



Союз
педиатров
России

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

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

Педиатрическая фармакология

Pediatric Pharmacology

2022 / том 19 / № 4

Online-версия журнала
www.pedpharma.ru



2022

Педиатрическая фармакология



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

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

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

Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@spr-journal.ru

Тел.: +7 (916) 129-35-36

Сенюхина А.Б., 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

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

Редакционный совет

Астафьева Н.Г. (Саратов), д.м.н., проф.

Ахмедова Д.И. (Ташкент, Узбекистан), д.м.н., проф.

Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

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

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

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

Булатова Е.М. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Ван Ден Анкер Д. (Базель, Швейцария), проф.

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

Вишнева Е.А. (Москва), д.м.н.

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

Вурал М. (Стамбул, Турция), проф.

Горелко Т.Г. (Кишинев, Молдова), к.м.н., доцент

Карраско-Санз А. (Мадрид, Испания), проф.

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

Китарова Г.С. (Бишкек, Кыргызстан), д.м.н., проф.

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

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

Колбин А.С. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

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

Круглова Л.С. (Москва), д.м.н., проф.

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Местрович Ю. (Сплит, Хорватия), проф.

Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н., доцент

Набиев З.Н. (Душанбе, Таджикистан), д.м.н., проф.

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

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

Огородова Л.М. (Томск), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

Пашков А.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Поп Т. (Клуж-Напока, Румыния), проф.

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

Решетько О.В. (Саратов), д.м.н., проф.

Румянцев А.Г. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН

Симаходский А.С. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Сомех Э. (Холон, Израиль), проф.

Стасий Е.Д. (Кишинев, Молдова), д.м.н., проф.

Сурков А.Н. (Москва), д.м.н.

Таварткиладзе Г.А. (Москва), д.м.н., проф.

Турти Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

Туфатулин Г.Ш. (Санкт-Петербург), д.м.н.

Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

Усонис В. (Вильнюс, Литва), д.м.н., проф.

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

Хой Х. (Дублин, Ирландия), проф.

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

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

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»

117335, г. Москва,

ул. Вавилова, д. 81, корп. 1,

этаж 2, помещ. № XLIX, офис 2–8

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 не 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.

Знаком информационной продукции не маркируется.

Дата выхода в свет 30.08.2022

Тираж 3000 экземпляров.

Подписной индекс в каталоге ООО «Урал-Пресс Округ» — 88005. Свободная цена.



ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 19 / № 4 / 2022

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

- 312 Л.С. Намазова-Баранова

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 313 И.В. Фисюн, Т.А. Кузнецова, Я.А. Ткачева, Е.В. Якубова
РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ ПРЕПАРАТАМИ ЖЕЛЕЗА (III) ГИДРОКСИД-ПОЛИМАЛЬТОЗНОГО КОМПЛЕКСА И ЖЕЛЕЗА СУЛЬФАТА
- 326 О.Б. Гордеева, Н.Д. Вашакмадзе, М.С. Карасева, М.А. Бабайкина, Н.В. Журкова, М.А. Солошенко, Е.В. Кретова
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ ПРОТИВОСВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ПОЛИМОРФИЗМАМИ В ГЕНАХ КОАГУЛЯЦИИ. ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 336 А.И. Хавкин, В.П. Новикова, А.Ю. Трапезникова
КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И ИНВЕРСИЯ СНА

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 342 Г.В. Байдакова, А.А. Баранов, И.В. Вахлова, Н.Д. Вашакмадзе, Е.Ю. Воскобоева, Е.Ю. Захарова, Л.М. Кузенкова, С.И. Куцев, В.И. Ларионова, Т.В. Лобжанидзе, Л.К. Михайлова, С.В. Михайлова, С.В. Моисеев, Л.С. Намазова-Баранова, С.С. Никитин, Н.Л. Печатникова, О.А. Полякова, А.Н. Семячкина, О.В. Удалова
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ДЕТЕЙ С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ I ТИПА

НОВОСТИ

- 354 **ЕВРОПЕЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КАРДИОЛОГОВ ОБНОВИЛО РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**
- 354 **FDA ОДОБРИЛО БЕЛИМУМАБ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ВОЛЧАНОЧНЫМ НЕФРИТОМ**
- 354 **ТОПИЧЕСКИЙ РОФЛУМИЛАСТ ОДОБРЕН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА**
- 355 **ОПЗЕЛУРА: НОВОЕ ЛЕКАРСТВО ОТ ВИТИЛИГО**

ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

- 356 **ПОЗИЦИЯ ЭКСПЕРТОВ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ В ОТНОШЕНИИ УХУДШЕНИЯ ГЛОБАЛЬНОЙ СИТУАЦИИ С ВИРУСОМ ПОЛИОМИЕЛИТА. СЕНТЯБРЬ 2022**

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

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

Pettoello-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

Arkhotik A.B.

