (In Russ).]
243. *Haemophilus influenzae type b (Hib) Vaccination Position Paper* — July 2013. *Wkly Epidemiol Rec.* 2013;88(39):413–428.
244. Cerquetti M, Giufrè M. Why we need a vaccine for non-typeable *Haemophilus influenzae*. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(9):2357–2361. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1174354>
245. Баранов А.А., Брико Н.И., Горелов А.В. и др. Стратегии контроля ветряной оспы в России. Итоги Международного совещания Экспертного Совета по вопросам профилактики ветряной оспы (W.A.V.E.) // Вопросы современной педиатрии. — 2010. — Т. 9. — № 3. — С. 5–12. [Baranov AA, Briko NI, Gorelov AV, et al. Strategies of control of varicella in Russia. Resume of International conference of Expert Council "Working against varicella in Europe" (W.A.V.E.). *Voprosy sovremennoi pediatrii* — Current Pediatrics. 2010;9(3):5–12.]

246. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К. и др. *Иммунопрофилактика менингококковой инфекции у детей: методические рекомендации.* 2-е изд., доп. М.:Педиатр; 2019. 36 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Tatochenko VK, et al. *Immunoprofilaktika meningokokkovoj infekcii u detej: Guidelines.* 2nd ed., add. Moscow: Pediatr; 2019. 36 p. (In Russ).]
247. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К. и др. *Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции: клинические рекомендации.* — М.; 2017. — 24 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Tatochenko VK, et al. *Vakcinoprofilaktika rotavirusnoj infekcii: Guidelines.* Moscow; 2017. 24 p. (In Russ).]

248. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Давыдова И.В. и др. *Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей: федеральные клинические рекомендации.* М.: Педиатръ; 2016. 28 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Davydova IV, et al. *Immunoprofilaktika respiratorno-sintsitial'noi virusnoi infektsii u detei: Federal guidelines.* Moscow: Pediatr; 2016. 28 p. (In Russ).]

249. Kua KP, Lee SWH. Systematic Review of the Safety and Efficacy of Palivizumab among Infants and Young Children with Cystic Fibrosis. *Pharmacotherapy.* 2017;37(6):755–769. doi: <https://doi.org/10.1002/phar.1936>

**Статья поступила:** 16.02.2022, **принята к печати:** 14.03.2022  
**The article was submitted** 16.02.2022, **accepted for publication** 14.03.2022

**Таблица 1.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)  
**Table 1.** Grade scale for levels of evidence (LoE) for diagnostic methods (diagnostic interventions)

УДД	Расшифровка
1.	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2.	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3.	Исследования без последовательного контроля референсным методом, или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

**Таблица 2.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

**Table 2.** Grade scale for levels of evidence (LoE) for prevention, treatment, and rehabilitation methods (preventive, treatment, rehabilitation interventions)

УДД	Расшифровка
1.	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2.	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3.	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль»
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**Таблица 3.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

**Table 3.** Grade scale for grades of recommendation (GoR) for prevention, diagnostic, treatment, and rehabilitation methods (preventive, diagnostic, treatment, rehabilitation interventions)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными))

Д.В. Сутовская, А.В. Бурлуцкая, Л.В. Дубова, Д.Р. Крылова, Л.В. Горбачева

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

# Иммуногенность, эффективность и переносимость вакцины «Гам-КОВИД-Вак» среди студентов: проспективное исследование

**Автор, ответственный за переписку:**

Сутовская Диана Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии № 2 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Адрес:** 350063, Краснодар, ул. им. М. Седина, д. 4, e-mail: dsutovskaya@bk.ru

**Обоснование.** Студенты, как наиболее активная и мобильная часть населения, часто объединяющаяся в учебные и неформальные группы, перемещающаяся в другие регионы или страны, представляют особую группу риска для распространения новой коронавирусной инфекции и нуждаются в проведении вакцинопрофилактики. Цель исследования — изучить иммуногенность, переносимость и эффективность вакцины «Гам-КОВИД-Вак» среди студентов г. Краснодара.

**Методы.** Обследовано 119 серонегативных студентов (18–30 лет). Определяли IgG к SARS-CoV-2 (метод твердофазного иммуноферментного анализа) через 1, 3, 6 мес после завершенных двух туров вакцинации. Оценивали нежелательные явления после иммунизации и случаи заболевания COVID-19 в ходе исследования.

**Результаты.** Уровень IgG к SARS-CoV-2 через 1 мес после вакцинации варьировал от 6,15 до 19,38 и составил 16,39 (AU/мл)  $\pm$  1,12. Через 3 мес показатели иммуногенности находились в интервале от 4,407 до 21,5 (AU/мл) (14,74  $\pm$  2,93). Через 6 мес после иммунизации титры IgG зарегистрированы в диапазоне от 4,14 до 17,71 (AU/мл) (10,97  $\pm$  4,69).

Побочные проявления после иммунизации зарегистрированы у 34 респондентов, что составило 28,6%. Из них местные (гиперемия, боль, отек) — 21 (17,6%): несерьезные — 90,4%, серьезные — 9,6%; общие (повышение температуры тела, слабость, озноб, головная боль, артрит, миалгия) — 13 (10,9%): несерьезные — 69,2%, серьезные — 30,8%. Увеличение в результате вакцинации иммунологической прослойки среди студентов с 30,3 до 79,1% позволило снизить уровень заболеваемости COVID-19 с 3,81 до 1,57%. **Заключение.** Вакцина «Гам-КОВИД-Вак» вызывала устойчивый гуморальный ответ, продемонстрировала удовлетворительный профиль безопасности и способствовала снижению уровня заболеваемости в 2,4 раза.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, «Гам-КОВИД-Вак», поствакцинальный иммунитет, нежелательные явления, заболеваемость, студенты

**Для цитирования:** Сутовская Д.В., Бурлуцкая А.В., Дубова Л.В., Крылова Д.Р., Горбачева Л.В. Иммуногенность, эффективность и переносимость вакцины «Гам-КОВИД-Вак» среди студентов: проспективное исследование. Педиатрическая фармакология. 2022;19(2):196–200. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2401>

Diana V. Sutovskaya, Alla V. Burlutskaya, Larisa V. Dubova, Daria R. Krylova, Liubov V. Gorbacheva

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

## Immunological Potency, Efficacy, and Tolerance of “Gam-COVID-Vac” Vaccine among Students: Prospective Study

**Background.** Students, as the most active and mobile part of population, often unite into educational and informal groups, move to other regions or countries, and present a specific risk group for the spread of new coronavirus infection. Thus, they require preventive vaccination. **Objective. The aim of the study** is to study the immunological potency, tolerance, and efficacy of Gam-COVID-Vac vaccine among students of Krasnodar. **Methods.** 119 seronegative students (18–30 years old) were examined. SARS-CoV-2 IgG (ELISA method) was determined 1, 3, and 6 months after two completed rounds of vaccination. Post-vaccination adverse events and COVID-19 cases were evaluated in the study. **Results.** SARS-CoV-2 IgG level 1 month after vaccination ranged from 6.15 to 19.38 and was to 16.39 (AU/mL)  $\pm$  1.12. Immunological potency values ranged from 4.407 to 21.5 (AU/mL) (14.74  $\pm$  2.93) 3 months after. IgG titers were in the range of 4.14 to 17.71 (AU/mL) (10.97  $\pm$  4.69) 6 months after. Adverse events after vaccination were revealed in 34 respondents (28.6%). Among them, local (hyperemia, pain, edema) — 21 (17.6%): slight — 90.4%, major — 9.6%; general (fever, weakness, algod, headache, arthralgia, myalgia) — 13 (10.9%): slight — 69.2%, major — 30.8%. The increase in vaccination coverage in students from 30.3 to 79.1% reduced the COVID-19 morbidity from 3.81 to 1.57%. **Conclusion.** Gam-COVID-Vac vaccine induced stable humoral response, demonstrated sufficient safety, and reduced morbidity 2.4-fold.

**Keywords:** newcoronavirus infection, Gam-COVID-Vac, postvaccinal immunity, adverse events, morbidity, students

**For citation:** Sutovskaya Diana V., Burlutskaya Alla V., Dubova Larisa V., Krylova Daria R., Gorbacheva Liubov V. Immunological Potency, Efficacy, and Tolerance of “Gam-COVID-Vac” Vaccine among Students: Prospective Study. Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2022;19(2):196–200. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2401>

## ОБОСНОВАНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции продолжает интенсивное развитие во всем мире. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), на 30 января 2022 г. общее количество подтвержденных случаев в мире составляет 373 229 380 человек, при этом доля Российской Федерации — 11 861 077 случаев [1]. Наиболее эффективной стратегией для борьбы с пандемией является массовая вакцинация, основная цель которой — снижение уровня заболеваемости, летальности и степени тяжести течения болезни [2]. Вакцина «Гам-КОВИД-Вак» — одна из первых среди зарегистрированных вакцин против COVID-19 — является гетерологичной рекомбинантной аденоизируской вакциной с двумя различными типами переносчиков аденоизура — rAd26 и rAd5 (для первой и второй дозы соответственно) и разработана Национальным центром эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи [3]. Исследования подтверждают эффективность и безопасность вакцины [4]. По данным Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины, получены сведения о благоприятном профиле переносимости и безопасности вакцины «Гам-КОВИД-Вак», а также о краткосрочной эффективности, согласно динамике уровня выявляемых иммуноглобулинов класса G к SARS-CoV-2 и отсутствию тяжелых форм заболеваний COVID-19 у привитых участников за время наблюдения [4]. Кроме того, в третьей фазе клинических испытаний вакцины при анализе гуморального иммунного ответа через 42 дня от начала вакцинации «Гам-КОВИД-Вак» RBD-специфический IgG был позитивным в 98% случаев, коэффициент сероконверсии составил 98,25%. При этом возрастная группа 18–30 лет имела достоверно более высокий уровень специфических IgG в сравнении с другими [5]. По данным аргентинских ученых, в группе вакцинированных «Гам-КОВИД-Вак» 60–79 лет эффективность вакцины для профилактики лабораторно подтвержденных инфекций составила 78,6%, для сокращения госпитализаций и смертности — 87,6% и 84,8% соответственно в отношении новой коронавирусной инфекции [3]. В настоящее время в мире ведется активная массовая иммунизация против SARS-CoV-2. По оценке ВОЗ, общемировое число людей, охваченных двумя турами вакцинации, на 27.01.2022 составило 4 084 470 843 человек [1]. Рейтинг стран с наиболее высокими показателями охвата вакцинацией возглавляют Объединенные Арабские Эмираты, Куба и Китай, где более 85% населения иммунизированы от новой коронавирусной инфекции. При этом уровень заболеваемости в ОАЭ составил 191 случай на 100 тыс. населения, летальность — 0,28. Темпы вакцинации населения в России значительно отстают; на 29.01.2022 охват вакцинацией составил 47,6%, уровень заболеваемости — 352,82 и летальности — 3,21 на 100 тыс. [6].

Студенты, как наиболее активная и мобильная часть населения, часто объединяющаяся в учебные и неформальные группы, перемещающаяся в другие регионы или страны, представляют особую группу риска для распространения инфекции и нуждаются в проведении вакцинопрофилактики [7].

## Цель исследования

Цель данного исследования — изучить иммуногенность, переносимость и эффективность вакцины «Гам-Ковид-Вак» среди студентов г. Краснодара.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено проспективное исследование.

### Условия проведения

Выборка исследования формировалась в период с декабря 2020 по ноябрь 2021 г. из числа студентов Кубанского государственного медицинского университета (КубГМУ).

### Критерии включения

- Возраст 18–30 лет.
- Наличие отрицательного теста ИФА к COVID-19 перед иммунизацией.
- Завершенные два тура вакцинации «Гам-КОВИД-Вак» по данным личного сертификата о вакцинации.

### Критерии невключения

- Перенесенная новая коронавирусная инфекция в анамнезе.

### Описание критериев соответствия

Информация о проведенной иммунизации всех студентов получена из личных сертификатов о вакцинации.

Анализ крови с определением IgG к SARS-CoV-2 перед иммунизацией и после нее осуществлялся в лаборатории ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» (Краснодар).

Участников исследования приглашали для исследования уровня IgG к SARS-CoV-2 через 1, 3, 6 мес после проведенной иммунизации. Приглашение осуществлялось посредством телефонных звонков участникам (Л.В. Горбачева).

Во время визитов проводили оценку уровня титров антител у участников исследования, а также напоминали им о следующем визите.

### Целевые показатели исследования

#### Основной показатель исследования

Уровень IgG к SARS-CoV-2 после завершенных двух туров вакцинации в динамике через 1, 3, 6 мес.

#### Дополнительные показатели исследования

Сравнение полученных данных IgG к SARS-CoV-2 между мужчинами и женщинами. Оценка безопасности (частота нежелательных явлений после иммунизации) вакцины «Гам-КОВИД-Вак» и заболеваемости среди студентов новой коронавирусной инфекцией с учетом доли вакцинированных.

Регистрация местных и общих нежелательных реакций (по степени выраженности — слабые и сильные постvakцинальные реакции) (см. таблицу).

#### Методы регистрации уровня антител

IgG к SARS-CoV-2 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа набором «Вектор-Бест» (Россия).

#### Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с помощью программы STATISTICA v. 13.0 (StatSoft Inc., США). Для всех имеющихся выборок данных проверяли гипотезу нормальности распределения по критерию Колмогорова — Смирнова. Для каждой выборки рассчитывали среднее значение и его стандартную ошибку ( $M \pm m$ ), медиану ( $Me$ ), нижние и верхние квартили ( $Q_1 - Q_3$ ). Для оценки достоверности различий выборок с нормальным распределением был

**Таблица.** Оценка выраженности местных и общих реакций  
**Table.** The severity of the local reaction

Признаки	Выраженность	
	Слабая	Сильная
<b>Местные реакции</b>		
Объективные признаки (гиперемия, отек), см (диаметр)	≤ 5	> 5
Субъективные ощущения (боль, жжение, дискомфорт)	Незначительные	Выраженные
Длительность местной реакции, сут	≤ 3	> 3
<b>Общие реакции</b>		
Температура тела, °C	37,0–37,9	≥ 38,0

использован *t*-критерий Стьюдента для попарно связанных выборок. Для оценки взаимо-связи количественных признаков рассчитывали коэффициент корреляции по Пирсону. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### Этическая экспертиза

Экспертиза протокола исследования в Этическом комитете не проводилась, так как все студенты Российской Федерации являются целевой группой для вакцинации от SARS-CoV-2 (как и другие медицинские работники). У всех студентов получали письменное согласие на участие в исследовании. Мотивацией студентов к участию в исследовании послужили приверженность вакцинопрофилактике, возможность мониторинга защитных титров антител к SARS-CoV-2 и определение оптимальных сроков ревакцинации в период пандемии новой коронавирусной инфекции.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Участники исследования

Принять участие в исследовании было предложено 205 студентам 1–6-го курсов КубГМУ, из них соответствовали критериям включения 123 человека (мужчины — 41,5%, женщины — 58,5%). На момент иссле-

дования в промежутке между первым и вторым туром вакцинации было зарегистрировано 4 случая заболевания новой коронавирусной инфекцией. В последующем данные участники были исключены из выборки.

### Основные результаты исследования

Уровень IgG к SARS-CoV-2 через 1 мес после вакцинации варьировал от 6,15 до 19,38 (AU/мл) и составил 16,39 (AU/мл) ± 1,12. В динамике через 3 мес установлена иммуногенность 14,74 ± 2,93(AU/мл), значения находились в интервале от 4,407 до 21,5 (AU/мл). Через 6 мес после завершенной иммунизации титры IgG зарегистрированы в диапазоне от 4,14 до 17,71 (AU/мл) ( $10,97 \pm 4,69$ ) (см. рисунок).

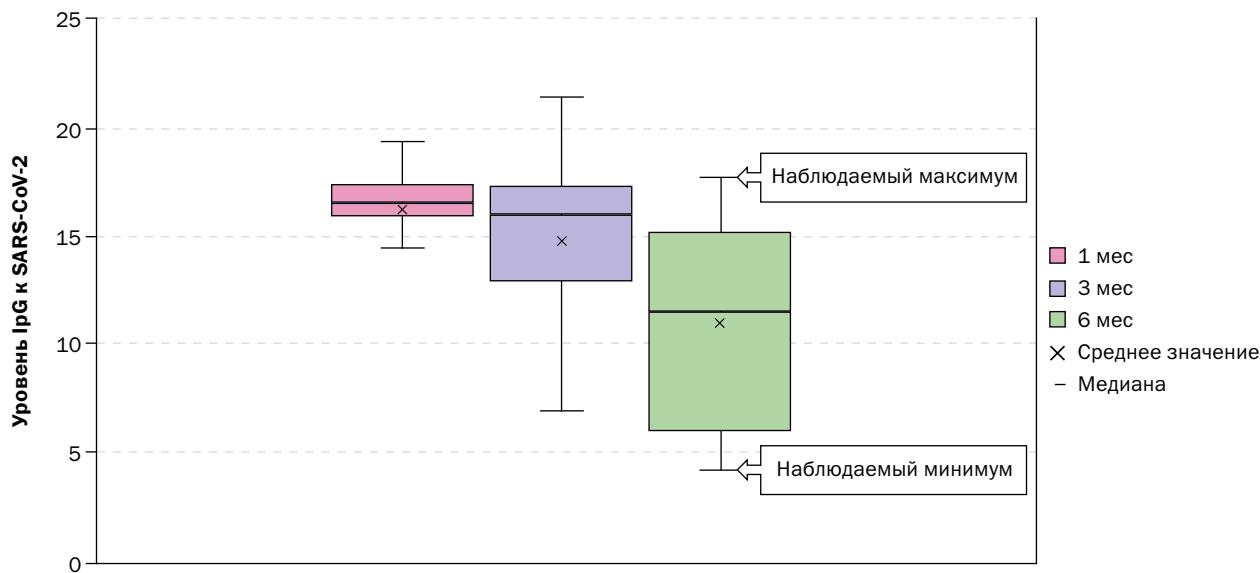
Посредством анализа результатов серологического исследования в динамике установлены достоверные различия между 1-м и 3-м мес после вакцинации ( $p < 0,0001$ ), 1-м и 6-м мес ( $p < 0,000147$ ), а также 3-м и 6-м мес после иммунизации ( $p < 0,0001$ ). При этом установлена отрицательная корреляция ( $r = -0,5$ ;  $p < 0,05$ ) между периодом от завершенного тура вакцинации и уровнем защитных антител к SARS-CoV-2.

### Дополнительные результаты исследования

Сравнительный анализ уровня IgG к SARS-CoV-2 в динамике между мужчинами и женщинами не выявил существенных различий. Побочные проявления после иммунизации (ПППИ) зарегистрированы у 34 респондентов, что составило 28,6%. Местные ПППИ (гиперемия, боль, отек в месте инъекции) установлены у 21 человека (17,6%), среди них превалировали несерьезные (90,4%), серьезные зафиксированы у 9,6%. Общие ПППИ (повышение температуры тела, слабость, озноб, головная боль, артрит, миалгия) встречались у 13 человек (10,9%), чаще также отмечались несерьезные реакции (69,2%), серьезные наблюдались у 30,8% респондентов. Как местные, так и общие ПППИ одновременно зарегистрированы у 18 человек (15,1%). Зафиксировано 4 (3,36%) случая заболевания COVID-19 в период между турами вакцинации и 17 (14,2%) — с давностью вакцинации более 6 мес. Инфекция протекала в легкой форме. Среди студентов КубГМУ охват двумя турами вакцинации в мае 2021 г. составил 30,3%, в ноябре 2021 г. — 79,1%.

**Рисунок.** Динамика IgG к SARS-CoV-2 после двух туров вакцинации «Гам-КОВИД-Вак»

**Figure.** Dynamics of IgG to SARS-CoV-2 after two rounds of vaccination “Gam-COVID-Vac”



Вместе с тем количество зарегистрированных случаев заражения новой коронавирусной инфекцией среди студентов вуза в мае составило 98 (3,81% респондентов), в ноябре — 40 (1,57%).

## **ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Резюме основного результата исследования**

По результатам проведенного исследования установлен достаточный уровень IgG к SARS-CoV-2 через 1, 3, 6 мес после вакцинации. Отмечено естественное снижение защитных титров антител в динамике, при этом более существенное наблюдалось в интервале 3–6 мес (с  $14,74 \pm 2,93$  до  $10,97 \pm 4,69$ ) по сравнению с 1–3 мес (с  $16,39 \pm 1,12$  до  $14,74 \pm 2,93$ ) после вакцинации. Случаи COVID-19 среди вакцинированных после 6 мес вакцинации зарегистрированы у 14,2% респондентов, имеющих титры антител менее 8 AU/ml и не прошедших своевременно ревакцинацию.

### **Ограничения исследования**

#### **Размер выборки**

Ограничениями исследования в первую очередь являются небольшой размер выборки, связанный с наличием у части студентов IgG к SARS-CoV-2 перед иммунизацией, и длительный период набора материала.

#### **Репрезентативность выборки**

Следует учитывать, что в наше исследование включались только те студенты, которые были сторонниками вакцинации, а также приняли участие в исследовании из-за собственной эпидемиологической настороженности.

#### **Измеряемые показатели**

Высокие защитные уровни антител могут отражать не качество вакцинации, а перенесенную новую коронавирусную инфекцию в стерной или abortifивной форме, послужившую бустером.

#### **Интерпретация результатов**

Полученные результаты иммуногенности вакцины «Гам-КОВИД-Вак» перекликаются с другими исследованиями. По данным трехмесячного исследования вакцинации медработников препаратом «Гам-КОВИД-Вак» в г. Чите, уровень IgG к SARS-CoV-2 существенно возрас-  
тал после иммунизации вторым компонентом вакцины и до 30-х сут не изменялся, средние значения коэффициента позитивности составили 12,36 и 12,48 на 38-й и 51-й дни соответственно [8]. В Аргентине у всех медработников, иммунизированных двумя дозами «Гам-КОВИД-Вак», вырабатывались антиспайковые анти-  
тела [9]. Отдаленная динамика уровня специфических IgG к S-белку коронавируса у вакцинированных лиц демонстрирует статистически значимый прирост анти-  
тел с 21-го по 42-й день [10]. В ходе проведенного исследования не обнаружено существенных различий в иммунном ответе в зависимости от пола, данные результаты сопоставимы с результатами, представленными Национальным центром эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, III фазы клинических испытаний [5]. Однако полученные нами результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку выборка в ходе нашего исследования была небольшой. Результаты ПППИ схожи с таковыми других исследований переносимости вакцины. Так, среди вакцинированных в Чите ПППИ отмечались у 44,4% респондентов, наиболее часто регистрировались боль в месте инъекции (58%), гипер-

термия (50%), головная боль (42%), астения (28%), а также боль в мышцах и в суставах (24%) [8]. В Республике Сан-Марино системные реакции после первой дозы вакцины установлены у 25,8% исследуемых, локальные — у 10,2%; после второй дозы — у 18,5 и 16,1% соответственно. Вместе с тем реципиенты вакцины описали как локальные, так и системные реакции в 16,4% случаев [11]. Увеличение иммунологической прослойки среди студентов с 30,3 до 79,1% в результате вакцинации позволило снизить уровень заболеваемости COVID-19 с 3,81 до 1,57%. Аналогичная тенденция зарегистрирована в странах с высоким уровнем иммунизации, таких как ОАЭ, Куба, Китай и др.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Вакцина «Гам-КОВИД-Вак» способствовала устойчивому гуморальному ответу и продемонстрировала удовлетворительный профиль безопасности, не было зарегистрировано случаев прекращения вакцинации вследствие побочных явлений. Случаи новой коронавирусной инфекции отмечены у 14,2% респондентов с давностью вакцинации более 6 мес (инфекция протекала в легкой форме), также зафиксировано 4 (3,36%) случая заболевания COVID-19 в период между турами вакцинации. Профилактическая массовая вакцинация среди студентов КубГМУ против COVID-19 снизила уровень заболеваемости в 2,4 раза.

## **ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ**

Выражаем признательность студентам КубГМУ, принялшим участие в исследовании. Мы также благодарны сотрудникам лаборатории ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» за проведение серологических исследований.