Publishing editor

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

Advertising department

Ivanichkina N.Yu., rek@spr-journal.ru

Phone: +7 (916) 129-35-36

Senyukhina A.B., 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

**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**

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

Gorelko 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, academician
of RAS

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

Kruglova L.S. (Moscow), PhD, 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

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

Poliakov 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

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,
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

Publishing group

«Paediatrician» Publishers LLG

Office 2–8, Unit № XLIX,

81-1 Vavilova Street, 2nd floor,

117335, Moscow, Russian Federation

www.spr-journal.ru

Phone: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42



Mass media registration certificate dated
December 15 2005.

Series ПИ № ФС77-22767 Federal service for sur-
veillance 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.

Signed for printing 30.08.2022

Circulation 3000 copies.

Subscription indices are in catalogue
Ural-Press Okrug — 88005. Free price.



PEDIATRIC PHARMACOLOGY. 2022;19(4)

CONTENT

	EDITOR'S NOTE
312	Leyla S. Namazova-Baranova
	ORIGINAL ARTICLES
313	Ivan V. Fisyun, Tatyana A. Kuznetsova, Yana A. Tkacheva, Elena V. Yakubova RESULTS OF RANDOMIZED COMPARATIVE EFFICACY STUDY OF IRON DEFICIENCY ANEMIA MANAGEMENT IN CHILDREN WITH IRON III HYDROXIDE POLYMALTOSE COMPLEX AND IRON SULFATE
326	Olga B. Gordeeva, Nato D. Vashakmadze, Maria S. Karaseva, Marina A. Babaykina, Natalia V. Zhurkova, Margarita A. Soloshenko, Elena V. Kretova MODERN ASPECTS OF ANTICOAGULATION SYSTEM DISORDERS DIAGNOSIS IN CHILDREN WITH DIFFERENT POLYMORPHISMS IN COAGULATION GENES. INITIAL RESULTS
	REVIEW
336	Anatoly I. Khavkin, Valeriya P. Novikova, Anna Yu. Trapeznikova INTESTINAL MICROBIOTA AND SLEEP INVERSION
	CLINICAL RECOMMENDATIONS
342	Galina V. Baidakova, Alexander A. Baranov, Irina V. Vakhlova, Nato D. Vashakmadze, Elena Yu. Voskoboeva, Ekaterina Yu. Zakharova, Ludmila M. Kuzenkova, Sergey I. Kutsev, Valentina I. Larionova, Tina V. Lobzhanidze, Ludmila K. Mikhailova, Svetlana V. Mikhailova, Sergey V. Moiseev, Leyla S. Namazova-Baranova, Sergey S. Nikitin, Natalya L. Pechatnikova, Olga A. Polyakova, Alla N. Semyachkina, Olga V. Udalova MODERN APPROACHES TO THE MANAGEMENT OF CHILDREN WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I
	NEWS
354	EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY UPDATES GUIDELINES ON ARTERIAL HYPERTENSION MANAGEMENT IN CHILDREN AND ADOLESCENTS
354	FDA APPROVES BELIMUMAB FOR TREATMENT OF CHILDREN WITH LUPUS NEPHRITIS
354	TOPICAL ROFLUMILAST APPROVED FOR PSORIASIS TREATMENT
355	OPZELURA: NEW MEDICINE FOR VITILIGO
	INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA
356	THE POSITION OF EXPERTS OF THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA REGARDING THE DETERIORATION OF THE GLOBAL SITUATION WITH POLIOVIRUS. SEPTEMBER 2022



Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

Желто-красный сентябрь напомнил нам не только о бренности бытия и вечности истинных ценностей, о том, что жизнь циклична (ведь за осенью всегда приходит зима, а за ней — вновь весна и лето!) и непредсказуема, но и что наше главное призвание — совершать ежедневный подвиг, защищая маленьких и побольше пациентов от болезней, травм, неблагоприятного окружения, непутевых родителей, жестоких сверстников, а иногда и от всего, вместе взятого.

И это данность, которую невозможно изменить. Потому что такова наша лучшая в мире профессия, верность которой мы храним на протяжении всей своей жизни!

Следуя своим обещаниям своевременно и в полном объеме снабжать вас самой последней проверенной информацией по вопросам сохранения и укрепления здоровья детей, мы подготовили в этом номере материалы, которые, несомненно, будут интересны вам:

- про опыт лечения железодефицитной анемии, частота которой среди девочек старшего подросткового возраста доходит в некоторых регионах нашей страны до 45%;
- про сложную тему потенциального риска развития тромбозов у детей с отдельными болезнями;
- про зависимость сна ребенка от его кишечной микробиоты.

Несомненный интерес, уверены, вызовут клинические рекомендации по ведению детей с мукополисахаридозами и дайджест последних новостей педиатрии. А еще обратите внимание на новый позиционный документ Союза педиатров России по поводу нарастающей угрозы распространения полиомиелита в мире. Ну что? Интересно? Читайте и получайте знания и удовольствие.

**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**

312

Dear colleagues and friends!

This yellow and red September reminded us not only about frailty of life and the eternity of true values, that life is cyclical (after every winter always comes autumn, and spring, and summer later on!) and uncertain, but also that our main mission is to perform feat every day, to protect little and older patients from illness, trauma, disadvantaged backgrounds, troubled parents, cruel peers, and sometimes from everything all together.

And this axiom cannot be changed. Because this is our best profession in the world, and our loyalty to it will be kept throughout our lives!

As we promised, we would like to share with you some most up-to-dated solid information on the preservation and promotion of children's health in timely and fully manner. We have prepared in this issue materials that will undoubtedly be of interest to you:

- about the experience of iron deficiency anemia management, that frequency among teenage girls reaches 45% in some regions of our country;
- about the complex issue of thrombosis potential risk in children with certain diseases;
- about correlation between child's sleep and their intestinal microbiota.

We are sure that clinical guidelines on the management of children with mucopolysaccharidoses and latest pediatrics news digest would be topical for you. Moreover, we would like to draw your attention to the new positional document of the Union of Pediatricians of Russia on the growing threat of poliomyelitis spread in the world. Well. Are you interested? Read and get knowledge and pleasure.

**Yours 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 Pediatrics and Child Health Research Institute 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**

И.В. Фисюн¹, Т.А. Кузнецова¹, Я.А. Ткачева², Е.В. Якубова²¹ Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева, Медицинский институт, Орел, Российская Федерация² Детская поликлиника № 1, Орел, Российская Федерация

Результаты рандомизированного исследования сравнительной эффективности лечения железодефицитной анемии у детей препаратами железа (III) гидроксид-полимальтозного комплекса и железа сульфата

Автор, ответственный за переписку:

Фисюн Иван Владимирович, врач-гематолог, заведующий отделением детской онкологии и гематологии БУЗ Орловской обл.

«Научно-клинический многопрофильный центр медицинской помощи матерям и детям им. З.И. Круглой», аспирант кафедры хирургических дисциплин детского возраста и инновационных технологий в педиатрии Медицинского института ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева»

Адрес: 302028, Орел, ул. Октябрьская, д. 4, тел.: +7 (910) 260-15-13, e-mail: fisyn@mail.ru

Актуальность. Рекомендации оптимального выбора между препаратами железа сульфата (ЖС) и железа (III) гидроксид-полимальтозного комплекса (ГПК) для лечения железодефицитной анемии (ЖДА) у детей противоречивы. **Цель исследования** — сравнение эффективности и безопасности препаратов железа (III) ГПК и ЖС при лечении ЖДА у детей. **Материалы и методы.** В 2019–2020 гг. на участках поликлиники выполнялась рандомизация детей (1 мес — 18 лет) с ЖДА на 2 терапевтические группы: для лечения ЖС в дозе 3 мг/кг/сут и железа (III) ГПК в дозе 5 мг/кг/сут. Гемограмма оценивалась каждые 14 дней. Сравнение эффективности проводилось по скорости прироста гемоглобина (Hb); значению эритроцитарных индексов и сывороточного ферритина (СФ) в момент нормализации Hb. Сравнение безопасности — по частоте нежелательных явлений. **Результаты.** Включены в исследование и рандомизированы на 2 сопоставимые группы 65 детей с ЖДА, медиана возраста — 2,3 года (1-й; 3-й квартили = 1,1; 4,3). Скорость прироста Hb в группах не отличалась (0,34 (0,23; 0,48) г/л/сут против 0,24 (0,21; 0,30) г/л/сут, $p = 0,891$). ЖС оказался эффективнее железа (III) ГПК по значению среднего объема эритроцита участников в момент нормализации Hb (83,5 (80,0; 86,7) фл против 80,7 (79,0; 82,0) фл, $p = 0,006$) и среднего содержания Hb в эритроците (28,9 (стандартное отклонение/SD = 2,0) пг против 27,4 (SD = 1,8) пг, $p = 0,004$); сроки нормализации СФ не различались. Нежелательные явления при приеме железа (III) ГПК встретились в 5,5 раз чаще по сравнению с ЖС, $p = 0,0001$. **Заключение.** Эффективность ЖС и железа (III) ГПК в стандартных дозах сопоставима; преимущество по переносимости и восстановлению эритроцитарных индексов обосновывает целесообразность применения препаратов ЖС в первой линии терапии ЖДА у детей.