## **ВКЛАД АВТОРОВ**

Д.В. Сутовская, Л.В. Горбачева — принимали участие в оценке уровня титров антител у участников исследования, оценке безопасности (частоты нежелательных явлений после иммунизации) вакцины «Гам-КОВИД-Вак» и заболеваемости среди студентов новой коронавирусной инфекцией, проводили анализ данных, статистическую обработку данных, редактирование рукописи.

Л.В. Дубова, Д.Р. Крылова — проводили набор участников для исследования.

Д.Р. Крылова — принимала участие в редактировании рукописи.

А.В. Бурлуцкая — принимала участие в поисково-аналитической работе по сбору информации для написания рукописи.

## **AUTHORS' CONTRIBUTION**

Diana V. Sutovskaya, Liubov V. Gorbacheva — took part in evaluation of antibody titers levels in study participants, evaluate the safety (frequency of adverse events after immunization) of “Gam-COVID-Vac” vaccine and the incidence of new coronavirus infection among students, analyzed data, statistical data processing, manuscript editing.

Larisa V. Dubova, Daria R. Krylova — recruited participants for the study.

Daria R. Krylova — manuscript editing.

Alla V. Burlutskaya — took part in the search and analytical work to collect information for writing the manuscript.

## **ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Клиническое исследование выполнено при финансовом обеспечении ГБУЗ «Специализированная клини-

ческая инфекционная больница» МЗ КК, г. Краснодар, Россия.

#### **FINANCING SOURCE**

Clinical researching was funded by the Specialized Regional Infectious Disease Hospital of the Ministry of Health of Krasnodar Krai, Krasnodar, Russia

#### **РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### **DISCLOSURE OF INTERESTS**

Not declared.

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

- WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. As of 30 January 2022. Available online: <https://covid19.who.int>. Accessed on April 17, 2022.
- Сутовская Д.В., Бурлуцкая А.В., Дубова Л.В., Крылова Д.Р. Иммунологическая защищенность лиц в возрасте от 3 до 25 лет против коклюшной инфекции: региональное одновременное исследование // Вопросы современной педиатрии. — 2021. — Т. 20. — № 1. — С. 62–66. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i1.2237> [Sutovskaya DV, Burlutskaya AV, Dubova LV, Krylova DR. Immunological Protection of Individuals Aged 3 to 25 Years Against Pertussis: Regional Cross-Sectional Study. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2021;20(1):62–66. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i1.2237>]
- González S, Olszevicki S, Salazar M, et al. Effectiveness of the first component of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) on reduction of SARS-CoV-2 confirmed infections, hospitalisations and mortality in patients aged 60–79: a retrospective cohort study in Argentina. *EClinicalMedicine*. 2021;40:101126. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101126>
- Драпкина О.М., Рыжакова Л.Н., Шишкова В.Н. и др. Первый опыт применения вакцины Гам-КОВИД-Вак «Спутник V» в условиях реальной клинической практики // Профилактическая медицина. — 2021. — Т. 24. — № 10. — С.53–60. — doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20212410153> [Drapkina OM, Ryzhakova LN, Shishkova VN, et al. First real-world experience of Gam-COVID-Vac Sputnik V vaccine use. Profilakticheskaya Meditsina. 2021;24(10):53-60. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20212410153>]
- Logunov DY, Dolzhikova IV, Shchegolyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021;397(10275):671–681. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00234-8)
- Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. In: Our World in Data. Available online: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>. Accessed on April 17, 2022.
- Угланова Н.Н., Мушников Д.Л., Полякова Д.А. Информированность студентов медицинского ВУЗа по вопросам профилактики новой коронавирусной инфекции // Вестник Ивановской медицинской академии. — 2020. — Т. 25. — № 3–4. — С. 11–14. [Uglanova NN, Mushnikov DL, Polyakov BA. Knowledge level and motivation to COVID-19 prevention in medical students // Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. 2020;25(3–4):11–14. (In Russ).]
- Шаповалов К.Г., Степанов А.В., Бурдинская Ж.С. и др. Трехмесячные результаты вакцинации медработников моностационара препаратом «Гам-КОВИД-Вак» // Иммунология. — 2021. — Т. 42. — № 2. — С. 125–130. — doi: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-2-125-130> [Shapovalov KG, Stepanov AV, Burdinskaya JS, et al. Three-month results of vaccination of monostationary health workers with the drug "Gam-Covid-Vac". Immunoziogiya. 2021;42(2):125–130. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-2-125-130>]
- Gentile A, Castellano VE., Weinberger N, et al. SARS-CoV-2 Antibody Response Following SPUTNIK V Vaccination in Healthcare Workers From a Hospital in Argentina: Preliminary Results. *SSRN Electronic Journal*. 2021. doi: <https://doi.org/10.2139/ssrn.3929409>
- Драпкина О.М., Бернар С.А., Горшков А.Ю. и др. Отдаленная динамика уровня специфических IgG-антител к S-белку коронавируса SARS-CoV-2 у вакцинированных лиц // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2022. — Т. 20. — № 8. — С. 23–28. — doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3124> [Drapkina OM, Berns SA, Gorshkov AYu, et al. Longterm dynamics of the levels of antiSARSCoV2 Sprotein IgG antibodies in vaccinated individuals. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(8):23–28. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3124>]
- Montalti M, Soldà G, Di Valerio Z, et al. ROCCA observational study: Early results on safety of Sputnik V vaccine (Gam-COVID-Vac) in the Republic of San Marino using active surveillance. *EClinicalMedicine*. 2021;38:101027 doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101027>

#### **ORCID**

##### **Д.В. Сутовская**

<https://orcid.org/0000-0003-3248-5519>

##### **А.В. Бурлуцкая**

<https://orcid.org/0000-0002-9653-6365>

##### **Л.В. Дубова**

<https://orcid.org/0000-0002-4060-7937>

##### **Д.Р. Крылова**

<https://orcid.org/0000-0002-2957-3203>

##### **Л.В. Горбачева**

<https://orcid.org/0000-0002-8895-759X>

#### **ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS**

**Сутовская Диана Владимировна**, к.м.н. [**Diana V. Sutovskaya**, MD, PhD], **адрес**: Российская Федерация, 350063, Краснодар, ул. им. М. Седина, д. 4 [**address**: 4 M. Sedina Str., 350063 Krasnodar, Russian Federation]; **телефон**: 89182625709; **e-mail**: dsutovskaya@bk.ru; **eLibrary SPIN**: 2862-9156

**Бурлуцкая Алла Владимировна**, д.м.н. [**Alla V. Burlutskaya**, MD, PhD]; **e-mail**: alvlad55@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 7650-3655

**Дубова Лариса Викторовна**, к.м.н. [**Larisa V. Dubova**, MD, PhD]; **e-mail**: Larisa.dubova.63@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 2093-4844

**Крылова Дарья Романовна** [**Daria R. Krylova**]; **e-mail**: crylovad@mail.ru

**Горбачева Любовь Владимировна** [**Liubov V. Gorbacheva**]; **e-mail**: gorbacheva.lv@mail.ru

**Статья поступила:** 04.02.2022, **принята к печати:** 12.04.2022  
The article was submitted 04.02.2022, accepted for publication 12.04.2022

# Рецидивирующие респираторные инфекции у детей с позиций доказательной медицины

В рамках XIX Съезда педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» при поддержке ООО «Бионорика» состоялся симпозиум «Доказательная педиатрия — совершенствуем подходы».

Открывая заседание, президент Союза педиатров России академик РАН Л.С. Намазова-Баранова обратила внимание участников на название симпозиума, которое было выбрано не случайно, а продиктовано необходимостью правильного выбора в имеющемся разнообразии лекарственных препаратов, технологий и методов лечения различных респираторных инфекций, основанного на принципах доказательной медицины.

В своем докладе Л.С. Намазова-Баранова рассказала об истории доказательной медицины, которая, корнями уходя в XII–XVII вв., получила стремительное развитие в XX в., когда и были определены ее основные принципы. Доказательная медицина — это научный метод, в основе которого лежат сбор, анализ, обобщение результатов клинических исследований, проведенных по строгой методологии, и внедрение полученной информации в клиническую практику. Именно в соответствии с принципами доказательной медицины разрабатываются клинические рекомендации — документ, содержащий основанную на научных доказательствах структурированную информацию по вопросам профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, применение которой позволяет медицинским работникам определить тактику ведения пациента с конкретной нозологией на всех этапах оказания медицинской помощи. Л.С. Намазова-Баранова напомнила, что согласно Федеральному закону от 02 июля 2021 г. № 315-ФЗ до 01 января 2024 г. должен быть осуществлен постепенный переход медицинских организаций к оказанию медицинской помощи на основе клинических рекомендаций.

Особое внимание было удалено истории применения лечебных свойств растений, начиная с Древней Индии, Египта, Греции, Рима, Китая, дореволюционной России — и до наших дней. Были представлены результаты опроса родителей в Германии, которые продемонстрировали, что 85,5% детей с кашлем в 2010 г. получали один и более растительных препаратов, что подтверждает выраженную заинтересованность общества в фитотерапии. Согласно фармакоэпидемиологическим исследованиям по применению растительных препаратов в педиатрической популяции, проведенным в Германии и опубликованным в 2020 г. (проект PhytoVIS — данные по опросу о 2063 детях), большинство пациентов получали фитопрепараты по поводу острых респираторных инфекций (ОРИ), лихорадки, диспепсии, кожных заболеваний, нарушения сна и тревожности, и 84% из них оценили эффект лечения как хороший и очень хороший, без побочных явлений. Однако в настоящее время для получения убедительных доказательств эффективности фитопрепаратов в педиатрической популяции необходимы качественные рандомизированные контролируемые клинические исследования. Но, несмотря на отечественные и международные инициативы

по проведению подобных клинических исследований, до настоящего времени их недостаточно и многие имеют низкий уровень доказательности.

Л.С. Намазова-Баранова сделала акцент на необходимости стандартизации экстрактов растительного сырья в лекарственных средствах, что является основной проблемой для производства качественных фитопрепаратов. Как пример различного содержания тимола (главный компонент эфирного масла тимьяна, обеспечивающий основные фармакологические эффекты при лечении кашля) в растительных экстрактах было представлено их сравнение с экстрактами компании «Бионорика», которые благодаря стандартизации растительного сырья, в отличие от других экстрактов, содержат идентично высокое количество тимола в составе, что, в свою очередь, обеспечивает их эффективность. Также были представлены результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования по сравнению эффективности и безопасности разных видов лечения острого бронхита у детей, продемонстрировавшие эффективность оригинального комбинированного растительного жидкого экстракта BNO1201 (растительный лекарственный препарат Бронхипрет сироп) как при остром вирусном, так и при бактериальном бронхите. И на основании многочисленных рандомизированных клинических исследований, проведенных как в нашей стране, так и за рубежом, фитониинговые комбинированные растительные экстракты BNO1201 и 1205 (растительные лекарственные препараты Бронхипрет сироп и Бронхипрет ТП) на основе комбинаций жидких экстрактов травы тимьяна и листьев плюща, сухих экстрактов травы тимьяна и корней первоцвета в 2021 г. были включены в клинические рекомендации по лечению бронхита, так как обладают отхаркивающим, противовоспалительным, секретолитическим, бронхолитическим действием, а также способствуют снижению вязкости мокроты и ускорению ее эвакуации у взрослых и детей с 1 года. Далее докладчик обратилась к доказательной базе, подтверждающей эффективность и безопасность фитониинговых растительных лекарственных препаратов BNO1010 и 1015 (Синупрет капли и Синупрет таблетки), что позволило включить их в клинические рекомендации разных стран, в том числе и Российской Федерации, по лечению острого вирусного, поствирусного и рецидивирующего риносинусита как у взрослых, так и у детей. В заключение Л.С. Намазова-Баранова призвала педиатров в своей ежедневной практической деятельности руководствоваться клиническими рекомендациями, при создании которых используются принципы доказательной медицины.

Далее с участием докторов д.м.н. Е.В. Мелехиной и д.м.н. Д.В. Усенко состоялась дискуссия, посвященная вопросам диагностики и лечения рецидивирующих забо-

леваний синусов и миндалин у детей, открывая которую, Е.В. Мелехина отметила, что в настоящее время, в период начала весны, погодные условия (в том числе температура, влажность воздуха и др.), а также изменения мукозилиарного клиренса и мукозальной секреции предрасполагают к более легкому проникновению респираторных вирусов в дыхательные пути и развитию заболеваний. Д.В. Усенко добавил, что новая коронавирусная инфекция оказала влияние на структуру циркулирующих возбудителей: классическое распределение сезонности циркуляции вируса гриппа, метапневмо-, рино-, бока-, аденоvируса и др. не отмечалось в течение последних 1,5 лет, а начиная с летнего периода 2021 г. свою нишу занял респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус), который активно циркулирует уже 25 нед, что ранее никогда не наблюдалось и вызывает определенные опасения и последствия. С другой стороны, заболеваемость гриппом в детской популяции в этом сезоне была невысокой, а вирус парагриппа стабильно регистрируется в течение всего года, в отличие от осеннего периода в предыдущие годы. Также за период пандемии в условиях неконтролируемого применения местных антисептиков, антибактериальных препаратов изменилась и структура бактериальных инфекций. Если ранее у пациентов с воспалительными заболеваниями околоносовых пазух преобладали такие возбудители, как *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* и *H. influenzae*, то сегодня, по данным ФБУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, у 80% детей в отделении из носоглотки кроме двух последних определяется такой распространенный патоген, как *S. aureus*. Результаты полигеномного секвенирования микробиома (NGS) — более чувствительного метода определения спектра бактериальных возбудителей и микроорганизмов — подтверждают, что *M. catarrhalis* и весь спектр *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Haemophilus influenzae* являются представителями микрофлоры носоглотки у детей и могут играть как протективную, так и патогенную роль в развитии рецидивирующих инфекций респираторного тракта. Необходимо помнить, что у 16,4% пациентов с хроническим аденоидитом диагностируется грибковое воспаление глоточной миндалины, а у каждого 5-го ребенка с хроническим тонзиллитом выявляются тонзилломикозы, которые требуют адекватной и эффективной этиотропной терапии.

В развитии рецидивирующих инфекций ЛОР-органов и респираторного тракта важную роль играет мукозальный иммунитет: микрофлора, защитный эпителий, слизеобразование, кератинизация и слюнообразование, факторы врожденного (антимикробные пептиды, фагоцитоз, интерфероны, система комплемента, врожденные лимфоидные клетки) и приобретенного иммунитета (IgA, IgG, В-лимфоциты, Т-лимфоциты). Д.В. Усенко подчеркнул, что обеднение микробиома респираторного тракта на фоне переносимых респираторных вирусных инфекций запускает дисбаланс и снижение уровня протективных *Corynebacterium* и бактерий рода *Dolosigranulum*, увеличение рода и представительности *M. catarrhalis* запускает сценарий затяжного и осложненного течения базальных респираторных вирусных инфекций с присоединением бактериального компонента. С момента начала посещения детского дошкольного учреждения (ДДУ) происходит обеднение микробиома респираторного тракта носо- и ротоглотки у детей в результате внешнего агрессивного воздействия микробиома других детей в ДДУ без связи с применением антибактериальных препаратов. При перенесенных респираторных инфекциях

отмечается прогрессивное падение представительности микрофлоры, и не меньшее значение имеет ее медленное восстановление, даже спустя 2–3 мес не отмечается тенденции к восстановлению представительности назофарингеальной микробиоты. Именно дисбаланс представительности микробиоты и запускает феномен рецидивирующих респираторных инфекций у детей.

Е.В. Мелехина представила наиболее распространенное определение рецидивирующих ОРИ у детей:  $\geq 8$  эпизодов ОРИ в год в возрасте  $\leq 3$  лет и  $\geq 6$  эпизодов ОРИ в год в возрасте  $\geq 3$  лет. Согласно другому определению:  $\geq 6$  ОРИ в год или  $\geq 3$  ОРИ в осенне-зимний период / в течение 6 мес (2 последовательных года) или в зависимости от локализации и тяжести течения инфекции: острый средний отит  $\geq 3$  эпизодов в течение 6 мес или  $\geq 4$  эпизодов в год; инфекционный ринит  $> 5$  эпизодов в год; фарингит/тонзиллит  $> 3$  пролеченных эпизодов в год. Учитывая отсутствие единого определения рецидивирующих ОРИ, педиатру может быть сложно быстро поставить диагноз и выбрать оптимальную терапевтическую стратегию. В некоторых случаях частые базальные респираторные вирусные инфекции приводят к развитию бактериальных суперинфекций, иногда рецидивирующие ОРИ, сопровождающиеся свистящим дыханием, при наличии отягощенной наследственности и преморбидного фона по аллергии могут привести к манифестации аллергического заболевания, существенно влияя на качество жизни пациентов и их родителей. Также были приведены интересные данные, что частые респираторные вирусные инфекции в раннем детском возрасте повышают риск развития ишемического инсульта у детей в 6,3 раза, а также коррелируют с повышенным риском развития сахарного диабета 1-го типа, что, безусловно, требует рационального подхода к их лечению.

Д.В. Усенко были рассмотрены факторы риска, предрасполагающие к частым эпизодам ОРИ: эндогенные, в том числе пренатальные (недоношенность, морффункциональная незрелость, задержка внутриутробного развития и др.), наследственно-конституциональные (предрасположенность к Th<sub>2</sub>-типу реагирования, генетически детерминированный «поздний иммунологический старт» и др.), а также экологические (место проживания, состояние атмосферного и внутрижилищного воздуха и др.), социально-бытовые (материальный и культурный уровень семьи, низкий доход на 1 члена семьи и др.). Патогенетической основой частых и длительных респираторных заболеваний является изменение иммунологической реактивности организма. Изменения при этом неспецифичны, разнонаправленны и могут затрагивать все звенья иммунитета.

Далее была представлена современная классификация острого риносинусита: вирусный, поствирусный, бактериальный, рецидивирующий, а также подходы к ведению пациентов. Докладчиком Е.В. Мелехиной продемонстрирован клинический случай рецидивирующего риносинусита у девочки 9 лет, на примере которого были разобраны основные цели лечения, а также группы препаратов, применяемые при остром риносинусите и включенные в клинические рекомендации. Особое внимание было уделено лекарственному средству растительного происхождения с доказанным противовоспалительным, секретолитическим и секретомоторным действием — BNO1010/1015 (Синупрет капли / Синупрет таблетки). Были представлены результаты многоцентровых рандомизированных исследований, подтвердившие эффек-

тивность и безопасность данного препарата при лечении острого вирусного, а также острого поствирусного риносинусита у детей. В эксперименте на мышах было показано противовирусное действие Синупрета в отношении РС-вируса, аденоvируса, риновируса, вирусов гриппа и парагриппа — основных возбудителей риносинусита. Очень важное дополнение сделал Д.В. Усенко, отметив, что также в эксперименте на мышах было продемонстрировано отсутствие у данного препарата негативного воздействия на представителей нормальной микробиоты, в том числе и при длительном применении. Доказательства клинического эффекта препарата способствовали включению BNO1010/1015 (Синупрет капли / Синупрет таблетки) в клинические рекомендации по лечению острого риносинусита, в том числе у детей, с высоким уровнем убедительности рекомендаций (B) и достоверности доказательств (3).

Д.В. Усенко представил алгоритм диагностики и ведения детей с острым тонзиллофарингитом, была подчеркнута важность экспресс-диагностики бета-гемолитического стрептококка группы А, определены показания к назначению антибактериальной терапии. Е.В. Мелехиной из личного архива был продемонстрирован клинический случай мальчика 6 лет с диагнозом «рецидивирующий тонзиллофарингит», на примере которого была рассмотрена роль фитонириングовых лекарственных препаратов, в частности BNO1030/1035 (Тонзилгон Н капли и Тонзилгон Н таблетки), в лечении хронического тонзиллита у часто болеющих детей. Были обсуждены данные отечественных исследований, которые продемонстрировали, что применение препарата BNO1030/1035 (Тонзилгон Н) в сравнении с местными антисептиками способствовало уменьшению выраженности объективных симптомов воспаления, снижению количества обострений, сокращению использования антибактериальных препаратов, препятствовало переходу хронического тонзиллита в декомпенсированную форму и ухудшению качества жизни. Особое внимание было удалено иммуномодулирующему действию BNO1030/1035, основанному на ускорении фагоцитоза, активации клеток-киллеров, увеличении цитолитической активности и стимуляции выработки интерферонов  $\alpha$  и  $\gamma$ , чем объясняется его эффективность при рецидивирующем течении тонзиллофарингита.

В заключение симпозиума к.м.н. К.Е. Эфендиева представила данные о заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) в 2019 и 2020 гг. на основании Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в РФ». Так, в 2020 г. ОРВИ состав-

ляли 88% от числа всех инфекционных и паразитарных болезней, что сопоставимо с данными за последние 10 лет. Отмечался значительный рост заболеваемости ОРВИ в сравнении с предыдущим годом (на 11,5%) и среднемноголетним значением (на 8,8%), что связано с тем, что в 2020 г. случаи COVID-19 с клинической формой ОРВИ в форме государственного статистического наблюдения учитывались совместно с ОРВИ. Как и в предшествующий период, заболеваемость детского населения была в 2,8 раза выше заболеваемости совокупного населения. Наибольшее количество случаев заболеваний ОРВИ в течение последних 10 лет (2011–2020 гг.) приходится на детей в возрасте до 17 лет, в 2020 г. их доля составила 53,6%. В структуре заболеваемости детского населения преобладают дети в возрасте 1–2 лет (80 492,03 на 100 тыс. населения) и до 1 года (79 051,36 на 100 тыс.). В своей практической деятельности педиатры наиболее часто встречаются с течением ОРВИ у детей, и знание современных подходов к терапии, основанных на принципах доказательной медицины и изложенных в имеющихся клинических рекомендациях, является необходимым. Далее докладчиком были подробно разобраны основные группы лекарственных препаратов, применяющихся в лечении ОРВИ у детей, с детализацией уровня убедительности их рекомендаций и достоверности доказательств. Особое внимание было уделено применению растительных препаратов как важному направлению в терапии ОРВИ и профилактике осложнений. К.Е. Эфендиева представила результаты рандомизированных клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность растительных препаратов, созданных согласно уникальной концепции фитонириинга и включенных в действующие клинические рекомендации. Так, растительные лекарственные препараты BNO1030 и BNO1035 (Тонзилгон Н капли и Тонзилгон Н таблетки), обладая доказанным иммуномодулирующим, антисептическим и противовоспалительным действием, продемонстрировали высокую фармакологическую эффективность у пациентов как с острой, так и с рецидивирующей патологией небных миндалин. А учитывая высокий профиль безопасности, данный препарат может быть назначен на продолжительный срок, а также беременным и пациентам с соматическими заболеваниями.

Благодаря современной производственной концепции (фитонириинг) раскрываются новые возможности растительных препаратов, что определяет их место в современной медицине и вызывает высокое доверие у врачей и пациентов.

<https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2422>

 Check for updates



## Нутритивные аспекты программирования здоровья детей

В рамках XIX Съезда педиатров России активно обсуждаемыми темами стали нутритивные аспекты анатомо-физиологических особенностей (АФО) младенцев первого года жизни, правильный подбор лечебных смесей для младенцев, переносящих инфекции, а также фортификаторов грудного молока для недоношенных детей.

Младенческий возраст характеризуется значительными изменениями в питании ребенка, и именно желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) оказывается самая боль-

шая нагрузка, которая становится особенно выраженной в случае необходимости перехода с грудного вскармливания (ГВ) на искусственное (ИВ), а также при введении

прикорма. В этих ситуациях нередко возникают состояния, характеризующиеся срывом адаптационных возможностей и проявляющиеся комплексом симптомов со стороны ЖКТ. В настоящее время большое внимание уделяется роли микробиоты в становлении основных функций организма ребенка, включая систему пищеварения. Предполагается, что формирование кишечной микробиоты (КМБ) ребенка начинается внутриутробно, а постнатально этот процесс во многом зависит от характера вскармливания младенца, «золотым стандартом» которого неизменно является ГВ. В своем докладе д.м.н., профессор Е.А. Корниенко, основываясь на последних научных данных, рассказала о том, что КМБ является важнейшим звеном, регулирующим созревание разнообразных функций ЖКТ, таких как иммунная и эндокринная, развитие секреции пищеварительных ферментов, становление скоординированной моторики и др. Одним из важнейших механизмов, благодаря которым КМБ оказывает регулирующее влияние на работу ЖКТ, являются ее метаболиты — прежде всего короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), состав которых зависит от соотношения основных групп микроорганизмов в составе КМБ. Нарушение ее состава в младенчестве сопровождается нарушением становления практически всех функций ЖКТ, развитием симптомов функциональных расстройств пищеварения, которые могут иметь долгосрочные негативные последствия для здоровья ребенка. Е.А. Корниенко представила результаты клинического исследования, в котором было продемонстрировано, что применение у детей, находящихся на ИВ, адаптированной молочной смеси NESTOGEN® способствовало увеличению количества анаэробных бактерий и свойственных им метаболитов, общего пула КЦЖК, а также уменьшению частоты и выраженности основных вариантов функциональных расстройств пищеварения, характерных для детей грудного возраста.