Ключевые слова: дети, железодефицитная анемия, железа сульфат, железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс, эффективность, безопасность, нежелательные явления, скорость прироста уровня гемоглобина

Для цитирования: Фисюн И.В., Кузнецова Т.А., Ткачева Я.А., Якубова Е.В. Результаты рандомизированного исследования сравнительной эффективности лечения железодефицитной анемии у детей препаратами железа (III) гидроксид-полимальтозного комплекса и железа сульфата. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(4):313–325. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i4.2441>

ВВЕДЕНИЕ

Железодефицитная анемия (ЖДА) является одним из наиболее важных коморбидных состояний, утяжеляющих течение других заболеваний и повышающих риск неблагоприятных исходов. Дети раннего и женщины репродуктивного возраста наиболее подвержены ЖДА. Помимо коррекции диеты и устранения других факторов риска, ключевым моментом, определяющим прогноз, являются своевременная диагностика и назначение терапии пероральными препаратами железа в адекватной дозе [1].

Зарубежными специалистами как у взрослых, так и у детей в качестве первой линии пероральной терапии ЖДА наиболее часто используется железа сульфат, относящийся к препаратам двухвалентного железа (Fe^{2+}) [2, 3]. Однако при лечении взрослых пациентов и беременных женщин с ЖДА препаратами Fe^{2+} (солевыми препаратами) некоторые исследователи отмечают высокую частоту нежелательных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и относительно лучшую переносимость препаратов железа (III) гидроксид-полимальтозного комплекса (ГПК) [4, 5]. Сведения о сравни-

тельной эффективности и переносимости препаратов Fe^{2+} и трехвалентного железа (Fe^{3+}) для пероральной терапии ЖДА у детей противоречивы, число рандомизированных исследований, посвященных данному вопросу, ограничено, а проведение метаанализа данных исследований затруднено в связи с различиями дизайна [1, 6].

Федеральными клиническими рекомендациями (ФКР) по диагностике и лечению ЖДА (2020) в педиатрической практике предписывается отдавать предпочтение препаратам Fe^{3+} , в частности железа (III) ГПК [7]. Данные рекомендации составлены на основании отечественных исследований, проведенных более 10 лет назад, где сравнивались два плана лечения препаратами железа (III) ГПК без ссылок на рандомизированное сравнение с препаратами Fe^{2+} [8, 9]. За последние 10 лет в отечественной литературе опубликовано единственное рандомизированное исследование Е.Б. Мачневой и соавт. (2016), посвященное данной тематике [10]. Отсутствие в Российской Федерации достаточного количества контролируемых рандомизированных исследований, посвященных проблеме предпочтительного выбора между препаратами Fe^{2+} и Fe^{3+} при лечении ЖДА у детей, обусловило актуальность данного исследования.

Цель исследования

Изучение сравнительной эффективности и безопасности препаратов железа (III) ГПК и железа сульфата при лечении железодефицитной анемии у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Рандомизированное контролируемое клиническое исследование.

Условия выполнения работы

Исследование проводилось с 01.10.2019 по 30.09.2021 на четырех педиатрических участках лечебно-профиллак-

тического учреждения I уровня г. Орла — детской городской поликлиники № 1; общая численность детского населения, наблюдаемого на данных участках, в 2019 г. составила 3573 ребенка, в 2020 г. — 3594. Среди детей в возрасте от 1 мес до 17 лет 11 мес 30 дней (1 мес — 18 лет) сплошным методом отбирались пациенты со снижением уровня гемоглобина (Hb), соответствующим критериям диагностики анемии ВОЗ (2008): снижение уровня Hb < 110 г/л в возрасте 6 мес — 4 лет 11 мес; < 115 г/л в возрасте 5 лет — 11 лет 11 мес и < 120 г/л в возрасте старше 12 лет [11].

Причиной для выполнения гемограммы могли быть активные жалобы по поводу любого заболевания или обследование в рамках диспансеризации. В случае выявления анемии обязательные лабораторные методы диагностики включали общий анализ крови, выполняемый на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000 (Sysmex Corporation, Япония) с ручным контролем лейкоцитарной формулы и ретикулоцитов. Для дифференциальной диагностики ЖДА с другими формами анемии на автоматическом биохимическом анализаторе Sapphire 400 Premium (TOKYO BOEKI MEDISYS Inc. Токуо, Япония) исследовались сывороточные концентрации СФ, сывороточного железа, билирубина и его фракций, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), С-реактивного белка (СРБ), мочевины, креатинина. При подтверждении ЖДА, наряду с поиском основных факторов риска развития сидеропении, дополнительно назначались общий анализ мочи, исследование кала на скрытую кровь и гельминтозы. В случае наличия показаний дополнительно выполнялись ультразвуковая и рентгенодиагностика.

Показанием для консультации специалиста-гематолога и/или госпитализации в специализированное отделение стационара являлись трудности дифференциальной диагностики на амбулаторном этапе, тяжелая степень анемии, подозрение на наследственную фор-

Ivan V. Fisyun¹, Tatyana A. Kuznetsova¹, Yana A. Tkacheva², Elena V. Yakubova²

¹ Orel State University named after I.S. Turgenev, Medical Institute, Orel, Russian Federation

² Children's City Outpatient's Clinic № 1, Orel, Russian Federation

Results of Randomized Comparative Efficacy Study of Iron Deficiency Anemia Management in Children with Iron III Hydroxide Polymaltose Complex and Iron Sulfate

Background. The guidelines on selection between iron preparations, iron sulfate (IS) and iron III hydroxide polymaltose complex (HPC), for iron deficiency anemia (IDA) management in pediatrics are contradictory. **Objective.** The aim of the study is to compare efficacy and safety of iron (III) HPC and IS for IDA treatment in children. **Materials and methods.** Randomization of children (aged from 1 month to 18 years) with IDA into 2 therapeutic groups was implemented in 2019–2020. on pediatric districts of children's city outpatient's clinic: IS dosage of 3 mg/kg/day and iron (III) HPC dosage of 5 mg/kg/day. Hemogram monitoring was performed every 14 days. The efficacy was compared according to the rate of Hb level increase, erythrocytes indices, and serum ferritin (SF) level at the recorded moment of Hb normalization. For the safety — the rate of adverse effects. **Results.** 65 children with IDA were included in the study and randomized into 2 groups, the median age was 2.3 years (1st; 3rd quartile = 1.1; 4.3). Hb level increase was comparable in both groups (0.34 (0.23; 0.48) g/L/day and 0.24 (0.21; 0.30) g/L/day, $p = 0.891$). IS is more effective than iron (III) HPC in terms of average red blood cell volume by the time of Hb normalization (83.5 (80.0; 86.7) fl against 80.7 (79.0; 82.0) fl, $p = 0.006$), and mean cellular hemoglobin content (28.9 (SD = 2.0) pg against 27.4 (SD = 1.8) pg, $p = 0.004$). The timing of SF levels normalization did not differ. Adverse effects to iron III HPC treatment occurred 5.5 times more frequently than to IS ($p = 0.0001$). **Conclusion.** The efficacy of IS and iron III HPC at standard doses is comparable. The advantage in tolerability and recovery of erythrocytic indices justifies the feasibility of using IS preparations in the first line of treatment for children with IDA.

Keywords: children, iron deficiency anemia, iron sulfate, iron III hydroxide polymaltose complex, efficacy, safety, adverse effect, hemoglobin increase rate

For citation: Fisyun Ivan V., Kuznetsova Tatyana A., Tkacheva Yana A., Yakubova Elena V. Results of Randomized Comparative Efficacy Study of Iron Deficiency Anemia Management in Children with Iron III Hydroxide Polymaltose Complex and Iron Sulfate. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(4):313–325. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i4.2441>

му анемии, неблагоприятный коморбидный фон и/или неблагополучный социальный статус. Результаты проведенного специализированного обследования регистрировались в амбулаторной карте (форма 112/у).

В соответствии с общепринятой классификацией по уровню Hb случаи анемии с уровнем Hb 109–90 г/л относились к I степени тяжести (легкой); Hb 89–70 г/л — II степени тяжести (средней), Hb < 70 г/л — III степени тяжести (тяжелой) [11]. Критерием установления диагноза ЖДА являлось снижение уровня Hb в сочетании со снижением уровня СФ ниже возрастной нормы в соответствии с протоколами ВОЗ (2020): в возрасте до 5 лет — < 12 нг/мл, старше 5 лет — < 15 нг/мл [12].

Если пациент на момент первичного обращения имел какие-либо воспалительные явления, через 1 нед после реконвалесценции выполнялись повторный общий анализ крови и исследование уровня СФ для подтверждения или исключения ЖДА. Пациентам / законным представителям пациентов с подтвержденной ЖДА предлагалось принять участие в рандомизированном контролируемом исследовании сравнительной эффективности и переносимости терапии ЖДА препаратами железа (III) ГПК или железа сульфата.

Участники исследования

Включение пациентов в исследование проводилось проспективно после подписания информированного согласия на участие законным представителем или самим пациентом в возрасте старше 15 лет.

Критерии включения:

- верифицированный случай ЖДА у ребенка в возрасте 1 мес — 18 лет;
- постоянное проживание на территории, относящейся к участку поликлиники;
- информированное согласие на использование результатов обследования и лечения, подписанное законным представителем ребенка или самим пациентом в возрасте старше 15 лет.