В своем сообщении д.м.н., профессор Е.Б. Храмова рассказала о том, что рост и развитие ребенка подчиняются программам онтогенеза, которые регулируются влиянием нейроэндокринной системы при обязательном участии средовых факторов, в структуре которых особенно значимым является питание ребенка. Поэтому так важно поддерживать у матерей ГВ, которое эволюционно способно формировать у малыша траекторию метаболического развития, характеризующуюся снижением риска в более старшем возрасте ожирения, метаболического синдрома, сердечно-сосудистых заболеваний. Среди многочисленных компонентов грудного молока, принимающих участие в программировании процессов роста ребенка, особая роль принадлежит белку, концентрация которого в грудном молоке быстро снижается по мере прогрессирования лактации — это сопровождается снижением прибавок у ребенка массы тела и роста. В основе данного феномена лежат особенности регуляции роста детей первого года жизни: в этом возрасте процессы роста ребенка программируются инсулиноподобным фактором роста 1, концентрация которого в крови зависит от количества белка в рационе ребенка. В случае же невозможности ГВ следует отдавать предпочтение смесям, содержащим прежде всего оптимальный белковый компонент (сниженное количество белка при оптимальном аминокислотном профиле), смесь пробиотиков и олигосахаридов грудного молока — все эти компоненты способны действовать синергично, создавая условия для адекватного формирования процессов роста и набора массы тела, которые сохраняются в последующие периоды жизни ребенка. Влияние количества

и качества белка в рационе грудного ребенка на процессы его роста показано в многочисленных исследованиях, некоторые из которых были продемонстрированы в ходе доклада профессора Е.Б. Храмовой.

В настоящее время разработаны технологии, позволяющие оптимизировать состав белкового компонента смеси. Установлено, что после проведенной модификации (удаление казеин-гликомакропептида) количество незаменимых аминокислот в таких смесях почти совпадает с их содержанием в грудном молоке при одновременном снижении общего содержания белка (белок OPTIPRO® — разработка, запатентованная компанией Nestle). Результаты многочисленных исследований подтвердили эффективность применения смеси с белком OPTIPRO® в обеспечении адекватных прибавок массы тела у детей на ИВ на первом году жизни, что ассоциируется со снижением риска метаболических нарушений в более старшем возрасте. В докладе были представлены новые данные последних лет, подтверждающие роль КМБ и олигосахаридов грудного молока в регуляции процессов роста грудного ребенка.

В докладе С.Е. Украинцева речь шла об особенностях становления иммунитета у детей грудного возраста. Известно, что становление иммунитета начинается уже внутриутробно, когда иммунный ответ в системе «мама — ребенок» направлен в сторону толерантности, что позволяет сохранить беременность (поскольку ребенок генетически наполовину «чужероден» маме). Впоследствии при рождении и в младенчестве иммунный ответ переключается на защитный фенотип, когда происходит активация Th<sub>1</sub>-типа. Важно отметить, что главным «переключателем» направленности иммунного ответа после рождения младенца являются бактерии — в первую очередь микробиота ЖКТ. Состав микробиоты грудного молока, полости рта и кишечника младенца значительно отличается. Только в кишечнике превалируют бифидобактерии — мощный иммунологический фактор, которые обладают противовоспалительным потенциалом, способны уменьшать секрецию IgE и IL-4, действуя при этом независимо от активности Th<sub>1</sub>. Адекватная колонизация ЖКТ — один из главных стимулов «выравнивания» направленности иммунного ответа, и в этом процессе главная роль принадлежит грудному молоку. Помимо самих бактерий, в грудном молоке содержатся олигосахариды, обладающие способностью селективно увеличивать относительное содержание бифидобактерий в кишечнике младенца. Олигосахариды грудного молока можно обнаружить в амниотической жидкости уже в первом триместре беременности: предполагается, что еще до рождения они наряду с антимикробными пептидами обеспечивают защиту ребенка от инфекций. После рождения олигосахариды грудного молока продолжают осуществлять защитную функцию, а также вносят вклад в формирование адекватного иммунного ответа. Именно поэтому в случае невозможности обеспечения ГВ следует выбирать смеси, содержащие олигосахариды грудного молока, которые не только снижают риск развития респираторных инфекций, но и способствуют адекватному становлению иммунного ответа. Примером такой смеси является смесь NAN SUPREME, в состав которой, помимо пробиотика, входит комплекс из двух олигосахаридов, идентичных олигосахаридам грудного молока.

Один из докладов симпозиума «Молодые педиатры — опытным специалистам» был посвящен острым кишечным инфекциям (ОКИ), входящим в список ведущих проблем в педиатрии из-за их широкой распространения.

страненности. В частности, врач-инфекционист, к.м.н. К.Д. Ермоленко уделил большое внимание современным подходам в устраниении и профилактике обезвоживания посредством адекватной регидратации, профилактике и коррекции нарушений нутритивного статуса с целью увеличения эффективности терапии. К.Д. Ермоленко отметил, что не все растворы для оральной регидратации, представленные на рынке, соответствуют требованиям мировых профессиональных сообществ, а потому не могут быть рекомендованы к применению у детей, особенно с рождения. В то же время есть препараты, например NANCARE® Re-Hydra, соответствующие всем требованиям ESPGHAN к составу растворов для оральной регидратации. Это, в частности, касается адекватного содержания осмолярности (240 мОsm/l), оптимального содержания и соотношения глюкозы и натрия (что важно для всасывания натрия), наличия в составе электролитов, а также использования в качестве основы для раствора цитрата. Как известно, корректно проводимая оральная регидратация позволяет значительно увеличить эффективность лечения ОКИ и предупредить развитие осложнений. Было отмечено, что во многом течение ОКИ зависит от питания ребенка, поэтому к нему нужен особый подход в диетотерапии. Грудное вскармливание во время эпизода ОКИ, по сути, становится частью терапии, а при его отсутствии в схему диетотерапии целесообразно включать современные адаптированные кисломолочные смеси, например смесь NAN® кисломолочный, для которой накоплена серьезная доказательная база в эффективности диетотерапии ОКИ у детей на ИВ.

В своем сообщении ассистент кафедры педиатрии ФГАОУ «Российский университет дружбы народов» М.А. Карпенко рассказал о детях с диагнозом «Нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев» (НЭКГМ). Докладчик пояснил, что это — заболевание неизвестной этиологии, манифестирующее у детей первого года жизни, характеризующееся наличием у младенцев одышки, объяснить которую зачастую очень сложно. Докладчик отметил, что частота встречаемости НЭКГМ выше, чем частота установления этого диагноза, что требует настороженности педиатров в отношении данной патологии. Особое внимание было удалено профилактике острых респираторных инфекций, поскольку на фоне НЭКГМ они протекают в более тяжелой форме по сравнению с течением у здоровых детей. Безусловно, в первую очередь речь идет о необходимости поддержания ГВ, в то время как детям, находящимся на ИВ, может быть рекомендовано использование смеси NAN

<https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2423>

## Вакцинация против пневмококковой инфекции детей и взрослых: успехи и достижения

Внедрение вакцинации от пневмококковой инфекции (ПИ) во всем мире позволило достичь значительного прогресса в профилактике пневмоний и отитов и внесло колossalный вклад в снижение инвазивных форм ПИ.

Открывая научный симпозиум, посвященный вакцинопрофилактике ПИ, академик Л.С. Намазова-Баранова подчеркнула, что *S. pneumoniae* остается киллером номер один во всем мире, вызывая высокий процент смертельных исходов среди новорожденных детей.

SUPREME, содержащей олигосахариды, идентичные олигосахаридам грудного молока. Что же касается лечения детей с НЭКГМ, то в его основе лежит симптоматическая терапия: дотация кислорода при снижении SpO<sub>2</sub> менее 90–92%, коррекция других возможных симптомов. Учитывая высокие расходы энергии и высокую нагрузку на дыхательную мускулатуру, важным в комплексе ведения таких детей является обеспечение оптимального поступления в организм ребенка энергии и нутриентов. В части случаев на определенном этапе лечения для обеспечения адекватного поступления белка и энергии рекомендовано использование смесей для недоношенных детей — например, смеси PreNAN, которую можно использовать в виде двух стандартных разведений (70 или 80 кКал на 100 мл).

По оценкам ВОЗ, ежегодно недоношенными рождаются 15 млн детей, и эта цифра не имеет тенденции к уменьшению. Выхаживание недоношенных детей не ограничивается пребыванием в стационаре, поэтому важно обеспечить преемственность между стационаром и амбулаторным этапом, в частности в организации нутритивной поддержки. Врач-неонатолог Е.С. Першина пояснила, что для обеспечения полноценного развития нутриентной плотности грудного молока недостаточно, поскольку оно отличается недостаточным содержанием белка, жирных кислот, многих микро- и макроэлементов, например кальция и фосфора. Учитывая важность грудного молока для становления иммунного ответа недоношенного ребенка, созревания и формирования всех органов и систем, для вскармливания детей на ГВ рекомендовано применение фортификаторов (обогатителей) грудного молока, например PreNAN® FM85, и фортификация грудного молока должна продолжаться и после выписки ребенка из стационара. Решение об отмене фортификации грудного молока принимается индивидуально, с учетом данных по динамике антропометрических показателей и данных лабораторных исследований. Что же касается детей на ИВ, то в этом случае применение специализированных смесей должно продолжаться в условиях педиатрического участка при одновременном мониторировании антропометрических показателей. Докладчик особо отметила важность преемственности между стационаром и педиатрическим участком в обеспечении нутритивной поддержки недоношенных детей и оценки динамики их развития. Для этого важно продолжать использовать те таблицы для оценки физического развития ребенка, которые использовались на этапе стационара.



Однако, по глобальным оценкам, смертность от ПИ среди детей младше 5 лет в период с 2000 по 2015 г. снизилась в два раза благодаря внедрению программ массовой вакцинации. На сегодняшний день 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина (Превенар 13) применяется в 164 странах мира, в 135 странах входит в национальные иммунизационные программы (из них в 132 — эксклюзивно).

Несмотря на то, что вакцинация против ПИ входит в национальный календарь профилактических прививок

(НКПП) Российской Федерации с 2014 г., уровень охвата ею остается недостаточным и составляет 87%. Если брать отдельные регионы, этот показатель может быть гораздо ниже.

Далее лектор представила успехи и достижения программ вакцинации детей против ПИ во всем мире.

Так, введение Превенар 13 в программу иммунизации младенцев (на примере Великобритании) позволило значительно снизить распространенность вакцин-специфичных серотипов Превенар 13 как у детей первых двух лет жизни при использовании схемы 2 + 1, так и в рамках догоняющей иммунизации среди детей с 2–4 лет.

В настоящее время проводятся многочисленные проспективные исследования эффективного использования Превенар 13 в отношении снижения числа инвазивных пневмококковых инфекций (ИПИ). Так, исследование, проведенное в Северной Каролине за период с 2008 по 2010 г., а также с 2011 по 2018 г., позволило оценить ежегодную заболеваемость ИПИ до и после введения вакцины в национальную программу иммунизации у детей младше 2 лет. При этом охват вакцинацией Превенар 13 у детей с 6 нед до 6 лет был достаточно высоким (более 94%), а среди взрослых старше 18 лет не превышал 26%.

Вакцинируя детей против ПИ, мы создаем популяционный эффект для взрослых. Правильнее будет сказать, что успешная вакцинация детей против пневмококка — это фактор положительного влияния на здоровье взрослых.

10-летнее исследование, проводимое на территории Соединенных Штатов Америки, позволило оценить заболеваемость ИПИ до и после введения Превенар 13 в программу иммунизации младенцев США. При этом общая заболеваемость ИПИ снизилась на 34%, а также снизилось количество серотип-специфичных для Превенар 13 ИПИ во всех возрастных группах — в основном за счет серотипов пневмококка 19A и 7F (89 и 97% соответственно).

20-летний период использования пневмококковых коньюгированных вакцин (ПКВ) в программах вакцинации у детей первых пяти лет жизни в США привел к снижению ИПИ на 91%, количества среднегодовых посещений по поводу среднего отита — на 41% и ежегодных госпитализаций с пневмонией — на 66–79%. Эти данные подтверждают существенные преимущества ПКВ для профилактики пневмококковых заболеваний у детей.

Эффективность использования Превенар 13 в Южном Израиле в отношении осложненного острого среднего отита у детей в возрасте 5–35 мес составила 77,4% (за счет серотипов 19F и 3, входящих в вакцину Превенар 13). А среди детей первых двух лет жизни отмечалось снижение случаев заболеваемости плевритами и пневмониями без плевритов на 57 и 52% соответственно, а в возрастной группе с 2–4 лет — на 79 и 60% соответственно.

В Австралии после внедрения Превенар 13 число госпитализаций, связанных с бактериальной пневмонией, снизилось на 36% среди детей первого года жизни и на 28% — среди детей раннего дошкольного возраста. Годовой уровень госпитализаций, связанных с эмпиемой, уменьшился на 27%.

Во Франции в первые 3 года введения Превенар 13 частота внебольничных пневмоний (ВБП) снизилась на 44% у детей первых 15 лет жизни, а у детей с плевритом — на 48%.

В России, по данным 2020 г., показатели смертности детей до года от пневмоний снизились на 56% (в сравнении с довакцинальным периодом 2013 г.). Отмечено,

что эффект вакцинации Превенар 13 напрямую зависит от своевременного начала и соблюдения схемы вакцинации. На примере Российской Федерации наибольшая эпидемиологическая эффективность (55%) в отношении ВБП любой этиологии показана у детей, своевременно вакцинированных на первом году жизни.

Вакцинация против ПИ поможет решить и проблему антибиотикорезистентности, поскольку после внедрения массовой вакцинации снизились частота применения антимикробных препаратов, а также годовая заболеваемость ИПИ, вызванных штаммами, устойчивыми к макролидам, цефалоспоринам, тетрациклинам и пенициллинам.

Официальные статистические данные, а также данные социологических исследований свидетельствуют о росте с каждым годом приверженности населения и врачей иммунизации против ПИ, однако в ряде регионов этот вопрос еще предстоит решить.

Доктор медицинских наук И.С. Королева в своем докладе озвучила динамику основных эпидемических показателей пневмококкового менингита на глобальном уровне и в Российской Федерации.

- Наибольший показатель заболеваемости пневмококковым менингитом в нашей стране отмечен среди детей до 5 лет (в среднем 0,74 на 100 000 населения за 2010–2019 гг.).
- Заболеваемость пневмококковым менингитом имеет тенденцию к росту — преимущественно за счет лиц 25–44 лет.
- После внедрения вакцинации от ПИ в НКПП (с 2014 г.) наблюдается тенденция к снижению заболеваемости пневмококковым менингитом среди детей до 4 лет.
- Показатель летальности при пневмококковом менингите составил 19,5%, что превышает показатель летальности при менингитах другой этиологии (менингококковый менингит и менингит, обусловленный гемофильной палочкой).
- Показатель летальности преобладал у лиц от 65 лет и старше (38%).
- В серотиповой характеристике пневмококка преобладают серотипы 3, 23F, 19F.
- Покрытие вакциной Превенар 13 инвазивных штаммов пневмококка, циркулирующих в общей популяции, составило 68%.
- Выявлено повышение доли невакцинных штаммов в популяции детей с 7% в период 2010–2013 гг. до 50% в 2018–2021 гг.
- Не выявлено изменения доли невакцинных штаммов во взрослой популяции: 37,5% в период 2010–2013 гг. и 33,3% в период 2018–2021 гг.
- Устойчивость пневмококка к пенициллину определена на уровне 15%.
- Выявлен факт существенного роста резистентности пневмококка к эритромицину и клиндамицину.
- Резистентность пневмококка к пенициллину выше среди серотипов 6B, 19F и 14.

Профессор Т.В. Куличенко привела данные ретроспективного исследования из 18 субъектов Приволжского и Дальневосточного федеральных округов. В ходе научного эксперимента проанализирована первичная медицинская документация (форма № 063/у) детей 2015–2017 годов рождения, а также данные форм федерального государственного статистического наблюдения № 6 «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» 2016–2019 гг. в тех же субъектах Российской Федерации. Наиболее часто отклонения от НКПП отмечались при вакцинации

от ПИ, при этом доля не полностью привитых детей в различных субъектах нашей страны составила от 7 до 64%. В ряде регионов первая доза пневмококковой вакцины в 50–70% случаев вводится после года; догоняющая вакцинация проводится крайне редко.

Нарушение схемы и сроков вакцинации (начало иммунизации детей старше 1 года, незаконченная схема иммунизации, вакцинация детей первых трех лет жизни в разные возрастные периоды по разным схемам и т.д.) приводят к:

- формированию носительства *S. pneumoniae*;
- повышению риска развития пневмококковых заболеваний, в том числе инвазивных (сепсис, бактериемия, менингит);
- снижению профилактического эффекта вакцинации;
- отсутствию ожидаемого снижения заболеваемости детей;
- отсутствию популяционного иммунитета.

В следующем сообщении академик Л.С. Намазова-Баранова предположила, что пневмококк и COVID-19 могут быть опасным дуэтом. Эти доводы доказывают турецкие коллеги, опубликовавшие исследование, демонстрирующее высокий уровень носительства *S. pneumoniae* (32,2%) среди детей, заразившихся COVID-19. Другое исследование, проводившееся в Китае, показало, что *S. pneumoniae* — лидер среди респираторных патогенов, обнаруживаемых при сочетанной инфекции у пациентов с выделенным SARS-CoV-2.

В период пандемии COVID-19 более чем у половины пациентов, госпитализированных с пневмонией на фоне новой коронавирусной инфекции, при обследовании высевались типичные и атипичные агенты, вызывающие пневмонию. Более 35% пациентов, заболевших COVID-19 и перенесших вторичную пневмонию, при обследовании имели подтвержденную инфекцию, вызванную *S. pneumoniae*, *S. aureus* и гемофильной инфекцией типа *b*.

Кроме того, ПИ встречалась среди пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) по поводу SARS-CoV-2 и гриппозной пневмонии. Причем такая вирусно-бактериальная ассоциация повышала риск 28-дневной летальности у пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.

На фоне эпидемии COVID-19 в минувшем 2019/2020 г. отмечалось значительное снижение ИПИ в сравнении с предыдущими годами, что связывают с введением ограничительных мер. Однако, несмотря на то, что коинфекции (ИПИ и SARS-CoV-2) были редкими, они ассоциировались с высоким уровнем летальности — в основном у пожилых людей.

Респираторные вирусные инфекции тесно связаны с пневмококковой, поскольку облегчают проникновение возбудителя в организм и прогрессирование заболевания.

В ходе проведенных клинических исследований было установлено, что носительство пневмококка ассоциировалось со снижением противовирусного иммунного ответа, что было продемонстрировано снижением уровня мукозальных антител IgA среди лиц с легкой и бессимптомной инфекцией, а также снижением вторичного клеточного иммунного ответа у пациентов с COVID-19.

*S. pneumoniae* моделирует иммунитет хозяина к SARS-CoV-2 и может способствовать ускользанию этого вируса от иммунного ответа посредством аналогичного механизма, как было продемонстрировано для вируса гриппа.

Крупное зарубежное исследование было посвящено взаимодействию между SARS-CoV-2 и *S. pneumoniae*

у лиц старше 65 лет путем измерения связи исходов COVID-19 с проведенной пневмококковой вакцинацией (ПКВ13 или ППВ23). Была выдвинута гипотеза, что пневмококки, присутствующие в верхних дыхательных путях, взаимодействуют с SARS-CoV-2, что приводит к тяжелым исходам. Вакцинация Превенар 13 может предотвратить носительство *S. pneumoniae*, что, в свою очередь, снижает риск коинфекции и тяжелые исходы COVID-19.

Врач-пульмонолог д.м.н. И.В. Демко напомнила, что пневмококк является ведущим возбудителем ВБП у взрослых.

В возрастной популяции старше 65 лет уровень заболеваемости пневмококком составляет 16,2–59,7 на 100 000 населения, для больных с отягощенным коморбидным фоном этот показатель значительно выше и составляет 176–483 на 100 000 населения, а среди пациентов, имеющих иммунодефицитное состояние, достигает 324–2031 на 100 000 населения.

ПИ, сочетающаяся с COVID-19, характеризуется тяжелыми исходами. Анализ данных, предоставленных Службой общественного здравоохранения Великобритании, свидетельствует о том, что среди пациентов, у которых развилась инфекция COVID-19 во время или вскоре после ИПИ, отмечается повышенная частота случаев заболевания со смертельным исходом по сравнению с теми пациентами, у которых имела место только ИПИ.

Пациенты, перенесшие COVID-19, могут иметь персистирующие легочные симптомы и структурное поражение легких. Длительно сохраняются одышка, кашель, возникает фиброз легких, снижается диффузная способность легких. Поражаются и другие органы, среди которых сердце, нервная система, кожа, печень, почки и др.

Необходимо отметить, что риск повторного развития ВБП у пациентов, ранее ее перенесших, достаточно высок в течение года и последующих нескольких лет.

Представленные результаты крупномасштабного клинического исследования «Иммунизация взрослого населения против внебольничной пневмонии» (CAPiTа), проведенного среди взрослого населения старше 65 лет, целью которого являлось изучение влияния вакцинации Превенар 13 на развитие ВБП, вызванной вакцин-специфическими серотипами *S. pneumoniae*, доказали, что однократная иммунизация Превенар 13 обеспечивает длительную профилактику ВБП, вызванных вакцин-специфическими серотипами *S. pneumoniae*. Эффективность вакцинации сохраняется на протяжении не менее 5 лет наблюдения, что позволяет минимизировать риски заболевания пневмонией.

В другом исследовании, проводимом на территории США, было показано, что риск госпитализации по поводу ВБП, вызванных вакцин-специфическими серотипами *S. pneumoniae*, у людей, привитых Превенар 13, был на 73% ниже по сравнению с невакцинированными.

Лектор сослалась на руководство по плановой иммунизации в период пандемии COVID-19 в Европейском регионе ВОЗ, выпущенное в марте 2020 г., согласно которому рекомендована приоритизация иммунизации восприимчивых групп населения против ПИ и сезонного гриппа.

Согласно российским рекомендациям, для пациентов, перенесших пневмонию и COVID-19, рекомендовано следующее.

1. Иммунизацию против ПИ можно проводить в течение года. Сезонную вакцинацию против гриппа удобнее провести совместно с прививанием против ПИ перед началом сезона острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и гриппа — в соответствии с реко-

мендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

2. Пациенты с нарушениями иммунологической реактивности могут иметь сниженный иммунологический ответ на вакцинацию, что требует дополнительного введения доз вакцины.

3. Вакцинацию можно проводить через 2 нед после достижения ремиссии / выздоровления или через 2 нед после выписки из стационара. Перенесенная ранее ПИ не является противопоказанием к вакцинации.

Согласно методическим рекомендациям «Иммунизация взрослых», созданным ведущими российскими экспертами, пациенты, перенесшие COVID-19, могут прививаться через 1–2 нед после достижения ремиссии или выздоровления от острого инфекционного заболевания.

Лицам в возрасте 18–64 лет, страдающим хроническими заболеваниями легких, сердца, печени, почек, сахарным диабетом (СД), а также лицам старше 65 лет следует начать вакцинацию ПКВ13, а через год провести ревакцинацию пневмококковой полисахаридной вакциной (ППВ23).

Иммунокомпрометированных пациентов любого возраста следует привить ПКВ13, а через 8 нед — ППВ23. Через 5 лет введение ППВ23 таким больным следует повторить.

Прививаться против ПИ следует и медицинским работникам. Врач-пульмонолог представила результаты вакцинации Превенар 13 медицинских работников. Привитый персонал в 2 раза реже болел респираторными инфекциями, из них на 33% реже встречались поражения верхних и нижних дыхательных путей любой этиологии. Кроме того, вакцинация против ПИ способствовала двукратному снижению частоты бактерионосительства.

Актуальность вакцинации против ПИ отметил и врач-кардиолог профессор И.В. Фомин, подчеркнув, что относительными рисками формирования пневмонии у лиц старше 65 лет чаще всего являются хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), острые декомпенсированная сердечная недостаточность (ОДСН) и хроническая болезнь почек (ХБП). При этом в общей структуре коморбидности первое место по распространенности занимает патология сердечно-сосудистой системы (ССС). Независимо от возраста наличие патологии ССС в 3–4 раза увеличивает риск развития ИПИ и пневмонии.

Таким образом, возникает порочный круг. Пациенты, перенесшие острый инфаркт миокарда (ОИМ), имеют более высокие шансы развития пневмонии. С другой стороны, известно, что пациенты, перенесшие ВБП либо имеющие в анамнезе ИПИ, в 2 раза чаще могут перенести ОИМ либо инсульт в течение первого года после болезни.

На фоне ИПИ увеличивается риск обострения хронических заболеваний легких, а также декомпенсации СД.

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) — в зоне высокого риска ПИ и смерти. Данные трех международных исследований — китайского, немецкого и российского — показали, что при ОДСН уровень летальности в 30-дневный период составляет 20,5–27,4%.

Сочетание хронической сердечной недостаточности (ХСН), пневмонии, цирроза печени и ХПН может привести к летальности, равной 56,1%. Пациенты с ХСН, перенесшие COVID-19, погибают в 40% случаев.

Недавние научные исследования, проводившиеся на территории США, показали, что пациенты, получив-

шие вакцину против пневмококка и гриппа, имеют более низкую внутрибольничную смертность.

Вакцинация против ПИ показана лицам с ССС в период ремиссии на фоне базисной терапии и стабилизации показателей гемодинамики. Иммунизация может проводиться через 28 дней после ОИМ, через 7 дней после ХСН, а также при дилатационной кардиомиопатии на фоне стабильной гемодинамики в течение 4 дней.

Особенности течения ПИ у пациентов с СД осветила к.м.н. Е.В. Блинова, отметив, что пациенты с данным диагнозом имеют повышенный риск развития ВБП, госпитализаций по поводу ВБП и смерти, который выше в 1,5 раза, 1,4 раза, 1,7 раза соответственно в сравнении с пациентами без СД. Вероятность пневмококкового сепсиса при ВБП у больных с СД возрастает в 1,5 раза. Каждый десятый пациент с СД умирает в 30-дневный срок от ВБП.

Известно, что длительность диабета свыше 10 лет повышает вероятность развития пневмонии на 73%. Неблагоприятными факторами в реализации смертельного исхода от пневмонии являются уровень гликемии выше 14 ммоль/л, а также уровень гликерилгемоглобина более 7,5%. Летальность среди пациентов с ВБП сохраняется в течение 90 дней после перенесенного заболевания.

Только вакцинация против ПИ сможет помочь в профилактике пневмонии. Иммунизацию против ПИ можно проводить через 1–2 нед после достижения ремиссии или выздоровления от инфекционного заболевания. Перенесенная ранее ПИ не является противопоказанием к проведению иммунизации.

Согласно методическим рекомендациям, лицам, страдающим СД, с целью защиты от ПИ стартовой вакциной является ПКВ13, а через год вводится ППВ23.

Принимая решение о вакцинации пациента с СД, необходимо всегда учитывать стадию компенсации, наличие осложнений. В клинических рекомендациях «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом», утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2021 г., в дополнительных противопоказаниях к вакцинации пациентов с СД значатся острые осложнения заболевания (диабетический кетоацидоз, гиперосмолярное гипергликемическое состояние, лактатацидоз). Следует с осторожностью прививать пациентов с выраженной декомпенсацией СД.

При анализе влияния вакцинопрофилактики ПИ у пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД были отмечены отсутствие симптомов декомпенсации состояния после вакцинации, а также стабилизация показателей углеводного обмена за период наблюдения, составивший 3–5 лет.

Заседание продолжила к.м.н. Л.Ю. Дроздова с докладом: «Практические вопросы о вакцинации против пневмококковой инфекции».

Еще в допандемический период было известно, что перенесенные пневмонии повышают риск развития ССЗ в первый год в 6 раз, во второй год — в 2,47 раза, в третий год — в 2,12 раза; в дальнейшем риск остается повышенным еще 5 лет.

Консультируя пациента с хроническим заболеванием, необходимо всегда осведомиться, какие профилактические прививки он имеет. Это поможет выявить риски развития тяжелого течения инфекционных заболеваний, в т.ч. пневмонии и гриппа. Согласно рекомендациям ВОЗ, приоритетной вакцинацией в период пандемии COVID-19 признается иммунизация против ПИ и гриппа.

Риски развития ПИ у пациентов с онкогематологическими заболеваниями превышают таковые, имеющиеся у здоровых, в 13,3 раза, у пациентов с хроническими заболеваниями — в 9,8 раза, у больных с ССЗ — в 4,2 раза, у пациентов с СД — в 3 раза. В случае если пациент имеет 2 или 3 хронических заболевания, риск реализации ПИ становится гораздо выше, чем у лиц с иммунодефицитными состояниями.

Как весомый аргумент для принятия решения о необходимости широкого внедрения программ массовой вакцинации от ПИ среди взрослых с хронической патологией и лиц пожилого возраста представлены данные последнего фармакоэкономического исследования. В частности, вакцинация против ПИ с использованием Превенар 13 является экономически высокоэффективной и позволяет вернуть в бюджет до 33% инвестированных средств за счет предотвращенных случаев ПИ у лиц старше 65 лет, а также до 96 и 83% у пациентов с СД и ХСН соответственно в возрасте 40 лет в пятилетней перспективе.

В рекомендательном порядке экспертами представлены следующие предложения для внесения изменений в НКПП.

1. Расширение категории граждан, подлежащих обязательной вакцинации против ПИ: лиц в возрасте 60 лет и старше в рамках НКПП (в приложении № 1 приказа Минздрава России от 06 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок

<https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2424>



## Возможности системной терапии атопического дерматита селективными иммунодепрессантами: резолюция рабочего совещания экспертов по профилю «дерматология»

19 февраля 2022 г. в Москве состоялось рабочее совещание экспертов по проблеме атопического дерматита под председательством директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России д.м.н., профессора, члена-корреспондента РАН А.А. Кубанова, академика РАН, главного внештатного детского специалиста по профилактической медицине, руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», д.м.н., профессора, академика РАН Л.С. Намазовой-Барановой, заместителя директора по клинической работе — главного врача ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России» д.м.н., профессора Н.И. Ильиной.

На совещании поднимались актуальные вопросы оказания медицинской помощи, уменьшения бремени заболевания и улучшения качества жизни пациентов с атопическим дерматитом (АтД). Обсуждались новые возможности и принципы системной терапии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД. Были проанализированы данные о новом представителе класса малых молекул — селективном ингибиторе янус-киназы 1 — упадцитинибе, который зарегистрирован в Российской Федерации в июне 2021 г., с целью определить его

по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок».

2. Расширение категории граждан, подлежащих обязательной вакцинации против ПИ: дети в возрасте от 2 до 17 лет включительно (ранее не привитые), взрослые, относящиеся к группам риска (лица, подлежащие призыву на военную службу; лица, занятые на вредных производствах; медицинские работники; лица, страдающие хроническими заболеваниями легких, органов сердечно-сосудистой системы, эндокринной системы, печени, почек, с иммуносупрессивными состояниями, онкологическими заболеваниями) в рамках календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям (в приложении № 2 приказа Минздрава России от 06 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок»).

3. Усиление надзора за проведением, своевременным началом и соблюдением схем вакцинации против ПИ детей согласно НКПП (в приложении № 1 приказа Минздрава России от 06 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок»), а также за проведением догоняющей вакцинации.

**место в алгоритмах терапии АтД и возможности влияния терапии с его применением на качество жизни пациентов и бремя заболевания.**

Атопический дерматит — мультифакторное, генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, манифестирующее в подавляющем большинстве случаев в раннем детском возрасте, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующем течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения. АтД — это заболевание со значительным физическим, психологическим и экономическим бременем, которое сопровождается существенным снижением качества жизни как самого пациента, так и его родственников, и приводит к нарушениям социальной адаптации и работоспособности [1–4].

Распространенность АтД среди взрослых составляет 2,1–16,0%, среди детского населения — до 20%. Заболеваемость всего населения Российской Федерации АтД в 2019 г. в абсолютных цифрах составила 271 435 случаев, или 184,9 на 100 000 населения. У 60–70% детей манифестация АтД совпадает с первыми месяцами жизни и нередко является первой ступенью «атопического марша». Среднетяжелое течение составляет 36–46,9%, тяжелое — 14,6–34,1% среди всех больных АтД [1, 5–9].

АтД является междисциплинарной проблемой. У большинства больных (в среднем у 80%), в особенности при тяжелом течении АтД, присутствуют другие аллергические заболевания — пищевая аллергия, аллергический ринит, бронхиальная астма [2]. В последние десятилетия обсуждается системная природа АтД. Повышенные уровни медиаторов воспаления во внешне непораженной коже и периферической крови, высокая распространенность коморбидных атопических и ассоциированных заболеваний обуславливает гетерогенную клиническую картину, трудности диагностики и терапии АтД. Нарушение кожного барьера, хроническое воспаление и IgE-опосредованная гиперчувствительность являются основными механизмами, способствующими возникновению патологического состояния, поражающего несколько органов и систем при АтД [10–20]. Все это подчеркивает системный характер воспаления при тяжелых формах атопического дерматита и обосновывает комплексный подход к ведению и терапии таких пациентов врачами разных специальностей — педиатрами, дерматологами, аллергологами-иммунологами [10–24].

На сегодняшний день выбор терапии зависит от степени тяжести АтД. Наружная терапия с применением эмолентов, топических глюкокортикоидов (тГКС) используется на всех этапах лечения, однако не всегда бывает в полной мере эффективной. Назначение системной терапии, в том числе таргетной, пациенту с АтД, согласно международным рекомендациям Европейской ассоциации дерматовенерологов (EADV Eczema task force 2020 position paper) [25] и российским федеральным клиническим рекомендациям «Атопический дерматит» (2021) [1] осуществляется при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания. До недавнего времени выбор препаратов для системной терапии АтД ограничивался применением традиционных средств: системных ГКС, циклоспорина А и других иммунодепрессантов, применяемых off-label (метотрексат, азатиоприн, мифенометил) [26–33]. В современных условиях появились новые эффективные препараты для системной терапии АтД — генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) дупилумаб и ингибиторы янус-киназ [34–37].

Основными параметрами, определяющими тяжесть течения АтД, являются частые обострения ( $\geq 3$  раз в год) с увеличением их продолжительности, длительность ремиссий не более 2–3 мес, неэффективность / недостаточный эффект от терапии с учетом выявления и устранения триггерных факторов (если возможно) и причинно-значимых аллергенов [1, 25, 38–40]. Тяжелому течению АтД соответствуют следующие значения шкал и индексов, используемых для оценки состояния больного: SCORAD  $> 50$  или IGA  $\geq 3$ , BSA  $\geq 10\%$ , максимальная интенсивность зуда по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ)  $\geq 4$  [1, 25, 34, 38].

При назначении системной терапии важно оценивать степень влияния АтД на качество и уровень жизни пациента (профессиональную деятельность, повседневную активность, личную сферу), приверженность лечению, предпочтения пациента и соотношение пользы/риска в каждом конкретном случае [4, 6, 13].

Поэтому при постановке целей терапии, помимо контроля кожных проявлений, зуда и увеличения периодов ремиссии, необходимо учитывать такие аспекты, как улучшение качества жизни пациента, удобство терапии, уход от инъекционных форм, уменьшение потребности в тГКС, улучшение сна и работоспособности пациентов [34, 41–44].

Заслуживают внимания, дальнейшей разработки и внедрения в практику алгоритмы выбора препаратов для системной терапии АтД с возможностью повышения/уменьшения дозы, методы оценки эффективности терапии, объем скрининга перед назначением и текущего мониторинга лабораторных показателей пациента во время терапии, а также определение целесообразности проведения консультаций специалистов.

Системную терапию АтД следует применять с целью достижения и последующего поддержания контроля над заболеванием, однако «традиционная» иммуносупрессивная системная терапия, широко используемая до сих пор, не может быть проводиться длительно из-за потенциальных побочных эффектов, спорной эффективности и ограничений для терапии детей с АтД [27, 45–47].

С 2019 года для лечения средне-тяжелого и тяжелого АтД начал использоваться генно-инженерный биологический препарат дупилумаб (ДУПИ) — полностью человеческое моноклональное антитело, направленное против общей субъединицы рецептора IL-4 $\alpha$  двух интерлейкинов — IL-4 и IL-13. После 16 нед монотерапии ДУПИ менее половины пациентов достигают чистой или почти чистой кожи [48]. По результатам широкого применения ГИБП в рутинной клинической практике было показано, что часть пациентов не отвечают на терапию [49–52].

Помимо IL-4 и IL-13, ключевыми цитокинами, вовлеченными в патофизиологические механизмы АтД, являются IL-5, IL-22, IL-31, TSLP и ИФН- $\gamma$ , которым для передачи сигнала требуется участие янус-киназы 1 (JAK1) [1]. Одним из современных направлений системной терапии АтД является селективное ингибирование янус-киназ [53–58].

В июне 2021 г. Министерство здравоохранения Российской Федерации одобрило применение препарата упадаситиниб (УПА) по показанию «лечение среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита у взрослых пациентов и детей от 12 лет и старше, которым показано лечение препаратами системного действия»; препарат может применяться в монотерапии или в сочетании с топической терапией у взрослых в дозе 15 или 30 мг в сутки в зависимости от индивидуальных особенностей течения, у подростков с массой тела не менее 40 кг — в дозе 15 мг в сутки [37].

При изучении механизмов действия упадаситиниба определено его важное преимущество — селективное обратимое ингибирование JAK1, выражющееся в подавлении воздействия не только IL-4/IL-13, но и множества других ключевых провоспалительных цитокинов, значимых для иммунопатогенеза АтД [59–61].

Эффективность и безопасность УПА оценивали в ходе обширной программы клинических исследований III фазы с участием более 2500 пациентов: Measure Up 1, Measure Up 2 (монотерапия УПА в дозе 15 мг или 30 мг в сутки) и AD Up (УПА в тех же дозах в комбинации с тГКС) [62, 63].

В исследованиях принимали участие подростки (в возрасте 12–17 лет) и взрослые (в возрасте 18–75 лет) с АтД, имевшие показания к системной терапии. Исследования включали 16-недельный двойной слепой плацебо-контролируемый период, а затем пациенты, получавшие плацебо, были повторно рандомизированы 1 : 1 для приема УПА 15 мг или 30 мг. Сопривичными конечными точками во всех трех исследованиях было по крайней мере 75% снижение индекса тяжести и распространенности экземы (Eczema Area and Severity Index — EASI 75) и уменьшение валидированной оценки тяжести проявлений АтД до состояния чистой

или почти чистой кожи (vIGA-AD до 0/1) на 16-й нед. Вторичные конечные точки включали клинически значимое уменьшение зуда (улучшение на  $\geq 4$  балла по ЧРШ) от исходного уровня, а также достижение EASI 90 и EASI 100 на 16-й нед [62, 63].

Результаты исследования Measure Up 1 продемонстрировали высокую эффективность УПА в режиме монотерапии у больных АтД: среди пациентов, получавших УПА в дозах 15 и 30 мг, через 16 нед терапии показатель EASI 75 был достигнут у 70 и 80% соответственно по сравнению с 16,3% пациентов в группе плацебо. Достижение оценки vIGA 0/1 наблюдалось у 48,1% (15 мг УПА) и 62,0% (30 мг УПА) по сравнению с 8% пациентов, получавших плацебо. Клинически значимое снижение интенсивности кожного зуда было достигнуто через 16 нед у значительно более высокой доли пациентов, получавших УПА в дозах 15 и 30 мг (52,2 и 60,0% соответственно), по сравнению с плацебо (12%). Соизмеримые результаты по перечисленным показателям были достигнуты и в исследовании Measure Up 2.

Результаты комбинированной терапии УПА и тГКС в исследовании AD Up на 16-й нед также продемонстрировали высокую эффективность, сопоставимую с данными Measure Up 1 и 2. Кроме того, в обеих группах УПА (15 мг и 30 мг) был продемонстрирован стероид-сберегающий эффект — большее количество дней без стероидов при сохранении ответа EASI 75 в сравнении с группой плацебо [62].

Эффективность УПА в режиме монотерапии и в комбинации с тГКС на 16-й нед терапии была сопоставима у взрослых и подростков [64].

В ходе анализа объединенных данных исследований Measure Up 1, Measure Up 2 и AD Up была продемонстрирована ценность достижения высоких ответов (EASI 90 и EASI 100), так как наименьшее негативное влияние АтД на работоспособность и производительность труда пациентов выявлено при достижении максимальных клинических результатов терапии. По данным исследований Measure Up 1 и 2 было показано существенное улучшение оценки пациентом сна, повседневной активности, качества жизни, уменьшения зуда, тревоги и депрессии к 16-й нед терапии УПА [65–69].

В прямом сравнительном 24-недельном исследовании Heads Up монотерапии препаратом УПА 30 мг 1 раз в сутки и препаратом ДУПИ 300 мг 1 раз в 2 нед были достигнуты первичная конечная точка EASI 75 на 16-й нед и все вторичные конечные точки, что продемонстрировало превосходство монотерапии УПА над монотерапией ДУПИ у взрослых со среднетяжелым и тяжелым АтД [70].

Наиболее существенные различия между группами УПА и ДУПИ заключались в достижении высоких уровней ответов EASI 90 и EASI 100 и быстром начале действия при приеме УПА [70].

Согласно данным систематических обзоров и сетевых метаанализов, для пациентов со среднетяжелым и тяжелым атопическим дерматитом среди препаратов для системной таргетной терапии, используемой в каче-

стве монотерапии без применения тГКС, упадацитиниб в дозе 30 мг является наиболее эффективной опцией [56–58].

Объединенный анализ клинических исследований III фазы Measure Up 1 и 2 показал устойчивость показателей очищения кожи при использовании обеих дозировок УПА на протяжении 52 нед [71].

Серьезные нежелательные явления в течение плацебо-контролируемого периода фиксировались нечасто, в группе плацебо и в группе УПА 30 мг встречались с сопоставимой частотой — 11,5 и 10,0 на 100 пациенто-лет (ПЛ), в группе упадацитиниба 15 мг — 7,7/100 ПЛ. Наиболее частыми нежелательными явлениями были акне и инфекции верхних дыхательных путей. Акне было преимущественно легкой и умеренной степени тяжести. Обе дозировки упадацитиниба хорошо переносились, профиль безопасности на протяжении 52 нед в целом соответствовал плацебо-контролируемому периоду [71, 72].

В ходе дискуссии эксперты обсудили новые возможности оказания медицинской помощи, уменьшения бремени заболевания и улучшения качества жизни пациентов с атопическим дерматитом. Определили место упадацитиниба в алгоритме терапии АтД в российской клинической практике. По результатам обсуждения представленных данных эксперты пришли к следующим выводам.

1. Упадацитиниб может быть эффективным вариантом лечения, существенно улучшать качество жизни и уменьшать бремя заболевания у подростков с 12 лет и взрослых с АтД средней и тяжелой степени.

2. Соотношение польза/риск упадацитиниба позволяет рекомендовать его для системной терапии тяжелого и среднетяжелого АтД, минуя этап применения «традиционных» системных иммунодепрессантов, особенно если симптомы заболевания оказывают существенное влияние на качество жизни пациента.

3. Представленные данные об эффективности и безопасности позволяют рекомендовать включение препарата упадацитиниб в клинические рекомендации «Атопический дерматит» для лечения среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита у взрослых пациентов и детей от 12 лет и старше, которым показано лечение препаратами системного действия. Для актуализации текста клинических рекомендаций «Атопический дерматит» (2021), одобренных Научно-практическим советом Министерства здравоохранения Российской Федерации и утвержденных профессиональными ассоциациями — составителями документа, рекомендовано провести инициацию процесса пересмотра текущих клинических рекомендаций «Атопический дерматит».

Таким образом, появление новых эффективных средств для системной иммуносупрессивной терапии АтД, способных быстро уменьшить и длительно контролировать зуд и воспаление кожи с благоприятным соотношением «польза/риск», расширяет существующие возможности патогенетически обоснованной терапии и диктует необходимость внедрения их в клиническую практику для лечения как взрослых, так и детей с АтД.

# XIX Съезд педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»

**В** соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2022 г. № 117 «О проведении XIX Съезда педиатров России с международным участием „Актуальные проблемы педиатрии“ 5–7 марта 2022 г. в г. Москве в гибридном формате с огромным успехом прошел XIX Съезд педиатров, посвященный 95-летию основания профессиональной ассоциации детских врачей страны, в рамках которого проведены I Конгресс педиатров Восточной Европы и Центральной Азии, I Всероссийская вакцинальная Ассамблея «Защищая поколения», II Всероссийская конференция с международным участием «Приоритеты и задачи развития социальной педиатрии», III Заседание Межведомственного совета РАН и РАО «Здоровье и развитие школьников в условиях новых вызовов», III Саммит медицинских специалистов и организаторов здравоохранения «Нутритивные компоненты программирования здоровья», III Всероссийская конференция детских дерматологов, IV Всероссийский семинар «Страховая медицина в охране здоровья детей», IV Всероссийский Форум «Волонтеры — детям России», V Гиппократовский медицинский форум, XI Евразийский форум по редким болезням, XII Форум детских медицинских сестер, XV Международный форум детских хирургов, урологов-андрологов и травматологов-ортопедов и II Форум для родителей.

## Организаторами XIX Съезда педиатров России были:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации;
- Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
- Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения;
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека;
- Федеральный фонд обязательного медицинского страхования;
- Российская академия наук;
- Российская академия образования;
- Департамент здравоохранения города Москвы;
- Союз педиатров России;
- Европейская педиатрическая ассоциация EPA/UNEPSA;
- Международная педиатрическая ассоциация IPA;
- 16 профессиональных ассоциаций;
- 10 университетов;
- 8 научно-исследовательских центров, НИИ и НМИЦ;
- 6 медицинских организаций различных ведомств;
- 3 учреждения здравоохранения ФМБА.

В работе XIX Съезда педиатров России приняли участие более 12 300 делегатов (свыше 2200 очных и более 10 100 онлайн-участников) из различных регионов Российской Федерации, среди которых — руководители органов управления и учреждений здравоохранения, научные работники, детские специалисты амбулаторно-поликлинических и стационарных учреж-

дений всех уровней здравоохранения, в том числе более 80 детских медицинских сестер.

В мероприятиях Съезда участвовали более 300 иностранных делегатов из 17 государств.

XIX Съезд педиатров России аккредитован Координационным советом по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию Минздрава России, поэтому все участники Съезда по результатам работы (посещение соответствующих симпозиумов) имели возможность получить Свидетельство Координационного совета по НМО с начислением 12 кредитных единиц по следующим специальностям: педиатрия, аллергология и иммунология, гастроэнтерология, генетика, дерматовенерология, детская кардиология, детская онкология, детская эндокринология, диетология, инфекционные болезни, неврология, неонатология, нефрология, общая врачебная практика (семейная медицина), организация здравоохранения и общественное здоровье, оториноларингология, психиатрия, пульмонология, травматология и ортопедия, физическая и реабилитационная медицина, эпидемиология.

По сложившейся традиции ведущей торжественной церемонии открытия XIX Съезда педиатров России была президент Союза педиатров России, академик РАН Л.С. Намазова-Баранова.