Критерии исключения:

- сомнения в достоверности диагноза ЖДА (в том числе подозрение на анемию воспаления, анемию недоношенных или редкую наследственную форму анемии);
- наличие противопоказаний к назначению препаратов железа внутрь, в том числе при синдроме мальабсорбции;
- аллергические реакции на препараты железа в анамнезе;
- наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта, которые могут имитировать побочные эффекты ферротерапии;
- наличие заболеваний, способных приводить к хроническому воспалению;
- недоношенность до 30 нед гестации;
- применение антацидных препаратов, сорбентов или иных препаратов, снижающих биодоступность препаратов железа при применении внутрь;
- невозможность наблюдения в контрольных точках.

Пациенту и/или законному представителю разъяснялись общий план проведения исследования, а также необходимость строгого соблюдения рекомендаций по терапии препаратами железа, в том числе режима приема препаратов и необходимости исключения из употребления лекарственных препаратов и продуктов, затрудняющих усвоение железа, например цельного молока, листового чая, бездрожжевого хлеба.

Описание медицинского вмешательства

После верификации диагноза ЖДА и получения информированного согласия все пациенты распределялись случайным способом на 2 группы в соотношении 1 : 1. Рандомизация проводилась основным исследователем, не участвующим непосредственно в лечении пациентов, с помощью мобильного приложения — рандомайзера «Генератор случайных чисел» (UXApps Ltd.), устанавливаемого на мобильный телефон и позволяющего генерировать число или последовательность случайных чисел из заданного диапазона [13]. При генерации четного числа участник распределялся в группу пациентов, получающих терапию препаратами Fe^{2+} , при генерации нечетного — в группу пациентов, получающих терапию препаратами Fe^{3+} .

Соответственно группа пациентов, получавших препараты Fe^{2+} , далее обозначалась как **группа II**; группа пациентов, получавших препараты Fe^{3+} , обозначалась как **группа III**.

В группе II в качестве базового действующего вещества выбран железа сульфат.

Лекарственная форма препарата предлагалась на выбор в зависимости от возраста пациента с целью максимальной точности дозирования и удобства применения. Так, у детей с массой тела до 60 кг использовались капли или сироп (единственный доступный в РФ препарат железа сульфата в лекарственной форме — железа сульфат + серин); у детей с массой тела более 60 кг — таблетки в оболочке по 100 мг (выбран наиболее доступный в РФ препарат — железа сульфат + аскорбиновая кислота). В связи с различными подходами к дозированию солевых препаратов железа (3–6 мг/кг/сут) выбран режим терапии, рекомендованный ВОЗ (2001), — 3 мг/кг/сут внутрь, максимум 200 мг/сут [14]. Суточная доза препарата разделялась на 2 приема.

С целью предупреждения снижения биодоступности препарата в присутствии пищи или других лекарств прием препарата осуществляли натощак за 1 ч до еды либо через 2 ч после приема пищи, запивая большим количеством воды; прием любых других медикаментов разрешался не ранее чем через 2 ч после приема препарата железа.

Группа III получала препараты Fe^{3+} . В качестве базового действующего вещества назначался железа (III) ГПК. Лекарственная форма препарата подбиралась в зависимости от возраста пациента с целью максимальной точности дозирования и удобства применения: у детей с массой тела до 60 кг использовались капли для приема внутрь или сироп; у детей с массой тела более 60 кг — таблетки жевательные по 100 мг. Применялся стандартный режим дозирования препарата, рекомендованный ВОЗ (2001), — 5 мг/кг/сут внутрь, максимум 200 мг/сут [14]. Суточная доза препарата принималась за 1 прием вне зависимости от приема пищи.

Терапевтические схемы в обеих сравниваемых группах соответствовали ФКР по диагностике и лечению ЖДА у детей (2020) с применением терапевтического плана со 100% дозировкой препаратов железа в течение всего периода лечения.

После полного восстановления уровня Hb с целью пополнения депо негемового железа в организме все пациенты продолжали прием препарата железа в 1/2 дозы в течение 1,5–2 мес до окончательного восстановления клинического статуса и уровня СФ.

Пациенты распределялись по возрастным группам в соответствии с социальным принципом классифика-

ции детского возраста, наиболее часто используемым в РФ [15].

Исследование было одобрено этическим комитетом при Медицинском институте Орловского государственного университета имени И.С. Тургенева.

Переменные

В ходе проведения исследования, помимо таких некорректируемых факторов риска развития ЖДА, как пол, возраст, территория проживания, регистрировались и независимые переменные, отражающие конкретные изменения статуса пациента с течением времени. Первично и при каждой контрольной явке в процессе лечения оценивались клинический статус, показатели общего анализа крови, выполненного на том же автоматическом анализаторе, что инициальный, а также проводился опрос на предмет появления симптомов непереносимости препаратов железа (тошнота, рвота, боли в животе, запор, диарея и пр.).