Председатель Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации В.И. Матвиенко в своем приветствии подчеркнула, что XIX Съезд педиатров России, посвященный 95-летию одного из старейших профессиональных объединений медицинских работников страны — Союза педиатров России, является значимым событием в научной и общественной жизни нашего государства, целью которого является охрана здоровья подрастающего поколения, обеспечение доступности качественной медицинской помощи детям, а также отметила, что на протяжении своей истории Союз педиатров России оставался верным своему девизу «Сохраним здоровье детей — сохраним Россию!»



Ведущая торжественной церемонии открытия — президент Союза педиатров России Л.С. Намазова-Баранова



Видеоприветствие министра здравоохранения Российской Федерации М.А. Мурашко

и внес большой вклад в сбережение народа, реализацию национальных проектов «Здравоохранение», «Демография», «Образование», осуществление плана мероприятий, проводимых в рамках Десятилетия детства. В.И. Матвиенко выразила уверенность, что предложения и рекомендации, выработанные на XIX Съезде, найдут свое применение на практике, будут способствовать дальнейшему развитию отечественного здравоохранения и педиатрической науки, укреплению международного гуманитарного сотрудничества.

В своем видеоприветствии **Заместитель Председателя Счетной палаты Российской Федерации Г.С. Изотова** сказала, что XIX Съезд педиатров России — важнейшая площадка для эффективного обмена клиническим, научным и преподавательским опытом, и поблагодарила детских врачей за профессионализм, самоотверженную преданность благородному и важному делу — педиатрии. В заключение Г.С. Изотова подчеркнула, что Союз педиатров России является надежным экспертным партнером для решения самых амбициозных задач отрасли, и пожелала участникам XIX Съезда продуктивной работы, интересных дискуссий, ценных знаний и важных решений во благо здоровья детей.

**Министр здравоохранения России М.А. Мурашко** в своем видеоприветствии, обращенном к участникам Съезда, подчеркнул, что охрана здоровья детей всегда являлась приоритетом нашего государства, а в положительных изменениях, произошедших в детском здравоохранении страны, несомненно, значительную роль играет Союз педиатров России. М.А. Мурашко отметил, что XIX Съезд педиатров России — прекрасная возможность обсудить актуальные задачи детского здравоохранения, обменяться практическим опытом и определить наилучшие пути решения по таким направлениям, как подготовка квалифицированных кадров, обеспечение высоких стандартов работы, удовлетворенность населения качеством оказания медицинской помощи. В заключение М.А. Мурашко пожелал участникам Съезда плодотворной и успешной работы, благополучия и крепкого здоровья.

**Руководитель Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека А.Ю. Попова** в своем приветствии отметила, что XIX Съезд педиатров России, объединивший видных ученых, врачей и организаторов здравоохранения, является крупнейшим событием в научной и общественной жизни страны, дает возможность обсудить насущные проблемы педиатрии и повышения эффективности медицинской помощи детскому населению. А.Ю. Попова акцентировала внимание на том, что Союз



Видеоприветствие избранного президента Международной педиатрической ассоциации (IPA) Навина Такера

педиатров России, проводя большую научную и практическую работу, вносит существенный вклад в совершенствование нормативной, правовой и методической базы в области профилактики инфекционных болезней, в том числе национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям, а также выразила уверенность, что XIX Съезд педиатров России продолжит традицию объединения усилий ученых, практических врачей и общественных организаций в целях совершенствования медицинской помощи и профилактики инфекционных заболеваний у детей.

**Председатель Патриаршей комиссии по вопросам семьи, защиты материнства и детства иерей Федор Лукьянов** лично приветствовал участников, передал благословение и слова поддержки от Святейшего Патриарха Московского и всея Руси Кирилла и выразил надежду, что XIX Съезд педиатров России внесет свой вклад в дальнейшее развитие российской медицины на благо здоровья детей.

Участников XIX Съезда также приветствовали **избранный президент Международной педиатрической ассоциации (IPA) Навин Такер**, который отметил, что Союз педиатров России играет значимую роль в международном педиатрическом сообществе и является очень важным и давним членом Международной педиатрической ассоциации (IPA), а также **президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA) Массимо Петоелло-Мантовани**, подчеркнувший необходимость объединения усилий всех детских врачей мира во имя жизни и здоровья детей.



Видеоприветствие президента Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA) Массимо Петоелло-Мантовани



Л.С. Намазова-Баранова вручает нагрудный знак «Отличник здравоохранения» К.Е. Эфендиевой

**На торжественной церемонии открытия были награждены многие детские врачи и педиатрические медицинские сестры из разных регионов страны.**

Так, на основании приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 февраля 2022 г. № 66-п «О награждении» **«За многолетний плодотворный труд, профессиональное мастерство и высокие личные достижения в области здравоохранения» нагрудным знаком «Отличник здравоохранения»** была награждена **Камила Евгеньевна Эфендиева**, заместитель руководителя по международным связям и образовательной деятельности, ведущий научный сотрудник, врач аллерголог-иммунолог НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ ЦКБ РАН, а **Благодарностью Министра здравоохранения Российской Федерации «За хороший и добросовестный труд»** были поощрены сотрудники НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ ЦКБ РАН **Марина Анатольевна Бабайкина, Виля Ахтамовна Булгакова, Константин Станиславович Волков, Ольга Борисовна Гордеева, Айшат Микаиловна Газалиева, Светлана Геннадьевна Губанова, Наталия Вячеславовна Журкова, Татьяна Анатольевна Константиниди, Татьяна Анатольевна Калюжная, Юлия Викторовна Несторова, Наталия Вячеславовна Устинова, Нина Владимировна Федорова.**

**Высшей награды Союза педиатров России — медали «За выдающиеся заслуги в охране здоровья детей», посвященной великому российскому детскому врачу академику Георгию Несторовичу**



Награждение Благодарностью Министра здравоохранения Российской Федерации «За хороший и добросовестный труд» сотрудников НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ ЦКБ РАН

Сперанскоему, — удостоены **Лариса Александровна Балыкова** (директор Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва», заведующая кафедрой педиатрии МГУ им. Н.П. Огарёва, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный внештатный специалист педиатр Приволжского ФО, президент Мордовского регионального отделения Союза педиатров России) и **Любовь Владимировна Рычкова** (директор ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск), профессор кафедры «Медицинская психология» Иркутского государственного университета, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, президент Иркутского областного регионального отделения Союза педиатров России).

**Почетной награды Союза педиатров России — медали «За выдающиеся успехи в спасении детских жизней», посвященной основоположнику российской клинической педиатрии Нилю Федоровичу Филатову (учреждена в 2022 г.), — удостоены **Александр Александрovich Баранов** (выдающийся российский педиатр, внесший значительный вклад в развитие педиатрической науки в нашей стране, с 1994 г. — бессменный руководитель Союза педиатров России, а с 2017 г. — почетный президент профессиональной организации детских врачей страны, главный внештатный специалист педиатр Минздрава России, академик РАН, полный кавалер орденов «За заслуги перед отечеством» IV, III, II и I степени), **Олег Юрьевич Аверьянов** (главный врач ГАУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница»), **Галина Николаевна Киреева** (главный врач ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница», главный внештатный специалист педиатр Министерства здравоохранения Челябинской области, член Медицинской палаты Челябинской области), **Светлана Геннадьевна Пискунова** (главный врач ГБУ Ростовской области «Областная детская клиническая больница», главный внештатный специалист педиатр Южного ФО, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Ростовской области по аудиту в педиатрии, кандидат медицинских наук), **Николай Николаевич Володин** (заведующий кафедрой неонатологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета (ныне — РНИМУ им. Н.И. Пирогова), президент Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, академик РАН) и **Александр Григорьевич Румянцев** (президент ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематоло-**



Награждение почетной наградой Союза педиатров России — медалью «За выдающиеся заслуги в охране здоровья детей». А.А. Баранов и Л.С. Намазова-Баранова вручает дипломы победителям — Л.В. Рычковой и Л.А. Балыковой

гии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, президент Национального общества детских гематологов и онкологов, академик РАН).

**Дипломы Союза педиатров России «За заслуги в охране здоровья детей России»** были вручены **Любови Ильиничне Колесниковой** (научный руководитель ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск), академик РАН), **Татьяне Алексеевне Кусайко** (заместитель председателя Комитета Совета Федерации по социальной политике), **Айрату Закиевичу Фаррахову** (депутат Государственной думы Российской Федерации VIII созыва, заместитель председателя Комиссии Государственной Думы Федерального Собрания Российской Федерации по вопросам поддержки малого и среднего предпринимательства, доктор медицинских наук, доцент).

**Почетными членами Союза педиатров России стали** **Вера Петровна Вавилова** (доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последипломной подготовки ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», президент регионального отделения Союза педиатров России по Кемеровской области), **Людмила Вячеславовна Козлова** (доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заслуженный деятель науки Российской Федерации, президент Смоленского регионального отделения Союза педиатров России), **Елена Федоровна Лукушкина** (доктор медицинских наук, профессор, с 1991 по 2018 г. — заведующая кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, в настоящее время профессор кафедры, в течение многих лет — председатель Нижегородского регионального отделения Союза педиатров России), **Николай Павлович Шабалов** (доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заслуженный деятель науки Российской Федерации, с 1993 по 2019 г. — заведующий кафедрой и клиникой детских болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, в настоящее время профессор кафедры, президент Санкт-Петербургского регионального отделения Союза педиатров России), **Татьяна Алексеевна Романова** (доктор медицинских наук, профессор, основатель и заведующая кафедрой педиатрии с курсом детских хирургических болезней медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» по 2019 г., в настоящее время профессор кафедры, в течение многих лет — председатель Белгородского регионального отделения Союза педиатров России) и **Людмила Викторовна Яковлева** (доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, председатель Региональной общественной организации по развитию педиатрии в Республике Башкортостан «Республиканская общество педиатров Башкортостана»).

Впервые в 2022 г. Союзом педиатров России учреждены **награды в области благотворительности и победителями признаны:**

- «За вклад в охрану здоровья и развитие детей Челябинской области» — **«Фонд социальных, культурных и образовательных инициатив 2020» — Ирина Николаевна Текслер;**
- «За вклад в возрождение благотворительности в педиатрии» — **Инга Александровна Нижарадзе.**

**Лауреатами ежегодного конкурса Союза педиатров России «Детский врач» по итогам 2021 г. стали:**

- в номинации «ОРГАНИЗАТОР ЗДРАВООХРАНЕНИЯ» — **Андрей Вячеславович Ким** (главный врач Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», г. Санкт-Петербург, доктор медицинских наук, доцент);
- в номинации «ВРАЧ-НЕВРОЛОГ» — **Марина Николаевна Салова** (заведующая отделением медицинской реабилитации, врач-невролог детской поликлиники № 8 ОБУЗ ИКБ им. Куваевых, г. Иваново, высшая квалификационная категория, кандидат медицинских наук);
- в номинации «ВРАЧ-НЕФРОЛОГ, ПЕДАГОГ» — **Ольга Александровна Седашкина** (врач-нефролог нефрологического отделения ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», высшая квалификационная категория, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней ГБОУ ВПО «Самарский ГМУ»);
- в номинации «ЗА ВЕРНОСТЬ ПРОФЕССИИ» — **Михаил Викентьевич Кудин** (заведующий детским инфекционным отделением № 1, врач-педиатр ГБУЗ МО «Коломенская ЦРБ», высшая квалификационная категория, доктор медицинских наук).

**В конкурсе Союза педиатров России «Детская медицинская сестра 2021 года»** победили:

- в номинации «СТАРШАЯ МЕДИЦИНСКАЯ СЕСТРА ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ» — **Елена Сергеевна Юрinskaya** (старшая медицинская сестра педиатрического отделения ГУЗ «Детский клинический медицинский центр г. Читы», высшая квалификационная категория);
- в номинации «СТАРШАЯ МЕДИЦИНСКАЯ СЕСТРА С ВЫСШИМ ОБРАЗОВАНИЕМ» — **Александра Игоревна Морозова** (старшая медицинская сестра педиатрического отделения ГАУЗ «Краевая больница № 4», г. Краснокаменск, высшая квалификационная категория, имеет диплом бакалавра «Академическая медицинская сестра. Преподаватель»);
- в номинации «МЕДИЦИНСКАЯ СЕСТРА ПО РЕАБИЛИТАЦИИ» — **Юлия Владимировна Калашникова** (медицинская сестра отделения физиотерапии, ЛФК и массажа Клиники ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск, высшая квалификационная категория);
- в номинации «СТАРШАЯ МЕДИЦИНСКАЯ СЕСТРА ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ» — **Светлана Геннадьевна Погадаева** (медицинская сестра кабинета организации и оказания медицинской помощи детям и подросткам ГАУЗ ТО «Областная больница № 19» филиал Богандинская поликлиника, высшая квалификационная категория);
- в номинации «ЗА ВЕРНОСТЬ ПРОФЕССИИ» — **Вера Владимировна Стародубцева** (старшая медицинская сестра отделения онкологии ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» МЗ Республики Бурятия, г. Улан-Удэ, высшая квалификационная категория).

**Лауреатами конкурса Союза педиатров России «Медицинская организация педиатрического профиля 2021 года»** стали:

- БУ ХМАО — ЮГРЫ «Няганская городская детская поликлиника», г. Нягань;
- ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 133 Департамента здравоохранения г. Москвы».

**Победителем конкурса Союза педиатров России «Образовательное учреждение высшего образования педиатрического профиля 2021 года»** стало ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург, отметившее в 2021 г. свой 90-летний юбилей.

**Подведены итоги и награждены победители конкурса «Лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии».**

Номинация «История становления педиатрической службы региона»:

- диплом 1-й степени — **Вера Николаевна Шелкова** «Пресня: от истоков охраны детства к инновационному развитию педиатрии» (Москва);
- диплом 2-й степени — **Вера Геннадьевна Козаренко, Екатерина Валерьевна Пономарева** «История становления педиатрической службы г. Нефтеюганск» (Нефтеюганск).

Номинация «История педиатрических лечебных учреждений»:

- диплом 1-й степени — **Дмитрий Валерьевич Антонов** «Краевая детская клиническая больница Пермского края» (Пермь);
- диплом 1-й степени — **Анна Валерьевна Копцева** «Неизвестные факты известной истории Артека» (Крым, Артек);
- диплом 2-й степени — **Рида Рифовна Кадикова** «Дом ребенка: от древности до современности» (Уфа).

Всем победителям были вручены дипломы Союза педиатров России и памятные призы. С музыкальным приветствием по сложившейся традиции выступили **Диана Гурцкая**, а также **хор коллектива студентов Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева** и **Концертный хор студентов Уральского государственного медицинского университета**, которые были тепло встречены аплодисментами собравшихся.

На пленарном заседании с вступительным словом к участникам Съезда обратился **президент Союза медицинского сообщества «Национальная медицинская палата», доктор медицинских наук, профессор Л.М. Рошаль**. В своем видеоприветстве он поздравил Союз педиатров России с 95-летним юбилеем, поблагодарил почетного президента Союза педиатров России, академика РАН А.А. Баранова за неоценимый вклад в развитие и сохранение педиатрии и пожелал педиатрам здоровья и плодотворной работы на XIX Съезде. Пленарное заседание было посвящено охране здоровья детей в условиях новых вызовов, и **президент Союза педиатров России, академик РАН Л.С. Намазова-Баранова** в своем докладе рассказала об актуальных вопросах педиатрии в эпоху COVID-19. Также выступили **Е.Н. Байбарина** («О задачах педиатрической службы на современном этапе»), **Н.Н. Володин** («О педиатрическом образовании в Российской Федерации»), **А.Г. Румянцев** («О перспективах неонатального скрининга и диспансеризации детей группы риска»), **С.И. Куцев** («О роли неонатального скрининга в диагностике наследственных заболеваний»). Во второй части пленарного заседания в рамках проведения **III Заседания Межведомственного совета РАН и РАО «Здоровье и развитие школьников в условиях новых вызовов»** под председательством вице-президента Российской академии образования, академика РАН Г.Г. Онищенко и почетного президента Союза педиатров России, академика



Пленарное заседание. Выступление Е.Н. Байбариной

**РАН А.А. Баранова** обсуждались проблемы здоровья и образования детей, подростков и молодежи, в том числе деятельность педиатрической службы в России в период пандемии COVID-19, медико-социальные последствия синдрома COVID-19, междисциплинарный взгляд на особые образовательные потребности детей-инвалидов в эпоху COVID-19, особенности комплексной диагностики готовности к школе и рисков дезадаптации, а также учет критических периодов в жизни детей и положений Теории поколений как резерва повышения действенности медико-социальной помощи.

Научная программа XIX Съезда педиатров России включала **168** симпозиумов, совещаний главных специалистов, пленарных заседаний, круглых столов, лекций, дискуссионных сессий, на которых обсуждались проблемы первичной медицинской помощи детскому населению и пути ее совершенствования, аудит качества оказания медицинской помощи детям, научные и практические аспекты развития педиатрии, питание здорового и больного ребенка, вопросы вакцинопрофилактики детей и на протяжении всей жизни, редкие, а также социально значимые болезни в практике педиатра, проблемы детской инвалидности, медицинское страхование в охране здоровья детей, роль пациентских организаций в современном детском здравоохранении, актуальные вопросы волонтерства в педиатрии и многое другое. Всего поступило более 1540 заявок на доклады, из которых в программу включены более половины. Насыщенная самыми актуальными научными данными программа XIX Съезда вызвала живой интерес аудитории, все слушатели — участники Съезда, представившие свои вопросы, — получили исчерпывающие ответы, обогатились новыми знаниями, значимо повысив уровень своей профессиональной осведомленности.

В рамках XIX Съезда педиатров России состоялось знаменательное событие — **I Конгресс педиатров Восточной Европы и Центральной Азии (ВЕЦА)**, целью которого явилось объединение усилий всех детских специалистов нашего региона в совершенствовании оказания медико-социальной помощи детям. В приветственном слове **президент Союза педиатров России, академик РАН Л.С. Намазова-Баранова** поблагодарила детских врачей Азербайджана, Беларуси, Казахстана, Сербии и Узбекистана, принявших активное участие в мероприятии, а **президент Европейской педиатрической ассоциации (ЕРА/UNEPSA) Массимо Петоелло-Мантовани** подчеркнул важность совместных усилий детских врачей всего мира в улучшении состояния здоровья детей.



I Конгресс педиатров Восточной Европы и Центральной Азии. Приветственное слово президента Союза педиатров России, академика РАН Л.С. Намазовой-Барановой и президента Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA) Массимо Петоелло-Мантовани

Одной из ключевых тем для обсуждения стала заболеваемость детей COVID-19. Были представлены страновой опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией, возможности вакционопрофилактики, а также особенности течения и современные подходы к терапии постковидного синдрома.

Немалое внимание было уделено и другим научно-практическим аспектам оказания медицинской помощи детям каждой из стран, в частности распространенности инфекционных и аллергических заболеваний, иммунодефицитных состояний и современным алгоритмам их лечения, рациональному применению антибактериальных препаратов, в том числе в период пандемии COVID-19, приверженности вакцинации, а также вопросам диализа, трансплантации органов и др.

В своих выступлениях президенты педиатрических обществ и детские врачи стран Восточной Европы и Центральной Азии (Т.Г. Таги-заде, С.В. Байко, М. Байчетич, Г.С. Джамбекова, И.Р. Юлдашев, Л.Т. Ералиева и др.) поделились опытом, представили достижения и перспективы оказания медицинской помощи детскому населению своих стран, а также в свою очередь поблагодарили Союз педиатров России за проявленную инициативу в организации Конгресса и содержательное обсуждение актуальных проблем педиатрии стран ВЕЦА. Совместно с российскими коллегами были отмечены общие проблемы, страновые различия, намечены пути решения и рассмотрены новые возможности для международного сотрудничества.

Логичным продолжением дискуссии с участием зарубежных коллег стали симпозиумы, посвященные дню международной педиатрии. **Избранный президент Международной педиатрической ассоциа-**



Выступление избранного президента Международной педиатрической ассоциации (IPA) Навина Такера



Выступление координатора развития Международной педиатрической ассоциации (IPA) Линды Арнольд

**ции (IPA) Навин Такер (Индия), координатор развития Международной педиатрической ассоциации (IPA) и представитель Американской академии педиатрии (AAP) Линда Арнольд (США), президент Союза педиатров России, академик РАН Л.С. Намазова-Баранова (Россия)** представили взгляды отечественных и международных профессиональных ассоциаций на новые и старые вызовы здоровью детей в эпоху COVID-19, детально обсудив роль педиатров в продвижении программ вакцинации, ментальное здоровье детей и подростков в эпоху COVID-19. А на совещании по безопасному питанию для младенцев (safe food for infants; SAFFI) совместно с **президентом Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA) Массимо Петоелло-Мантовани (Италия)** и европейскими коллегами рассмотрены вопросы



I Конгресс педиатров Восточной Европы и Центральной Азии. Выступление вице-президента Азербайджанской ассоциации педиатров, к.м.н. Т.Г. Таги-заде



I Конгресс педиатров Восточной Европы и Центральной Азии. Выступление Председателя общества врачей-педиатров Беларуси, д.м.н. С.В. Байко



#### I Всероссийская вакцинальная Ассамблея «Защищая поколения»

сы безопасности пищевых продуктов для младенцев, проанализированы результаты современных исследований в области безопасности детского питания, а также представлен обзор здоровья, питания и пищевых опасностей в течение первых 1000 дней жизни.

В научной программе **I Всероссийской вакцинальной Ассамблеи «Защищая поколения»** было представлено 14 научных симпозиумов и 2 пленарных заседания, посвященных наиболее актуальным вопросам отечественной вакцинопрофилактики в условиях современных вызовов и проблем в области обеспечения биологической безопасности населения страны, новым и перспективным направлениям совершенствования национального календаря профилактических прививок, становления и развития отечественного производства иммунобиологических препаратов. В работе Ассамблеи приняли участие более 7200 человек, среди них врачи различных специальностей из разных регионов России, а также стран ближнего и дальнего зарубежья.

В процессе выступлений и дискуссии главных внештатных специалистов Минздрава России (**Н.И. Брико, Ю.В. Лобзин, Е.В. Уварова и др.**), представителей органов управления здравоохранением федерального и регионального уровней (Санкт-Петербург, Новосибирск, Екатеринбург, Белгород, Сахалин и др.) первоочередной задачей была обозначена важность обеспечения национального календаря профилактических прививок с соблюдением своевременности и высокого охвата вакцинацией на территории всех субъектов Российской Федерации. Кроме того, была подчеркнута назревшая необходимость совершенствования календаря прививок по эпидемическим показаниям, что особенно важно в условиях пандемии COVID-19. В частности, обсуждались вопросы вакцинопрофилактики таких контролируемых инфекций, как ветряная оспа, менингококковая, папилломавирусная и ротавирусная инфекции. Представленные доклады носили как научный, так и практический характер, касаясь самых перспективных направлений в области иммунопрофилактики.

В Ассамблее приняла **участие президент Союза педиатров России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России, академик РАН Л.С. Намазова-Баранова**, которая в своих выступлениях выделила целый ряд значимых проблем, требующих решения уже сейчас, что возможно с использованием вакцинопрофилактики. В частности, в рамках стратегии по борьбе с гнойными менингитами особенно актуальна реализация эффективных программ иммунизации против менингококковой и пневмококковой инфекций. Пристальное вниманиеделено также вопросам повышения приверженности вакцинации и организации вакцинопрофилактики в условиях продол-

жающейся угрозы быстро распространяющейся новой коронавирусной инфекции.

Участники симпозиума «Откровенный разговор с производителями вакцин: как это работает» обсудили вопрос обеспечения национальной иммунобиологической безопасности путем развития производства качественных, безопасных и эффективных иммунобиологических препаратов на территории Российской Федерации по полному производственному циклу, отметили значительное повышение за последние годы уровня трансфера технологий производства инновационных иммунобиологических препаратов от международных к отечественным компаниям-производителям.

Эксперты (**А.Ю. Ртищев, М.В. Федосеенко** и др.) особое внимание уделили разъяснению практического исполнения приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». **Руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний «ДНКЦИБ ФМБА России» профессор С.М. Харит** подробно остановилась на демонстрации порядка формирования заявки на закупку иммунобиологических препаратов, исходя из потребности детского населения и с учетом изменений национального календаря прививок.

В ходе ряда симпозиумов были обозначены основные принципы иммунопрофилактики, проводимой в период пандемии инфекции, вызванной SARS-CoV-2, среди которых особое внимание следует уделить пристальному надзору за проведением, своевременным началом и соблюдением схем вакцинации против управляемых инфекций среди детского населения в соответствии с национальным календарем профилактических прививок, а также за проведением догоняющей вакцинации при нарушениях схемы или графика вакцинации.

Социальные факторы, влияющие на здоровье детей, — всегда в фокусе пристального внимания российских педиатров. На **II Всероссийской конференции с международным участием «Приоритеты и задачи развития социальной педиатрии»** обсуждались самые актуальные темы, в том числе неблагоприятные медико-социальные последствия пандемии COVID-19, которые обнаруживаются в самых разных сферах жизни детей. Участники конференции предлагали комплексные решения в организации медицинской и межведомственной помощи для сохранения здоровья подрастающего поколения в условиях новых вызовов. Поднимались и другие важные темы детского здравоохранения: подходы к дальнейшему снижению показателей младенческой и детской смертности, профилактика инвалидности, возможности влияния на школьно-обусловленные заболевания, медико-социальное сопровождение детей в трудной жизненной ситуации. Еще одно из актуальных направлений конференции было посвящено психическому здоровью детей: проблемы суицидов, особенностей психического развития, подростковых форм рискового поведения. Особо подчеркивалась роль педиатрической службы в раннем выявлении психологического неблагополучия ребенка и обсуждались необходимые для этого врачу-педиатру компетенции.

Традиционно в конференции по социальной педиатрии принимали участие **почетный президент Союза педиатров России, академик РАН А.А. Баранов, почетные члены Союза педиатров России профессор В.Ю. Альбицкий и профессор Н.Н. Ваганов**, а также **почетный президент ISSOP, профессор Николас**



II Всероссийская конференция с международным участием «Приоритеты и задачи развития социальной педиатрии». Выступление д.м.н., профессора Н.Н. Ваганова

**Спенсер (Великобритания),** который в своем выступлении рассказал об основных направлениях международных исследований медико-социальных последствий пандемии COVID-19.

**III Саммит медицинских специалистов и организаторов здравоохранения «Нутритивные компоненты программирования здоровья»** был посвящен различным аспектам детской диетологии. Во вступительном докладе **президент Союза педиатров России, академик РАН Л.С. Намазова-Баранова** рассказала о важной роли питания в программировании детского здоровья. Участники Саммита (**О.П. Ковтун, И.А. Беляева, Т.В. Турти, Е.А. Пырьева, Т.Н. Сорвачева, А.Н. Сурков** и др.) обсудили вопросы вскармливания детей с учетом этапов физиологического формирования желудочно-кишечного тракта, эндокринной и иммунной систем, а также такие аспекты, как значение олигосахаридов грудного молока в детском питании, преимущества лечебных смесей на основе изолята соевого белка во вскармливании детей первого года жизни, функциональные нарушения пищеварения у детей.

Пристальное внимание в программе Саммита было уделено взаимосвязи характера питания и качества сна ребенка, новой гипотезе о влиянии микробиоты на сон младенца. Было подчеркнуто, что формирование сна младенца — важная составляющая онтогенеза ребенка. Практикующим специалистам представлена информация по современным методам комплексной оценки сна у детей раннего возраста, даны рекомендации по оптимизации детского сна.



III Саммит медицинских специалистов и организаторов здравоохранения «Нутритивные компоненты программирования здоровья». Выступление д.м.н., профессора И.А. Беляевой

Не менее важной была дискуссия о недостаточности питания в практике врача-педиатра, возможных путях профилактики и коррекции дефицитных состояний у детей и др.

В рамках заседания дискуссионного клуба «Организация питания детей в образовательных учреждениях. Все ли правильно мы делаем?» ведущими диетологами и нутрициологами, а также педиатрами Общества доказательной медицины и специалистами по гигиене детей и подростков был обсужден широкий круг актуальных проблем. В частности, представлена информация о взгляде на современную организацию питания в детских учреждениях со стороны общественности (родителей), врачей-специалистов, педагогов, технологов общественного питания и подчеркнута важность индивидуального подхода к питанию детей с особыми потребностями (дети с аллергией, особенностями нейроонтогенетического развития и др.). Отдельный доклад был посвящен обзору рекомендаций ВОЗ, UNICEF и других организаций по сравнению отечественных и международных норм по питанию детей. Также обращено внимание слушателей на определенную роль детских учреждений в формировании ожирения.

В рамках XIX Съезда педиатров России проведена **III Всероссийская конференция детских дерматологов**, в которой приняли участие **президент МОО «Общество Детских Дерматологов», профессор Н.Н. Мурашкин, член правления Европейского общества дерматовенерологов и косметологов профессор Е.А. Аравийская** и другие ведущие специа-



Заседание дискуссионного клуба. Выступление к.м.н. Е.А. Пырьевой



III Всероссийская конференция детских дерматологов. Выступление д.м.н., профессора Н.Н. Мурашкина

листы из различных регионов России (**Э.Т. Амбарчян, Т.С. Белышева, М.Д. Дениева** и др.). На конференции детально обсуждались проблема атопического дерматита у детей, современный взгляд на патогенез и дифференциальную диагностику заболевания, стероидрезистентные формы и возможности их терапевтической коррекции, в том числе с применением таргетных биологических препаратов. Немаловажное значение было придано проблеме псориаза и тактике терапии его тяжелых форм у детей, а также тонкостям диагностики и лечения наиболее частых дерматитов детского возраста. Большой интерес и обсуждение вызвали представление редкого наблюдения семейного случая множественной стеатоцитомы, анализ дерматологических проявлений COVID-19 у детей и положительный опыт применения генно-инженерной биологической терапии у детей с наследственными дерматозами на территории Чеченской Республики.

**Участники IV Всероссийского форума «Волонтеры — детям России»** представили региональный опыт волонтерского движения, реализуемого как в лечебно-профилактических учреждениях, так и в образовательных организациях. На примере областной детской клинической больницы г. Екатеринбурга было показано взаимодействие медицинского учреждения, волонтеров, благотворительных и некоммерческих партнерских организаций в сопровождении больных детей и их родителей в период прохождения стационарного лечения, освещены цели совместной работы, направленные на создание позитивного настроя, формирование адаптации у детей, оказавшихся в трудной жизненной ситуации, вызванной болезнью. В рамках Концепции стратегического развития медицинского учреждения представлены результаты внедрения проекта «Детская больница без боли».

Волонтерское движение студентов Уральского государственного медицинского университета, организованное в 2014 г., продемонстрировало положительный опыт своей деятельности по основным направлениям: психоэмоциональной поддержке детей в стационарах, психосоциальной реабилитации детей, перенесших онкологические заболевания, обучению школьников навыкам оказания первой помощи, санитарно-профилактическому просвещению школьников, медицинскому сопровождению детей, оставшихся без попечения родителей.

На IV Всероссийском семинаре «Страховая медицина в охране здоровья детей» обсуждались вопросы повышения юридической грамотности медицинских специалистов, работающих с детьми. Особый интерес вызвала тема о правовой безопасности врача, представленная **адвокатом Московской городской палаты А.Р. Железняком**. Детским врачам были даны практические рекомендации по защите персональных данных, по тактике действий при поступлении угроз и негативных отзывов от родителей пациентов, жалоб в Департамент здравоохранения, Прокуратуру Российской Федерации, кроме того, участники семинара получили подробные и всеобъемлющие ответы на свои вопросы.

В V Гиппократовском медицинском форуме «Актуальные этические проблемы здравоохранения и демографическая безопасность» приняли участие врачи, ученые, философы, юристы, богословы. В приветственном слове **глава Патриаршей комиссии по вопросам семьи, материнства и детства иерей Федор Лукьянов** отметил, что Гиппократовский форум призван выявить и консолидировать в российском обществе тех, кто разделяет принципы медицинской эти-



В Гиппократовский медицинский форум

ки, заложенные Гиппократом. **Президент Союза педиатров России, академик РАН Л.С. Намазова-Баранова** обратила внимание участников, что на протяжении почти вековой истории сообщество педиатров уделяло огромное внимание вопросам медицинской этики, защищая своих пациентов не только от голода, холода и болезней, но и от агрессивного воздействия внешней среды во всех ее проявлениях. Ведь последствия таких влияний на детский организм в разы больше, чем на взрослый. И эти последствия могут существенно нарушить и физическое, и психическое здоровье ребенка и даже изменить саму траекторию его жизни и нравственного становления. **Почетный президент Союза педиатров России, академик РАН А.А. Баранов** подчеркнул, что «состояние детского здоровья — признанный барометр социального благополучия общества. В последние десятилетия нам удалось достичь беспрецедентного снижения в стране показателей младенческой смертности. Но наступило время сменить вектор и основное внимание сфокусировать на предотвращении инвалидизации детей. С учетом того факта, что основные причины, ведущие к формированию инвалидности, действуют на самых ранних этапах зарождения и развития ребенка — в его внутриутробный период, поддерживаем идею Гиппократовского форума взять в основной фокус внимания вопросы применения вспомогательных репродуктивных технологий, этические проблемы ЭКО и суррогатного материнства, этичность изменения генома человека».

На форуме также обсуждались вопросы охраны репродуктивного здоровья в условиях демографического кризиса, принятия Закона о биоэтике и биобезопасности, который бы мог поставить под контроль разработку биоинженерных технологий и оборот биообъектов и др. Заместитель председателя Российского общества молодых эндокринологов к.м.н. **М.В. Воронцова** отметила, что современные исследования затрагивают многое слоев общества, биобезопасность — один из аспектов, эти технологии требуют некой прозрачности для общества. Многие технологии не имеют прецедента в истории науки и поэтому требуют гуманитарно-социального сопровождения, предполагающего междисциплинарность. В силу своей специализации социогуманитарная экспертиза должна быть направлена на этику выработки правовых стандартов, которые не только не вступают в противоречие с мировыми рамками, но и защищают национальные интересы в сфере науки и технологических разработок.

В рамках XIX Съезда педиатров России состоялся **XI Евразийский форум по редким болезням**, на кото-

ром обсуждались актуальные вопросы патогенеза, алгоритмы диагностики, лечения и тактики ведения пациентов с редкими наследственными заболеваниями, в том числе со спинальной мышечной атрофией, различными типами мукополисахаридоза, альфа-маниозидозом, миодистрофией Дюшенна, муковисцидозом и другими.

Экспертами было продолжено обсуждение вопросов неонатального скрининга в Российской Федерации, начатое еще на пленарном заседании **главным внештатным специалистом по медицинской генетике Минздрава России С.И. Кузевым**, проанализированы мировые тенденции, возможности и перспективы. С 2023 г. в Российской Федерации планируется расширение программ неонатального скрининга на выявление 36 редких наследственных болезней, что позволит на ранней стадии определять тяжелейшие патологии у нескольких тысяч младенцев.

Большой интерес у педиатров вызвал симпозиум, посвященный периодическим медицинским осмотрам необычных пациентов, открывая который, **президент Союза педиатров России, академик РАН Л.С. Намазова-Баранова** подчеркнула важность своевременного и качественного проведения периодических медицинских осмотров несовершеннолетних для выявления пациентов с редкими заболеваниями и оказания им квалифицированной медицинской помощи. Докладчиками (**Н.Д. Вашакмадзе, Е.Ю. Захарова, Н.В. Журкова**) также были рассмотрены преимущества ранней диагностики орфанных заболеваний и назначения патогенетической терапии.

Совместно с сотрудниками ФГБНУ «МГНЦ им. академика Н.П. Бочкива» (**Р.А. Зинченко, В.В. Кадышев, Е.Ю. Маркова** и др.) были обсуждены офтальмологические маркеры при наследственных синдромах у детей, взаимодействия педиатра, офтальмолога, генетика с целью улучшения оказания медицинской помощи пациентам, страдающим наследственными офтальмологическими заболеваниями.

Разборы клинических случаев сопровождали большинство симпозиумов форума, внимание педиатров было обращено на обычные симптомы «необычных» болезней, «маски» наследственных болезней, детально рассматривались диагностические критерии и современные подходы к терапии орфанных заболеваний. Специалисты из различных регионов России поделились опытом ведения мониторинга и регистра редких наследственных болезней, применения патогенетической терапии.

Стремительное развитие новых, высокотехнологичных методов диагностики, патогенетической терапии

дает возможность выявлять и лечить пациентов с редкими заболеваниями на доклинической стадии, а также в период, когда клинические проявления минимальны. Это позволяет сохранить качество жизни пациента и предотвратить развитие тяжелых, жизнеугрожающих осложнений.

В работе **XII Форума детских медицинских сестер** приняли участие более 80 специалистов сестринского дела из различных городов Российской Федерации: Екатеринбурга, Иркутска, Казани, Краснокаменска, Москвы, Читы и др. На симпозиумах горячо обсуждались роль и особенности работы медицинской сестры при оказании медицинской помощи детям первого года жизни, реабилитации детей в постковидный период, организации вакцинации. Были затронуты аспекты участия медицинской сестры в оказании медицинской помощи детям с различными заболеваниями, особое внимание было уделено реабилитации пациентов с детским церебральным параличом. Живой интерес вызвали выступления, посвященные вопросам обучения сестринскому делу и прохождению аккредитации, передаче опыта молодому поколению и особенностям организации рабочего процесса в сестринском деле.

В научной программе **XV Международного форума детских хирургов, урологов-андрологов и травматологов-ортопедов** участвовали ключевые специалисты ведущих учреждений нашей страны, оказывающих медицинскую помощь детям с хирургической, ревматологической, травматологической, онкологической и онкогематологической патологией (**А.Г. Байндурашвили, С.В. Виссарионов, В.И. Зорин, И.П. Никишина, М.М. Костик, Е.В. Полевиченко, С.Р. Варфоломеева, С.Г. Поляков, Г.А. Новичкова** и др.). Программа форума была невероятно разнообразна и насыщена информацией об особенностях хирургического лечения детей с системной патологией костного скелета на примерах пациентов из клиник Кургана, Москвы, Санкт-Петербурга, Тюмени. Докладчиками были подробно рассмотрены возможности оценки минеральной плотности костной ткани при диагностике остеопороза у детей, особенности воспалительных артропатий, вопросы диагностики, хирургического лечения и качества жизни пациентов детского возраста с ортопедическими заболеваниями: врожденным сколиозом, деформацией грудной клетки, патологией тазобедренного сустава, разновеликостью нижних конечностей, сгибательными контрактурами коленных суставов (у пациентов с детским церебральным параличом), врожденными и приобретенными деформациями стоп, плоскостопием.



XI Евразийский форум по редким болезням



XII Форум детских медицинских сестер

Большой интерес вызвали доклады, посвященные принципам мультидисциплинарности в детской ревматологии. В секции под названием «КОВИД, да НЕ только» были представлены сообщения на наиболее актуальную в современных условиях тему дифференциальной диагностики коронавирусной инфекции нового типа и различных патологических состояний, встречающихся в практике детских ревматологов. Рассматривался широкий спектр вопросов — от особенностей иммунопатогенеза с общими для ревматических заболеваний и инфекции COVID-19 механизмами, в первую очередь феноменом «цитокинового шторма» и синдромом гиперферритинемии, дифференциальной диагностики мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с инфекцией SARS-CoV-2, до практических вопросов курации пациентов в сложных клинических ситуациях.

Симпозиумы, затронувшие «пограничные» проблемы детской ревматологии и ортопедии, были сфокусированы на воспалительных заболеваниях костей. На заседаниях подробно были представлены аспекты дифференциальной диагностики, алгоритмизации и структурирования клинико-патогенетических вопросов небактериального мультиочагового остеомиелита; детально рассмотрены сложные малоизученные проблемы патологической оссификации и кальцификации мягких тканей, а также экстремально редкие орфанные заболевания, сопровождающиеся гетеротипической оссификацией, — прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия и прогрессирующая костная гетероплазия. Вниманию слушателей была представлена исключительно важная для всех специалистов, оказывающих медицинскую помощь детям, информация о возможностях ранней диагностики и необходимых мероприятиях по минимизации инвалидизирующих последствий этих драматических патологических состояний детского возраста.

В секции «Злокачественные новообразования у детей: диалог онколога и педиатра» живой интерес вызвали доклады, посвященные вопросам диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований различной локализации. Подробно были представлены инновации детской онкологии и гематологии, рассмотрены современные принципы хирургического лечения детей с опухолями и подходы к periоперационному ведению пациентов. В секции по детской онкогематологии были подробно освещены аспекты оказания помощи детям с лейкозами, их последствиями исложнениями, представлена проблема наследственных гемолитических анемий, вопросы своевременной диагностики и коррекции патологии тромбоцитов.

В рамках форума вниманию слушателей были представлены реаниматологические аспекты паллиативной помощи детям. Широко обсуждались проблемы паллиативной помощи детям, страдающим тяжелыми, неизлечимыми болезнями, принципы управления болью у детей с неврологической патологией, проведения неинвазивной вентиляции легких и нутритивной поддержки детей, нуждающихся в паллиативной помощи.

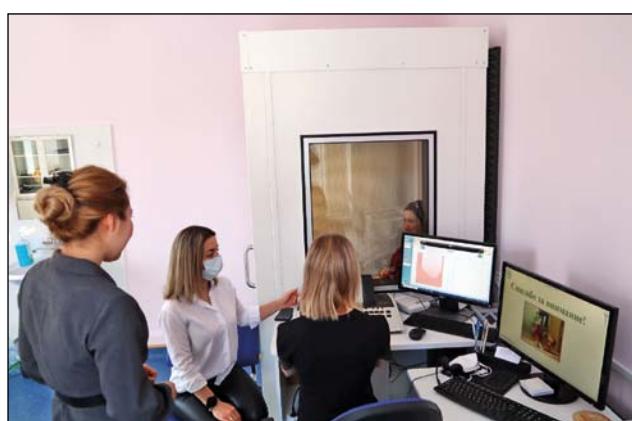
Второй год подряд в рамках значимого для всех педиатров мероприятия детские врачи организуют **II Форум для родителей пациентов**. Все заинтересованные состоянием здоровья детей родители имели возможность в онлайн-формате послушать специалистов детского здравоохранения, которые на доступном языке, но с позиций доказательной медицины осветили наиболее интересующие родителей пациентов темы, ответили

на вопросы. Были обсуждены как тактика действий родителей при наиболее часто встречающихся состояниях у детей (острые респираторные вирусные инфекции, лихорадка и др.), так и организация ухода за детьми, страдающими редкими заболеваниями (миодистрофия Дюшенна, мукополисахаридоз и др.). Впервые в форуме приняли участие пациентские организации (АНО по оказанию помощи детям с аллергическими и кожными заболеваниями «Аллергомамы», Ассоциация людей с аллергическими заболеваниями и атопическим дерматитом), которые представили опыт родителей детей, страдающих аллергиями. Знание родителями основных аспектов детского здоровья, своевременное обращение за медицинской помощью, тесное сотрудничество с педиатрами позволит оказать пациентам высококвалифицированную помощь, избежать развития осложнений, улучшить состояние здоровья и качество жизни детей.

В рамках XIX Съезда педиатров России состоялись **совещания главных внештатных специалистов Минздрава России**, а также **расширенные заседания профильных комиссий по педиатрии и профилактической медицине**, в которых приняли участие **А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, О.В. Чумакова, Е.В. Уварова, О.В. Царева, Е.Е. Чернякова, В.В. Омельяновский, Е.А. Вишнева** и др. и обсудили актуальные проблемы педиатрии, в том числе частые и редкие болезни в эпоху COVID-19, особенности вакцинопрофилактики в период прегравидарной подготовки и на протяжении беременности, рутинную вакцинацию в период беременности против новой коронавирусной инфекции, повышение юридической грамотности медицинских специалистов, работающих с детьми, а также изменения в схеме оплаты медицинской помощи с применением генно-инженерных биологических препаратов в системе обязательного медицинского страхования в 2022 г.

Уже традицией стало проведение практических пре-конгресс мастер-классов в преддверии конгрессов и съездов педиатров России. В рамках XIX Съезда педиатров России было проведено **6 пре-конгресс мастер-классов**, в которых приняли участие 78 специалистов детского здравоохранения из различных регионов Российской Федерации.

Основной целью пре-конгресс мастер-классов являлось усовершенствование практических навыков детских специалистов. Педиатры, вакцинологи, аллергологи-иммунологи, оториноларингологи, сурдологи, ультразвуковые диагностики НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ ЦКБ РАН поделились с участниками современными знаниями с позиций доказательной меди-



Пре-конгресс мастер-класс «Тональная пороговая аудиометрия — „золотой стандарт“ диагностики слуха»



Пре-конгресс мастер-класс. Отработка практических навыков по проведению сердечно-легочной реанимации у детей



Пре-конгресс мастер-класс «Вакцинопрофилактика — незаменимый инструмент в руках современного врача». Практические навыки: работа в парах



Пре-конгресс мастер-класс «Давайте делиться: оториноларингологи — педиатрам»



Пре-конгресс мастер-класс «Искусство ведения детей с аллергией»

цины и накопленным практическим опытом в ведении детей с различными заболеваниями. Были отработаны практические навыки по вакцинации, проведению отоскопии, первичного скрининга слуха, сердечно-легочной реанимации, ультразвуковой диагностики в педиатрии, представлены и обсуждены особенности эффективной коммуникации с родителями по вопросам иммунизации, инструменты повышения приверженности вакцинопрофилактике, современные методы диагностики и лечения в аллергологии, особенности системы гемостаза у детей, а также клинические примеры пациентов с нарушениями свертываемости крови, аллергическими болезнями. Проведение подобных мастер-классов позволяет повысить компетенции специалистов и улучшить качество оказания медицинской помощи детям.

На торжественной церемонии закрытия Съезда были подведены итоги **конкурса научных работ молодых ученых**, в котором приняли участие 42 человека (студенты, ординаторы, аспиранты, ассистенты, научные сотрудники, врачи) из 17 городов России (всего подано 45 заявок).

1-е место присуждено **Асет Хамидовне Ибишевой**, врачу-педиатру, аллергологу-иммунологу ГБУ «Республиканская детская клиническая больница им. Е.П. Глинки», г. Грозный («Клинико-эпидемиологическая характеристика аллергии у школьников Чеченской Республики: результаты поперечного исследования»).

2-е место:

- **Елене Анатольевне Горелик**, врачу-педиатру ГБУЗ НАО «Ненецкая окружная больница им.

Р.И. Батмановой», г. Нарьян-Мар («Современное детство в руках цифровой эпохи. Теория, исследование в Арктическом регионе, пути профилактики. Взгляд педиатра»);

- **Артему Александровичу Иванову**, врачу-педиатру, ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», г. Москва («Лечение инфекционного мононуклеоза на амбулаторном и стационарном этапе: обоснована ли антибактериальная терапия?»).  
3-е место:
- **Веронике Александровне Петровой**, заведующей учебной лабораторией кафедры факультетской



Награждение дипломом лауреата конкурса научных работ молодых ученых I степени А.Х. Ибишевой



Юбилейные даты в педиатрии. Доклад президента Союза педиатров России, академика РАН Л.С. Намазовой-Барановой

педиатрии ПФ ФГБУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва («Потенциальная взаимосвязь вакцинации против туберкулеза с тяжестью течения бронхиальной астмы у детей»);

- **Анастасии Дмитриевне Поповой, Виктории Андреевне Радченко, Людмиле Сергеевне Хачировой**, студентам ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России («Диагностическая значимость TREC и KREC для выявления иммунных нарушений у новорожденных»);
- **Дарье Рафиковне Рустяновой**, ассистенту кафедры акушерства и гинекологии Института педиатрии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России («Применение вспомогательных репродуктивных технологий: междисциплинарный подход к наблюдению детей младшего возраста»).