С момента начала терапии наблюдение за пациентами в обеих группах осуществлялось каждые 2 нед до окончательной нормализации уровня Hb в соответствии с возрастом. С целью более объективной оценки скорости прироста Hb данный интервал контрольных явок был выбран на основании средней длительности созревания эритроцита от пронормобласта до зрелой формы, которая составляет 14 дней [16]. Помимо общего анализа крови, на 14-й день от начала терапии дополнительно оценивался уровень ретикулоцитов (ретикулоцитарный криз), а в момент нормализации уровня Hb и в день завершения терапии препаратами железа — уровень СФ.

Таким образом, для каждого случая первой (начальной) точкой исследования была дата включения пациента в исследование. Промежуточными точками были даты явок пациентов каждые 14 дней для оценки показателей гемограммы и регистрации в амбулаторной карте (количество этих точек было разным — в зависимости от индивидуального ответа на лечение препаратом железа). Первой конечной точкой исследования была дата нормализации уровня Hb у пациента. Второй конечной точкой исследования был момент завершения терапии препаратами железа. Завершившими исследование считались пациенты, у которых на фоне терапии произошло полное восстановление уровня Hb до возрастной нормы по критериям ВОЗ (2008) [11].

Для оптимизации сбора данных были разработаны оригинальные анкеты, откуда информация переносилась в электронную таблицу — регистр формата Microsoft Excel. Переменные в начальной и конечных точках фиксировались в таблице-регистре непрерывно по мере возникновения событий (табл. 1).

При развитии тяжелых побочных эффектов у ребенка на фоне лечения проводилась отмена/замена препарата железа на препарат другой группы, а пациент исключался из дальнейшего исследования с пометкой «вынужденная отмена препарата в связи с непереносимостью».

После завершения терапии препаратами железа в соответствии с клиническими рекомендациями дети наблюдались в катамнезе в течение 1 года. При неявке в контрольных точках пациенты исключались из исследования с регистрацией события «потеря для последующего наблюдения».

Основной и дополнительный исходы исследования

Основным исходом исследования была оценка эффективности сравниваемых препаратов железа,

дополнительным — оценка безопасности их применения для лечения ЖДА у детей.

Эффективной считалась терапия препаратами железа, приводящая к достижению у пациентов совокупности трех целевых показателей в конечных точках, соответствующих возрастным нормам ВОЗ:

- **уровня Hb;**
- **уровня эритроцитов и значения эритроцитарных индексов (ЭИ) в момент нормализации уровня Hb и в момент завершения терапии препаратами железа** (RBC — эритроциты, MCV — средний объем эритроцита, MCH — среднее содержание Hb в эритроците, MCHC — средняя концентрация Hb в эритроците, RDW-CV — распределение эритроцитов по размеру);
- **уровня СФ в момент нормализации уровня Hb и в момент завершения терапии препаратами железа (нг/мл) [11, 12].**

В связи с тем что все включенные в исследование пациенты имели разный исходный уровень Hb, а минимальная и максимальная длительность приема препаратов не была фиксирована определенными временными рамками, все пациенты получали терапию различной продолжительности, при этом динамика показателей крови оценивалась каждые 2 нед и вносилась в амбулаторную карту поликлиники. Динамика переменных регистрировалась в учетных формах только в конечных точках исследования.

Для сравнения эффективности терапии в группах участников дополнительно использовался **показатель скорости прироста Hb (г/л/сут)**, который рассчитывался по формуле:

$$V = (Hb2 - Hb1) / t,$$

где V — скорость прироста уровня гемоглобина (г/л/сут); Hb2 — уровень Hb крови на момент нормализации (г/л); Hb1 — инициальный уровень Hb крови (г/л); t — время от начала терапии до нормализации уровня Hb.

Персональный расчет скорости прироста Hb для каждого пациента позволяет избежать необходимости дополнительного разделения групп по степеням тяжести анемии, а также жесткой фиксации сроков лечения, т.е. позволяет учитывать фактор индивидуального ответа на терапию.

Безопасность терапии оценивалась по **доле пациентов, имеющих нежелательные побочные эффекты** при приеме препаратов, в каждой из изучаемых групп.

Ошибки смещения

Из окончательного анализа исключены все случаи обнаружения у пациентов в процессе исследования факторов, не выявленных в ходе первичной диагностики, способных повлиять на абсорбцию препаратов железа (заболевания желудочно-кишечного тракта, а также другие состояния, сопровождающиеся мальабсорбцией); случаи неявок на контроль в контрольных точках; случаи нарушения/отклонения от режима приема препаратов; случаи вынужденной/немотивированной смены препарата на препарат железа другой валентности.