Союз педиатров России ежегодно на своих мероприятиях особое внимание уделяет великим ученым, врачам, учителям, внесшим неоценимый вклад в развитие педиатрии, чтобы новые поколения детских врачей не забывали имена своих выдающихся предшественников, в связи с чем на пленарном заседании, а затем в перерывах между симпозиумами демонстрировались важные даты текущего 2022 г. в педиатрии:

- **225 лет** Повивальному институту при Петербургском воспитательном доме (1797);
- **125 лет** клиническому описанию юношеского хронического ревматоидного артрита (болезнь Стилла – Шофара) (1897);
- **100 лет** Всероссийской «Неделе ребенка» (1922, декабрь);
- **100 лет** Институту охраны материнства и младенчества (1922) (ныне — Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва);
- **75 лет** первой эффективной коклюшной вакцине (P.L. Kendrick, G. Elderling) (1947);
- **50 лет** Среднеазиатскому медицинскому педиатрическому институту (Ташкент, 1972);
- **175 лет со дня рождения Нила Федоровича ФИЛАТОВА (1847–1902)**, российского педиатра, одного из основоположников клинической педиатрии в России, который создал крупную школу отечественных педиатров (В.И. Молчанов, Г.Н. Сперанский и др.). В 1885 г. описал скарлатинозную краснуху (болезнь Филатова – Дьюкса), идиопатическое воспаление

шейных лимфатических желез (болезнь Филатова). В 1895 г. описал важный ранний диагностический признак кори — возникновение точечных сероватобелых высыпаний на слизистой оболочке губ и щек ( пятна Бельского – Филатова – Коплика);

- **175 лет со дня рождения Оскара Карла МЕДИНА (1847–1927)**, шведского врача, педиатра, который одним из первых изучил полиомиелит, доказал нозологическую самостоятельность этого заболевания и обратил внимание на его эпидемический характер (1890), а также внес вклад в изучение детского туберкулеза и возглавил борьбу с этим заболеванием в Швеции;
- **150 лет со дня рождения Евгения Петровича РАДИНА (1872–1939)**, врача, организатора охраны здоровья детей и подростков, в 1929–1931 гг. возглавлявшего НИИ охраны здоровья детей и подростков (ныне — НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова). Научные работы посвящены вопросам школьно-санитарного дела и охраны здоровья детей и подростков;
- **150 лет со дня рождения Мейнхарда ПФАУНДЛЕРА (1872–1947)**, немецкого педиатра, ученика Т. Эшериха, создателя большой школы педиатров, внесшего вклад в разработку вопросов детской антропометрии, физиологии новорожденных;
- **110 лет со дня рождения Валентины Павловны БИСЯРИНОЙ (1912–1997)**, российского педиатра, академика РАМН, с 1954 г. заведовавшей кафедрой госпитальной педиатрии Омского медицинского института. Основные исследования посвящены изучению особенностей краевой патологии у детей, бруцеллеза, описторхоза, сердечно-сосудистой патологии и иммунной недостаточности в детском возрасте, а также изучению проблем адаптации детей в Сибири и на Крайнем Севере;
- **100 лет со дня рождения Гирея Алиевича БАИРОВА (1922–1999)**, российского детского хирурга, члена-корреспондента РАМН, с 1959 г. возглавлявшего кафедру детской хирургии с ортопедией и анестезиологией Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии. Впервые в России успешно оперировал новорожденных с атрезией пищевода и трахеопищеводными свищами (1953), детей с врожденной непроходимостью желчных протоков (1955);
- **95 лет со дня рождения Елены Васильевны СЕРЕДЫ (1927)**, российского педиатра, почетного члена Союза педиатров России, специалиста в области детской пульмонологии, профессора. Научные работы посвящены вопросам диагностики и терапии болезней органов дыхания у детей, обоснованы и внедрены дифференцированные подходы к детям с затяжными и хроническими бронхолегочными процессами, в том числе с иммунодефицитными состояниями, врожденными пороками развития бронхолегочной системы;
- **75 лет со дня рождения Николая Николаевича ВОЛОДИНА (1947)**, российского педиатра, почетного члена Союза педиатров России, специалиста в области неонатологии, академика РАН. С 1990 г. возглавляет кафедру неонатологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета (ныне — РНИМУ им. Н.И. Пирогова), президент Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины. Научные работы посвящены вопросам неонатологии



Церемония закрытия XIX Съезда педиатров России

и перинатальной медицины. Обоснована и внедрена многоэтапная система выхаживания детей, родившихся раньше срока с низкой и экстремально низкой массой тела;

- **75 лет со дня рождения Александра Григорьевича РУМЯНЦЕВА (1947)**, российского педиатра, почетного члена Союза педиатров России, академика РАН. В 1887–1991 гг. заведовал кафедрой поликлинической педиатрии, а с 1991 г. — директор НИИ детской гематологии и одновременно заведующий кафедрой поликлинической педиатрии с курсом гематологии и онкологии ФУВ РГМУ (ныне — РНИМУ

им. Н.И. Пирогова), в настоящее время научный руководитель НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, президент Национального общества детских гематологов и онкологов.

XIX Съезд педиатров России определил дальнейшую стратегию развития отечественного здравоохранения и педиатрической науки в Российской Федерации, были сформулированы задачи для совершенствования медицинской помощи детскому населению и пути их решения для продолжения успешной реализации программы «Десятилетие детства».

**По итогам работы Съезда принятая Резолюция**

## Резолюция

# **XIX Съезда педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», 5–7 марта 2022 г., Москва**

*XIX Съезд педиатров России, в котором приняли участие более 12 300 делегатов (свыше 2200 очных и более 10 100 онлайн-участников), среди которых педиатры, детские специалисты, организаторы детского здравоохранения, а также ученые, обсудил актуальные проблемы охраны здоровья детей и принял следующую резолюцию.*

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

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

1.2. Внести изменения в Федеральный закон от 17 сентября 1988 г. № 157-ФЗ (ред. от 02 июля 2021 г.) «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней», предусматрев в нем меры по усилению ответственности родителей (за отказ от прививок) и недобросовестных медицинских работников (выступающих против вакцинации или рекомендующих необоснованный отвод от прививок).

1.3. Внести изменения в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ (ред. от 30 декабря 2021 г.), предусматрев в нем создание дополнительных условий для проведения клинических исследований лекарственных препаратов для детей.

### **2. Просить Правительство Российской Федерации:**

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

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

2.3. Включить в перечень индикаторов эффективности деятельности исполнительной власти субъектов Российской Федерации показатель смертности детей в возрасте до 5 лет и смертности детей всех возрастов от внешних и инфекционных причин, уровень инвалидности детского населения, уровень фактической привитости детского населения от вакцинопревентивных болезней, а также уровень заболеваемости вакцинопревентивными инфекционными болезнями среди детей.

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

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

### **3. Просить Министерство здравоохранения Российской Федерации:**

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

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

3.2.1. Обратиться в Правительство Российской Федерации с предложением подробно прописать в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам реабилитационной помощи роль и место реабилитации детей.

3.2.2. Укомплектовать учреждения медицинской реабилитации для детей современным реабилитационным оборудованием.

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

3.3. В связи с сохраняющимися трудностями в осуществлении оперативного сбора сведений, необходимых для выполнения задач и функций главного внештатного специалиста (от главных внештатных специалистов субъектов, главных специалистов федеральных округов, от федеральных медицинских организаций по направлению), внести дополнения в приказ Минздрава России «О главных внештатных специалистах Министерства здравоохранения Российской Федерации» (№ 444 от 25 октября 2012 г.), детально представив полномочия главного внештатного специалиста Минздрава России, главных специалистов субъектов, специалистов федеральных округов.

3.4. Ввести в институт главных специалистов главного внештатного детского специалиста аллерголога-имму-

нолога, главного внештатного детского специалиста дерматовенеролога, главного внештатного детского специалиста гастроэнтеролога, главного внештатного детского специалиста сурдолога, а также привести в соответствие перечень главных внештатных специалистов и номенклатуру специальностей в детском здравоохранении, гармонизировав детские специальности с уровнем заболеваемости детей.

3.5. В связи с широким внедрением в практику вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), включающих интенсивное применение эстрогенов в период подготовки с целью стимуляции овуляции, внести в статистическую форму № 32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам (Форма № 32 (годовая))», утвержденную приказом Росстата от 27 ноября 2015 г. (ред. от 24 декабря 2018 г.) «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации статистического наблюдения в сфере здравоохранения» раздельную отчетность по беременностям, наступившим естественным путем и с использованием ВРТ. Кроме этого, ввести графу «кратность проведенных процедур» с указанием исхода предыдущих.

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

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

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

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

предусмотреть расширенные варианты, включающие сведения по конкретным субъектам России.

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

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

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

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

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

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

5.3. Предусмотреть механизм выделения дополнительных финансовых средств для организации научных исследований по темам, обладающим ургентной актуальностью (в случае возникновения пандемий, техногенных катастроф и т.д.), не имеющих бюджетного финансирования по науке текущего года.

#### **6. Просить Министерство просвещения Российской Федерации:**

6.1. Шире привлекать профессиональное медицинское сообщество к подготовке учебных программ по формированию здорового и безопасного образа жизни учащихся, а также к совершенствованию навыков оказания первой помощи и повышению осведомленности педагогического состава по вопросам сохранения и укрепления здоровья детей, в том числе приоритетной значимости вакцинации.

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

#### **7. Рекомендовать органам управления здравоохранением субъектов Российской Федерации:**

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

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

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

#### **8. Поручить президенту и Наблюдательному совету Союза педиатров России:**

8.1. Использовать интернет-ресурсы Союза педиатров России — открыть на сайте Союза педиатров России раздел для вопросов, связанных со страховой медициной, активно вовлекая в ответы компетентных экспертов.

# Резолюция

## Всероссийской вакцинальной Ассамблеи

### «Защищая поколения»

В ходе работы Всероссийской вакцинальной Ассамблеи «Защищая поколения» было представлено 14 научных симпозиумов и 2 пленарных заседания, посвященных наиболее актуальным вопросам отечественной вакцинопрофилактики в условиях современных вызовов и проблем в области обеспечения биологической безопасности населения страны, новым и перспективным направлениям совершенствования национального календаря профилактических прививок (НКПП), становления и развития отечественного производства иммунобиологических препаратов.

**У**частники мероприятия в рамках выступлений и в процессе дискуссии первоочередной задачей определили полноценную реализацию обеспечения НКПП соблюдением своевременности и высокого охвата вакцинацией на территории всех субъектов Российской Федерации. Кроме того, была подчеркнута назревшая необходимость совершенствования календаря прививок по эпидемическим показаниям, что особенно важно в условиях пандемии COVID-19. Представленные доклады носили как научный, так и практический характер, касаясь самых перспективных направлений в области иммунопрофилактики.

В ходе состоявшегося симпозиума «**Программа борьбы с гнойным бактериальным менингитом как мера по сохранению жизни и когнитивного здоровья ребенка**» участники обсудили нынешнюю ситуацию с гночными бактериальными менингитами на территории России, которые продолжают представлять значительную проблему для отечественного здравоохранения и общества в целом вследствие преимущественного поражения детского населения, высокой инвалидизации и летальности, тяжелого экономического бремени в сфере общественного здоровья. Следует признать, что вакцинопрофилактика менингококковой инфекции (МИ) в Российской Федерации как наиболее распространенной причины гночных бактериальных менингитов, на долю которых приходится до 48% всех случаев заболевания (*H. influenzae* — 7%, *S. pneumoniae* — 27%), имеет ограниченный характер. Вакцинация проводится в рамках календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям только в 13 субъектах страны. В целом общее число привитых против МИ в России увеличивается крайне медленно.

Внедрение в рутинную практику поливалентных менингококковых коньюгированных вакцин является приоритетной задачей в сфере общественного здравоохранения Российской Федерации, решение которой позволит добиться существенного снижения бремени бактериальных менингитов, а также генерализованных форм МИ, являющихся одной из наиболее частых причин жизнеугрожающих состояний у детей в мире и в России, проявляющихся сепсисом или септическим шоком.

Учитывая недостаточный на сегодняшний день прогресс в борьбе с менингитом, который отстает от успеха в предотвращении других контролируемых с помощью вакцинации болезней, а также принимая во внимание начало отечественного производства в 2022 г. четырех-

валентной вакцины для профилактики менингококковой инфекции, вызываемой возбудителями четырех наиболее распространенных серогрупп (A, C, W, Y), участники Всероссийской вакцинальной Ассамблеи «Защищая поколения» рекомендовали Министерству здравоохранения Российской Федерации рассмотреть возможность ускоренной реализации Плана мероприятий во исполнение Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года, принятой Распоряжением Правительства Российской Федерации 18 сентября 2020 г. № 2390-р, а именно:

- 1) региональным органам здравоохранения включить в региональные календари и программы иммунизации вакцинацию против менингококковой инфекции для защиты детского населения, медицинских и социальных групп риска с использованием коньюгированных вакцин широкой валентности (против серогрупп A, C, W, Y);
- 2) принять новую редакцию Приложения № 2 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» в части включения вакцинации против менингококковой инфекции с использованием коньюгированных вакцин широкой валентности (против серогрупп A, C, W, Y) для групп риска в соответствии с СП 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» по эпидемическим показаниям начиная с 2022 г.;
- 3) подготовить обоснование для расширения НКПП, а именно Приложения № 1 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» в части включения с 2023 г. вакцинации против менингококковой инфекции с использованием коньюгированных вакцин широкой валентности (против серогрупп A, C, W, Y) двумя дозами для детей в возрасте 9 и 12 мес.

Отдельное внимание было уделено разъяснению практического исполнения приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профи-

лактических прививок по эпидемическим показаниям». В ходе симпозиума «**НКПП-2022: время перемен**» были озвучены основные изменения нового НКПП, вступившего в силу 31 декабря 2021 г., среди которых:

- вакцинация против гемофильной инфекции типа *b* всем детям раннего возраста, причем дети, ранее получавшие АКДС, могут продолжить вакцинацию и ревакцинацию пятикомпонентной комбивакциной;
- применение инактивированной полiovакцины (ИПВ) в качестве первичной вакцинации против полиомиелита и первой ревакцинации всем детям первых 1,5 лет жизни;
- перенос третьей ревакцинации против полиомиелита с возраста 14 лет на 6 лет;
- возможность проведения вакцинации против туберкулеза туберкулиновпривитым детям в возрасте до 7 лет при отсутствии ее в роддоме;
- добавление вакцинации детей 12–17 лет (включительно) против коронавирусной инфекции в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям.

В соответствии с Порядком проведения профилактических прививок, обозначенным приказом № 1122н от 06 декабря 2021 г., при проведении вакцинации и ревакцинации населения используются вакцины, содержащие актуальные для Российской Федерации антигены и позволяющие обеспечить максимальную эффективность иммунизации, по данным мониторинга Роспотребнадзора. Профилактические прививки могут проводиться с использованием иммунобиологических лекарственных препаратов для иммунопрофилактики, содержащих комбинации вакцин, предназначенных для применения в соответствующие возрастные сроки. Отдельно было проведено разъяснение порядка формирования заявки на закупку иммунобиологических препаратов, исходя из потребности детского населения и с учетом изменений НКПП, что позволяет обеспечивать все подлежащие контингенты необходимым количеством вакцины и корректно определять уровень фактического выполнения плана вакцинации.

По итогам симпозиума была обозначена позиция экспертов по дальнейшему совершенствованию НКПП, которая заключается в:

- расширении списка вакцинопредотвратимых инфекций;
- преимущественном применении комбинированных вакцин;
- замене устаревших вакцин на современные (бустеры ААКДС-М, переход на исключительное использование ИПВ);
- создании «целевых» календарей для беременных, пациентов с хроническими заболеваниями, пожилых, путешественников и других групп населения;
- продолжении внедрения схем иммунизации на протяжении всей жизни в рутинную практику профильных специалистов.

В ряде симпозиумов Ассамблеи «Захисная поколения» особое внимание было уделено важной роли вакцинации в качестве защиты женского здоровья и материнства. Участники мероприятия обозначили серьезную проблему сохраняющейся угрозы целого ряда инфекций, предотвратимых с использованием вакцин, на протяжении всей жизни женщины. В ходе Ассамблеи эксперты акцентировали внимание медицинского сообщества на тяжелом бремени инфекции, вызванной SARS-CoV-2, среди беременных женщин и представили международный и российский опыт вакцинопрофилактики COVID-19

среди данной категории, демонстрирующий высокий профиль ее безопасности и эффективности. Была подчеркнута особая значимость поддержания высокого уровня постvakцинальной защиты на разных этапах, включая прегравидарную подготовку, период беременности, грудного вскармливания. Также экспертами был представлен глобальный опыт вакцинопрофилактики гриппа, коклюша, дифтерии, столняка среди беременных женщин в рамках рутинных программ иммунизации, в том числе в фокусе высокого уровня безопасности и эффективности современных вакцин.

В результате состоявшихся обсуждений и обмена мнениями обозначена необходимость обеспечения вакцинации в соответствии с НКПП и региональными календарями прививок, а также совершенствования практики риск-ориентированного подхода при проведении вакцинации девочки-подростка, девушки и женщины, в том числе эффективности вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

В рамках пленарного заседания № 1 «**Реализация Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней: опыт первого года**» был представлен опыт разных регионов России по реализации различных задач, предусмотренных Стратегией развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года, утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации № 2390-р от 18 сентября 2021 г.

Участники Ассамблеи ознакомились с итогами успешной организации работы по вакцинопрофилактике, представленными эпидемиологической службой Белгородской области. Кроме того, обсуждались особенности проведения мониторинга эффективности рутинной вакцинопрофилактики, а также были представлены инновационные методы информирования населения по вопросам иммунопрофилактики в форме мобильного приложения.

В целях реализации Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней в части повышения доступности вакцинопрофилактики ряда управляемых социально значимых инфекций в регионах было предложено более широкое использование Приложения № 2 приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок» в качестве инструмента принятия и реализации региональных календарей профилактических прививок и/или региональных программ иммунизации.

Участники симпозиума «**Откровенный разговор с производителями вакцин: как это работает**» обсудили вопрос обеспечения национальной иммунобиологической безопасности путем развития производства качественных, безопасных и эффективных иммунобиологических препаратов на территории Российской Федерации по полному производственному циклу. Эксперты отметили значительное повышение за последние годы уровня трансфера технологий производства инновационных иммунобиологических препаратов от международных к отечественным компаниям-производителям. Особенно была подчеркнута первостепенная значимость стабильности производственного процесса и, как следствие, способности производственной площадки, перенявшей оригинальную технологию, обеспечить выпуск лекарственного препарата с гарантией высокого качества, эффективности и безопасности

иммунобиологического препарата, полностью соответствующих оригинальному.

Кроме того, участники подчеркнули важность проведения непрерывного мониторинга производственного процесса, всех этапов хранения и транспортирования вакцин, постоянного контроля качества препаратов как неотъемлемое условие обеспечения высочайшего качества иммунобиологической продукции, предназначеннной в первую очередь для детского населения. Также в ходе обсуждения поднимался вопрос постлицензионного контроля качества вакцин, в котором должны активно участвовать и медицинские специалисты, а также другие меры по совершенствованию фармацевтического надзора за результатами проводимой иммунизации.

По результатам симпозиума «**Вакцинация против пневмококковой инфекции детей в России: Превенар 13 10 лет в России**» были представлены успехи и достижения программы пневмококковой вакцинации детей в Российской Федерации, а именно показаны снижение смертности детей до года от пневмонии на 56% (сравнение данных 2020 г. с довакцинальным периодом 2013 г.)<sup>1</sup>; эпидемиологическая эффективность рутинной иммунизации (55%) в отношении внебольничных пневмоний любой этиологии у детей, своевременно вакцинированных на первом году жизни<sup>2</sup>. Наряду с этим обсуждались сохраняющиеся проблемы, которые еще предстоит преодолеть. В частности, поскольку эффект пневмококковой вакцинации напрямую зависит от своевременного начала и соблюдения схемы, участковым педиатрам и профильным специалистам следует особое внимание уделять четкому соблюдению порядка проведения иммунизации младенцев в соответствии с НКПП.

В ходе симпозиума «**Пневмококковая инфекция у взрослых в период эпидемиологического неблагополучия: кто под ударом?**» докладчики обратили внимание на особую опасность пневмококковой инфекции для людей старшего возраста и лиц, имеющих сопутствующие заболевания. Российские эксперты подчеркнули необходимость вакцинации против пневмококковой инфекции всех лиц, перенесших COVID-19, как можно в более ранние сроки — через 2 нед после достижения выздоровления или через 2 нед после выписки из стационара.

В качестве весомого аргумента для принятия решения о внедрении программ массовой иммунизации от пневмококковой инфекции взрослых с хронической патологией и лиц пожилого возраста были представлены данные последнего фармакоэкономического исследования, согласно которым вакцинация против пневмококковой инфекции ПКВ13 (Превенар 13) является экономически высокоэффективной и позволяет вернуть в бюджет до 33% инвестированных средств за счет предотвращенных случаев пневмококковой инфекции у лиц старше 65 лет, до 100% — у лиц с сахарным диабетом и хронической сердечной недостаточностью, до 96 и 83% — у лиц с сахарным диабетом и хронической сердечной недостаточностью, соответственно, в возрасте 40 лет в пятилетней перспективе.

По итогам работы этих симпозиумов были выдвинуты следующие предложения:

1) расширить категорию граждан, подлежащих обязательной вакцинации против пневмококковой инфек-

ции: лица в возрасте 60 лет и старше в рамках НКПП (в Приложении № 1 приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок»);

2) расширить категорию граждан, подлежащих вакцинации против пневмококковой инфекции: дети в возрасте от 2 до 17 лет включительно (ранее не привитые), взрослые, относящиеся к группам риска (лица, подлежащие призыву на военную службу, лица, занятые на производствах с вредными для дыхательной системы работами, медицинские работники, лица, страдающие хроническими заболеваниями легких, органов сердечно-сосудистой системы, эндокринной системы, печени, почек, с иммуносупрессивными состояниями, онкологическими заболеваниями) в рамках календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям (в приложении № 2 приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок»).

Участники Пленарного заседания № 2, проходившего в формате расширенного заседания Независимого Союза экспертов в сфере иммунопрофилактики «**Вакцинация в эпоху COVID-19**» и симпозиума «**Стратегия вакцинации в период пандемии: для всех и каждого**» обсудили широкий круг вопросов по организации вакцинопрофилактики в условиях продолжающейся угрозы быстро распространяющейся новой коронавирусной инфекции. Были обозначены основные принципы иммунопрофилактики, проводимой в период пандемии инфекции, вызванной SARS-CoV-2, среди которых особое внимание следует уделить пристальному надзору за проведением, своевременным началом и соблюдением схем вакцинации против управляемых инфекций среди детского населения в соответствии с НКПП, а также за проведением догоняющей вакцинации при нарушениях схемы или графика иммунизации. Участники симпозиума подчеркнули опасность коинфекции, вызванной SARS-CoV-2, с другими управляемыми возбудителями, такими как, например, пневмококк, грипп, коклюш, в связи с чем настаивали на необходимости иммунизации детей и взрослых против перечисленных инфекций, особенно пациентов, страдающих хроническими бронхолегочными заболеваниями, онкологической патологией, пожилых пациентов и других категорий граждан, уязвимых перед тяжелым течением новой коронавирусной инфекции.

Эксперты отметили, что в современных условиях критическую важность приобретает гибкость подходов к адаптации стратегии иммунизации, направленной на совершенствование системы вакцинопрофилактики против COVID-19, гриппа, пневмококковой инфекции, кори, полиомиелита, дифтерии, коклюша, менингококка и других вакциноуправляемых инфекций.

В целом эксперты сошлись во мнении, что необходимо внести следующие дополнительные изменения

<sup>1</sup> Служба Государственной Статистики. 2013–2020 гг. Смертность детей до года.

<sup>2</sup> Сомова А.В., Романенко В.В., Голубкова А.А. Эпидемиология *S. pneumoniae*-ассоциированных пневмоний и анализ эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у детей до 6 лет // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018. № 1 (98).

в Приложение № 2 приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок»:

- 1) расширить контингенты категорий граждан, подлежащих вакцинации против менингококковой инфекции, с преимущественным использованием современных вакцин с наиболее широкой валентностью серогрупп менингококка в межэпидемический период, в соответствии с СП 3.1.3542-18, в первую очередь дети до 5 лет; подростки в возрасте 13–17 лет; лица, подлежащие призыву на военную службу; лица, проживающие в общежитиях; воспитанники и персонал учреждений стационарного и социального обслуживания с круглосуточным пребыванием (дома ребенка, детские дома, интернаты); лица, принимающие участие в массовых международных спортивных и культурных мероприятиях; лица, контактные с больными генерализованной формой менингококковой инфекции в очаге заболевания вне зависимости от возраста; отъезжающие в эндемичные по менингококковой инфекции районы; медицинские работники структурных подразделений, оказывающие специализированную медицинскую помощь по профилю «инфекционные болезни»; лица с первичными и вторичными иммунодефицитными состояниями, в том числе ВИЧ-инфицированные; пациенты, перенесшие кохлеарную имплантацию; больные с ликвореей;
- 2) включить возрастные ревакцинации против коклюша: детям в 6–7 и 14 лет, взрослым с 18 лет каждые 10 лет с момента последней ревакцинации с использованием комбинированных вакцин, содержащих бесклеточный коклюшный компонент (с уменьшенным содержанием антигена), дифтерийный анатоксин (с уменьшенным содержанием антигена) и столбнячный анатоксин, начиная с приоритетных групп: детей из многодетных семей; первично привитых вакцинаци с бесклеточным коклюшным компонентом; детей и взрослых, проживающих в закрытых учреждениях; пациентов с хронической бронхолегочной патологией и бронхиальной астмой; пациентов с иммунодефицитными состояниями; сотрудников медицинских, образовательных, интернатных учреждений, учреждений социального обеспечения; членов семей, где есть новорожденные дети и непривитые младенцы до 1 года;
- 3) расширить контингенты категорий граждан, подлежащих вакцинации против пневмококковой инфекции: дети в возрасте от 2 до 17 лет включительно (ранее не привитые), взрослые, относящиеся к группам риска (лица, подлежащие призыву на военную службу, лица, занятые на производствах с вредными для дыхательной системы работами, медицинские работники, лица, страдающие хроническими заболеваниями легких, органов сердечно-сосудистой системы, эндокринной системы, печени, почек, с иммunosупрессивными состояниями, онкологическими заболеваниями);
- 4) расширить контингенты категорий граждан, подлежащих вакцинации против ветряной оспы: дети и взрослые из групп риска, ранее не болевшие, не привитые или не имеющие завершенного курса иммунизации (привитые однократно) против ветряной оспы, а именно пациенты с тяжелыми хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, метаболическими, эндокринными расстройствами, нервно-мышечными расстройствами, муковисцидозом; больные острым лейкозом; пациенты, получающие иммунодепрессанты, длительно получающие системные стероиды; пациенты, планируемые для проведения лучевой терапии; дети перед поступлением в детские дошкольные и школьные образовательные учреждения; пациенты и воспитанники учреждений стационарного социального обслуживания с круглосуточным пребыванием (дома ребенка, детские дома, интернаты); лица, подлежащие призыву на военную службу; женщины, планирующие беременность (не менее чем за 3 мес); медицинские работники; работники образовательных организаций и организаций стационарного социального обслуживания, прежде всего с круглосуточным пребыванием обслуживаемых лиц; дети, выезжающие на отдых в оздоровительные учреждения;
- 5) включить вакцинацию против вируса папилломы человека для когорты детей обоих полов в возрасте 11–12 лет с преимущественным использованием вакцин с максимальным покрытием штаммов возбудителя.

## Новый препарат в лечении синдрома Ленnoxка – Гасто

**У**правление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило пероральный раствор фенфлурамина (Fintepla) — лекарственное средство для лечения судорог, связанных с синдромом Ленnoxка – Гасто (СЛГ) — редкой формой детской эпилепсии. Препарат уже одобрен в США для лечения судорог, связанных с синдромом Драве, у пациентов в возрасте от 2 лет и старше.

Одобрение FDA было подтверждено данными глобального рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы с участием 263 пациентов с СЛГ о безопасности и эффективности

препарата. Исследование показало, что фенфлурамин в дозе 0,7 мг/кг/сут значительно снижал частоту дроп-атак по сравнению с плацебо ( $p = 0,0037$ ): почти у 25% детей, принимавших препарат, наблюдалось снижение частоты дроп-атак как минимум на 50% в течение 28 дней; 18% имели снижение от более 50% до менее 75%, а 6% имели снижение более чем на 75%. Частыми побочными реакциями у детей, получавших фенфлурамин, были диарея, снижение аппетита, утомляемость, сонливость и рвота. Препарат Fintepla доступен только в рамках программы ограниченного распространения лекарств в США.

<https://www.medscape.com/viewarticle/971158>

## Представлен список заболеваний для лечения препаратами off-label

**М**инистерство здравоохранения Российской Федерации подготовило проект перечня заболеваний, при которых врачи смогут назначать пациентам препараты off-label (вне инструкции).

30 декабря 2021 г. президент Российской Федерации Владимир Путин утвердил закон о возможности оплаты за счет средств системы ОМС препаратов off-label. В документе не перечисляются конкретные заболевания, при лечении которых разрешается применять препараты вне инструкции (перечень болезней как раз должен был сформировать Минздрав России).

Согласно представленному проекту постановления Правительства Российской Федерации, проходить лечение препаратами off-label смогут не только дети с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями (как предполагалось в первоначальной версии документа), но и взрослые — с болезнями нервной системы, органов дыхания и пищеварения, глаза и его придаточного аппарата, уха, системы кровообращения. Кроме того, в списке присутствуют психические расстройства, болезни костно-мышечной системы и соединительной

ткани, инфекционные и паразитарные заболевания, врожденные аномалии и пр.

Из финансово-экономического обоснования к представленному Минздравом России перечню следует, что включение off-label-препараторов в стандарты оказания медпомощи по тому или иному заболеванию потребует увеличения тарифа и, следовательно, приведет к увеличению расходов Федерального фонда ОМС. Например, увеличение числа лекарственных средств в стандартах медпомощи по онкологическим заболеваниям у детей за счет включения в них препаратов off-label, по предварительным подсчетам, увеличит стоимость лечения на 386,9 тыс. руб.

Минздрав в апреле также представил на общественное обсуждение список заболеваний, при которых достигшие совершеннолетия пациенты смогут наблюдать в детских медорганизациях до достижения 21 года. В него вошли онкологические и онкогематологические заболевания.

<https://vademec.ru/news/2022/04/08/predstavlen-spisok-zabolevaniy-dlya-lecheniya-preparatami-off-label/>

## Стартовал pilotный проект массового неонатального скрининга на СМА и первичные иммунодефициты

**П**ервыми регионами, присоединившимися к pilotному проекту «Массовый неонатальный скрининг на спинальную мышечную атрофию (СМА) и первичные иммунодефициты (ПИД)», стали Владимирская и Рязанская области. В Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова (МГНЦ) уже поступило в общей сложности более 4500 образцов для исследований.

В настоящий момент в большинстве регионов России массовый неонатальный скрининг проводится только на 5 заболеваний: фенилкетонурию, адрено-

генитальный синдром (дисфункция коры надпочечников), врожденный гипотиреоз, галактоземию и муко-висцидоз. Чтобы выявить эти тяжелые заболевания на досимптоматической стадии, у всех новорожденных берут кровь из пятки на 4-й или 7-й день после рождения.

С апреля 2022 г. всех новорожденных Владимирской и Рязанской областей дополнительно будут проверять на СМА и ПИД. Установить точный диагноз до проявления первых симптомов крайне важно для успешного лечения.

Без массового неонатального скрининга в большинстве случаев диагноз удаётся установить только после того, как заболевание проявилось, а это означает, что в организме уже произошли необратимые изменения.

В ходе скрининга на СМА и первичные иммунодефициты будет формироваться группа риска — дети, у которых исследование показало высокую вероятность наличия заболевания. Их направят в профильные учреждения для подтверждающей диагностики. В МГНЦ выявляют мутации в гене *SMN1* для установления спинальной мышечной атрофии, а также определяют количество копий гена *SMN2*, что крайне важно для назначения

терапии. Подтверждающая диагностика первичных иммунодефицитов будет проводиться в региональных центрах, а в сложных случаях семьи направят в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева. Проект массового неонатального скрининга на СМА и генетические вариации ПИД — тяжелый комбинированный иммунодефицит и Х-сцепленную агаммаглобулинемию — рассчитан на 200 000 новорожденных, он охватит 6 регионов России.

<https://med-gen.ru/press-tcentr/novosti/startoval-pilotnyi-proekt-massovogo-neonatal-nogo-skrinininga-na-sma-i-pervichnye-immunodeficitcity/>

## «Круг добра» расширил перечень заболеваний для оказания медицинской помощи

Решением экспертного фонда «Круг добра» в перечень заболеваний, по которому оказывается помощь больным детям, был включен нейротрофический кератит. Теперь дети с этим орфанным заболеванием получат возможность пройти лечение не зарегистрированным в России препаратом ценегермин (Оксервейт), сообщается на сайте фонда.

Фонд проведет предварительную работу с поставщиками по поводу возможности поставки ценегермина

и цены на него. После этого препарат может быть включен в перечень медикаментов, закупаемых фондом «Круг добра».

Кроме того, эксперты расширили критерии для обеспечения медицинскими изделиями детей с буллезным эпидермолизом, включив еще один тип этого заболевания.

<https://фондкругдобра.рф>

## ВОЗ сообщает о вспышке гепатита у детей в нескольких странах

С тех пор как 15 апреля 2022 г. были опубликованы новости ВОЗ о вспышках острых гепатитов неизвестной этиологии в Великобритании, продолжают поступать новые сообщения о случаях острого гепатита неизвестной этиологии среди детей от одного месяца до 16 лет. По состоянию на 21 апреля 2022 г. ВОЗ сообщила о выявлении не менее 169 случаев острого гепатита неизвестного происхождения в 12 странах мира: случаи зарегистрированы в Великобритании (114), Испании (13), Израиле (12), США (9), Дании (6), Ирландии (< 5), Нидерландах (4), Италии (4), Норвегии (2), Франции (2),

Румынии (1) и Бельгии (1). Один из пациентов скончался, еще 17 потребовалась трансплантация печени.

Пока точно неизвестно, что послужило причиной вспышки: вирусы гепатита типа А, В, С, Е и D не обнаружены ни в одном из этих случаев. При этом не менее чем в 74 случаях был выявлен адено-вирус, который обычно вызывает симптомы простуды. Еще у 20 детей был подтвержден коронавирус. В настоящее время продолжаются исследования причин вспышки острого гепатита среди детей.

<https://www.who.int/emergencies/diseases-outbreak-news/item/2022-DON376>



## Памяти Людмилы Михайловны Сухаревой

8 января 2022 г. в возрасте 86 лет оборвалась жизнь Людмилы Михайловны Сухаревой, внесший весомый вклад в развитие отечественной гигиены детей и подростков. Родившись в г. Горьком в семье служащих, окончив в 1959 г. с отличием санитарно-гигиенический факультет Горьковского медицинского института и начав трудовую деятельность в родном городе в должности старшего школьно-санитарного врача санитарно-эпидемиологической станции, в 1964 г. она поступила в аспирантуру Института гигиены детей и подростков Минздрава СССР, ставшего до конца жизни местом ее работы. В нем с 1967 по 1973 г. Л.М. Сухарева работала в должности младшего научного сотрудника, в 1973–1976 гг. — ученым секретарем, затем десять лет — заведующей отделом гигиены профессионального обучения, труда и профориентации подростков, с 1986 г. более 30 лет — заместителем директора по научной работе.

Заштитив в 1967 г. кандидатскую, а в 1988 г. докторскую диссертации, посвященные актуальным проблемам состояния здоровья подростков в процессе профессионального обучения и начала трудовой деятельности, Людмила Михайловна фактически возглавила направление гигиенической науки по оценке влияния различных производственных факторов на организм подростков с целью разработки мер профилактики в периоды их обучения в профессионально-технических училищах и адаптации к самостоятельному труду.

Л.М. Сухареву опубликовано более 400 научных трудов, среди них 26 монографий, а также учебники, руководства, методические рекомендации по различным аспектам охраны здоровья детей и подростков. Под ее руководством выполнено 3 докторские и 7 кандидатских диссертаций. Область научных интересов Людмилы Михайловны включала широкий спектр проблем охраны здоровья детей и подростков. Следуя заветам своего учителя, выдающегося ученого-гигиениста С.М. Громбаха, она уделяла большое внимание воздействию на детский организм факторов окружающей среды, образа жизни детей и их родителей, а также обоснованию научных основ комплексной оценки состояния здоровья детского

контингента при массовых профилактических осмотрах, изучению адаптационных возможностей детского организма и закономерностей физического и соматического развития детей и подростков.

Профессиональная деятельность Л.М. Сухаревой носила выраженный общественный характер. С 1992 г. она активно работала в бюро комиссии по санитарно-гигиеническому нормированию Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Большинство федеральных санитарных правил по разделу «гигиена детей и подростков» последних трех десятилетий подготовлено при ее непосредственном участии. Людмила Михайловна была заместителем председателя Научного совета по гигиене детей и подростков отделения медицинских наук РАН, членом Координационного совета РАН и РАО «Здоровье и образование детей, подростков и молодежи», Европейского общества школьной и университетской медицины и здоровья EUSUHM, а также членом редколлегий журналов «Вопросы современной педиатрии», «Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья», «Российский педиатрический журнал».

Заслуги в профессиональной и общественной деятельности Л.М. Сухаревой отмечены орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени, медалями «За трудовое отличие», «Ветеран труда», «В память 850-летия Москвы» и «За выдающиеся заслуги в охране здоровья детей», знаками «Отличник здравоохранения» и «Отличник профобразования», почетными грамотами Государственной Думы и Совета Федерации Российской Федерации, Минздрава России, Роспотребнадзора и ряда общественных организаций.

Память о Людмиле Михайловне Сухаревой российские педиатры будут хранить долгие годы, имя ее войдет в историю российской педиатрии и отечественной гигиены детей и подростков конца XX – начала XXI столетий.



# Памяти Анатолия Ивановича Волкова

4 декабря 2021 г. на 81-м году жизни скончался бывший директор Нижегородского НИИ детской гастроэнтерологии профессор Анатолий Иванович Волков. Ушел из жизни замечательный врач-педиатр, ученый, организатор здравоохранения.

Анатолий Иванович родился 2 июня 1941 г. в Ленинграде в семье военного. В годы войны семья жила в эвакуации в Ивановской области. По окончании Горьковского медицинского института им. Кирова (1964) А.И. Волков в течение трех лет работал педиатром, заместителем главного врача в районной больнице г. Чердыни Пермской области. В 1967 г. Анатолий Иванович по конкурсу был принят на должность младшего научного сотрудника в Горьковский педиатрический институт МЗ РСФСР (впоследствии НИИ детской гастроэнтерологии). После защиты кандидатской диссертации «Клинико-морфологические особенности хронических гастритов у детей старшего возраста» (1974) прошел путь от научного сотрудника до директора института. В 1987 г. А.И. Волков защитил докторскую диссертацию «Клинико-морфологические варианты, прогнозирование течения и лечение хронических гастродуоденитов у детей». В этом же году Анатолий Иванович был назначен директором Горьковского НИИ педиатрии. В 1996 г. ему присвоено ученое звание профессора.

А.И. Волков является автором 5 монографий и справочников, 32 методических рекомендаций и пособий, 140 печатных работ, 2 патентов на изобретение. Под его редакцией издано 12 научно-практических сборников. Им подготовлено 18 кандидатов медицинских наук.

Анатолий Иванович Волков внес значительный вклад в развитие детской гастроэнтерологии: он был пионером эндоскопического метода исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей. По его инициативе в институте был создан отдел функциональной диагностики, который стал методическим центром по подготовке врачей-эндоскопистов. Анатолий Иванович впервые в стране разработал методы лечения эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с использованием эндоскопической техники. За освоение и внедрение в практическую медицину этого метода в 1987 г. А.И. Волков стал лауреатом Государственной премии СССР.

А.И. Волков являлся председателем Ученого совета Нижегородского НИИ детской гастроэнтерологии, заместителем председателя специализированного совета по педиатрии при Нижегородской медицинской академии, членом редакционных советов четырех центральных журналов. Анатолий Иванович был главным педиатром Минздрава России по Приволжскому федеральному округу.

За заслуги в профессиональной деятельности А.И. Волков стал лауреатом премии г. Нижнего Новгорода (1999), награжден орденом Почета (2002).

Память об Анатолии Ивановиче навсегда сохранится в наших сердцах.

Коллектив института педиатрии ПИМУ  
(Нижний Новгород)



Союз  
педиатров  
России

# Сохраним здоровье детей – сохраним Россию!

## Мероприятия под эгидой Союза педиатров России в 2022 г.\*

<https://www.pediatr-russia.ru/information/events/>

Название мероприятия	Дата проведения	Организаторы	Место и формат проведения	Контакты организаторов
Цикл научно-образовательных онлайн-вебинаров для детских врачей и педиатрических медицинских сестер «Образовательные дни в педиатрии»	январь – декабрь	Союз педиатров России	Москва, онлайн	orgkomitet@pediatr-russia.ru
XIX Съезд педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»	5–7 марта	Союз педиатров России	Москва, гибридный	congress2022@pediatr-russia.ru
Конференция «Педиатр — педиатру: амбулаторная педиатрия от “А до Я”»	17 марта	Свердловское областное региональное отделение Союза педиатров России	Екатеринбург, онлайн	Вахлова Ирина Вениаминова vachlova-61@mail.ru
Конференция «Физическое развитие детей: современные подходы к оценке»	14 апреля	Удмуртское республиканское региональное отделение Союза педиатров России	Ижевск, гибридный	Вихарева Елена Геннадьевна avihareva@yandex.ru
Междисциплинарная конференция «Педиатрия на рубеже новых вызовов времени»	15–16 апреля	Свердловское областное региональное отделение Союза педиатров России	Екатеринбург, онлайн	Вахлова Ирина Вениаминова vachlova-61@mail.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	21 апреля	ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Министерство здравоохранения Российской Федерации, Региональная общественная организация по развитию педиатрии «Республиканская общество педиатров Башкортостана», Союз педиатров России	Уфа, онлайн	Яковлева Людмила Викторовна fock20051@mail.ru
Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы вакцинопрофилактики у детей»	21–22 апреля	Иркутское областное региональное отделение Союза педиатров России	Иркутск, гибридный	Рычкова Любовь Владимировна rychkova.nc@gmail.com
Республиканская научно-практическая конференция «Современные аспекты диагностики и оказания реанимационной помощи недоношенным новорожденным при заболеваниях перинatalного периода»	25 апреля	Мордовское региональное отделение Союза педиатров России	Саранск, гибридный	Балыкова Лариса Александровна larisabalykova@yandex.ru
Областная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии»	27 апреля	Тюменское областное региональное отделение Союза педиатров России	Тюмень, гибридный	Ушакова Светлана Анатольевна ushakova_tgma@mail.ru
Всероссийская научно-практическая конференция врачей-педиатров «Новые клинические рекомендации в практике участкового педиатра»	28 апреля	Мордовское региональное отделение Союза педиатров России	Саранск, гибридный	Балыкова Лариса Александровна larisabalykova@yandex.ru

Междисциплинарная конференция «Акушер и педиатр — ключевые точки взаимодействия»	15 мая	Свердловское областное региональное отделение Союза педиатров России	Екатеринбург, онлайн	Вахлова Ирина Вениаминова vachlova-61@mail.ru
Научно-практическая школа «Актуальные вопросы педиатрии в реальной клинической практике» совместно с IV Всероссийской мультимедийной конференцией «Редкий случай»	23–24 мая	Чеченское республиканское региональное отделение Союза педиатров России	Грозный, гибридный	conference2022@pediatr-russia.ru
Научно-практическая конференция с международным участием «Приоритетные направления в сохранении и укреплении здоровья детей»	31 мая	Министерство здравоохранения Кемеровской области, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Региональное отделение Союза педиатров по Кемеровской области	Кемерово, гибридный	Вавилова Вера Петровна vavilovavp@mail.ru
Междисциплинарная конференция «Педиатрия на рубеже новых вызовов времени»	июнь	Свердловское областное региональное отделение Союза педиатров России	Екатеринбург, онлайн	Вахлова Ирина Вениаминова vachlova-61@mail.ru
VIII Всероссийская мультимедийная конференция «Время жить»	26 августа	Союз педиатров России	Москва, гибридный	orgkomitet@pediatr-russia.ru
Конференция «Дни педиатрии на Смоленской земле» совместно с III научно-практической конференцией «Медико-социальные аспекты охраны материнства и детства»	16–17 сентября	Смоленское региональное отделение Союза педиатров России	Смоленск, гибридный	Козлова Людмила Вячеславовна milkozlova@yandex.ru
Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии»	23–24 сентября	Союз педиатров России	Ростов-на-Дону, гибридный	conference2022@pediatr-russia.ru
Междисциплинарная конференция «Педиатрия на рубеже новых вызовов времени»	октябрь	Свердловское областное региональное отделение Союза педиатров России	Екатеринбург, онлайн	Вахлова Ирина Вениаминова vachlova-61@mail.ru
Образовательная и научно-практическая конференция «Некоторые вопросы практической педиатрии»	19 октября	ГБУЗ «Областная детская больница», г. Южно-Сахалинск, Министерство здравоохранения Сахалинской области, Союз педиатров России	Южно-Сахалинск, онлайн	Фатеева Лариса Юрьевна l.fateeva@sakhalin.gov.ru
Всероссийская научно-практическая конференция «Инфекционные заболевания у детей»	20 октября	Иркутское областное региональное отделение Союза педиатров России	Иркутск, гибридный	Рычкова Любовь Владимировна rychkova.nc@gmail.com
Областная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии»	ноябрь	Тюменское областное региональное отделение Союза педиатров России	Тюмень, гибридный	Ушакова Светлана Анатольевна ushakova_tgma@mail.ru
Всероссийская научно-практическая конференция врачей-педиатров «Рациональное питание в формировании и поддержании здоровья детей»	24 ноября	Мордовское региональное отделение Союза педиатров России	Саранск, гибридный	Балыкова Лариса Александровна larisabalykova@yandex.ru
V Всероссийская мультимедийная конференция «Редкий случай»	6 декабря	Союз педиатров России	Москва, гибридный	orgkomitet@pediatr-russia.ru
Междисциплинарная конференция «Педиатрия на рубеже новых вызовов времени»	декабрь	Свердловское областное региональное отделение Союза педиатров России	Екатеринбург, онлайн	Вахлова Ирина Вениаминова vachlova-61@mail.ru

\* версия на 22 февраля 2022 года

# Информация о сайте [www.spr-journal.ru](http://www.spr-journal.ru)



- Большой выбор медицинской литературы
- Низкие цены
- Удобная форма регистрации
- Разные варианты доставки
- Оперативная обратная связь
- Актуальные новости от Союза педиатров России

## Электронная библиотека журналов издательства Союза педиатров России «ПедиатрЪ»

Приглашаем вас посетить новые сайты журналов издательства и оценить их преимущества.

- Электронные версии журналов в открытом доступе, за исключением последнего года выпуска журнала «Вестник Российской академии медицинских наук»
- Возможность разместить статью на сайте с помощью электронной редакции
- Подписка на журналы последнего года выпуска (на статью, номер, год) — по ценам редакции

### Преимущества для авторов журналов:

- полное соответствие сайтов журналов Издательства требованиям зарубежных реферативных баз данных (Scopus, Web of Science, PubMed и др.);
- присутствие журналов в различных базах данных, таких как РИНЦ, OCLC, WorldCat, Open Archives, iNeicon, Research Bible, Academic Keys, Ciberleninka, VINITI RAN Referativnyi Zhurnal, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar и др.;
- размещение по желанию автора дополнительных материалов к статье (видео, презентации);
- все журналы входят в Перечень ВАК

Four screenshots of journal websites from the publisher's portfolio:

- Vestnik Российской академии медицинских наук** ([www.vestnramn.spr-journal.ru](http://www.vestnramn.spr-journal.ru)): A blue-themed site with a search bar and navigation menu.
- Rossijskij pediatriskij zhurnal** ([www.rospedj.ru](http://www.rospedj.ru)): A purple-themed site with a search bar and navigation menu.
- Voprosy sovremennoj pediatrii** ([www.vsp.spr-journal.ru](http://www.vsp.spr-journal.ru)): A dark-themed site with a search bar and navigation menu.
- Pediatrskaja farmakologija** ([www.pedpharma.ru](http://www.pedpharma.ru)): A pink-themed site with a search bar and navigation menu.

Each site includes a sidebar with author submission options, editorial board information, and other journal details.

+7 (499) 132-02-07  
+7 (916) 650-01-27

sales@spr-journal.ru

www.spr-journal.ru