Для предотвращения выбывания пациентов для наблюдения при неявке в контрольных точках проводилось оповещение законных представителей о необходимости очередной явки. В случае наличия признаков острого воспаления на момент очередной явки (острые инфекционные заболевания, прорезывание зубов и другие) во избежание искажения показателей гемограммы и уровня СФ контроль откладывался до момента выздоровления.

Таблица 1. Регистрируемые переменные и контрольные точки
Table 1. Recorded variables and points of inspection

Переменная	Регистрация переменной в точке исследования			
	Начальная точка (день начала лечения)	Первая промежуточная точка (14-й день терапии)	Конечная точка № 1 (день нормализация уровня гемоглобина)	Конечная точка № 2 (день завершения терапии препаратами железа)
Дата	+	+	+	+
Фамилия, имя, отчество	+	—	—	—
Пол	+	—	—	—
Дата рождения	+	—	—	—
Масса тела, кг	+	—	—	—
Рост, см	+	—	—	—
ИМТ, кг/м ²	+	—	—	—
Наличие симптомов анемии	+	—	—	—
Номер группы рандомизации	+	—	—	—
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	+	+	+	+
Гранулоциты, × 10 ⁹ /л	+	+	+	+
Гемоглобин, г/л	+	+	+	+
Эритроциты, × 10 ¹² /л	+	+	+	+
MCV, фл	+	+	+	+
MCH, пг	+	+	+	+
MCHC, г/л	+	+	+	+
RDW-CV, %	+	+	+	+
Ретикулоциты, ‰	+	+	—	—
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	+	+	+	+
Ферритин, нг/мл	+	—	+	+
Сывороточное железо, ммоль/л	+	—	—	—
Билирубин общий, мкмоль/л	+	—	—	—
Билирубин прямой, мкмоль/л	+	—	—	—
Билирубин не прямой, мкмоль/л	+	—	—	—
СРБ, мг/л	+	—	—	—
ЛДГ, Е/л	+	—	—	—
Общий белок г/л	+	—	—	—
Нежелательные явления	—	+*		
Несоблюдение схемы терапии	—	+*		
Потеря для наблюдения	—	+*		

Примечание. <*> — события регистрировались в любой момент терапии по мере возникновения. ИМТ — индекс массы тела; MCV — средний объем эритроцита; MCH — среднее содержание Hb в эритроците; MCHC — средняя концентрация Hb в эритроците; RDW-CV — распределение эритроцитов по размеру; СРБ — С-реактивный белок; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

Note. <*> — events were recorded at any time of therapy as occurred. BMI (IMT) — body mass index; MCV — mean cell volume; MCH — mean corpuscular hemoglobin; MCHC — mean corpuscular hemoglobin concentration; RDW-CV — red blood cell distribution width; CRP (СРБ) — C-reactive protein; LDH (ЛДГ) — lactate dehydrogenase.

Статистические методы

Для статистической обработки данных применялся пакет прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Размер выборки изначально не определялся, т.е. регистрации подлежали все пациенты, удовлетворяющие критериям включения во временном интервале, которым было ограничено исследование. Анализ соответствия вида распределения признаку закона нормального распределения проводился с использованием критерия Колмогорова — Смирнова. Количественные переменные с нормальным распределением величин описаны в формате $M(SD)$, где M — размер среднего значения, SD — стандартное отклонение. Количественные величины, не соответствующие нормальному распределению, представлены в формате $Me(A; B)$, где Me — медиана, A и B — соответственно 25-й и 75-й перцентили (1-й и 3-й квартили).

Данные из совокупностей с нормальным распределением сравнивались с помощью t -критерия Стьюдента для независимых выборок. Сравнение данных из совокупностей с распределением, отличающимся от нормального, проводилось с применением критерия Манна — Уитни. В случае если одна из сравниваемых групп переменных соответствовала критериям закона нормального распределения, а другая — нет, сравнение проводилось непараметрическим методом (Манна — Уитни). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

За 2 года в условиях четырех педиатрических участков выявлено 98 случаев ЖДА.

Среди всех пациентов с ЖДА согласие на участие в исследовании сравнительной эффективности терапии

препаратами железа сульфата и железа (III) ГПК не дали 23 законных представителя пациентов. Из исследования исключены: один пациент с врожденным стенозом пищевода (в соответствии с критериями исключения); 3 — по причине неявки на очередной контроль; 5 — в связи с низкой приверженностью терапии; одному ребенку проведена замена препарата железа (III) ГПК на препарат железа сульфата в связи с выраженными побочными эффектами на фоне лечения (стойкая диарея). После замены препарата переносимость терапии была удовлетворительной, ребенок успешно излечен.

Таким образом, рандомизированы и полностью завершили исследование 65 детей (66,3% от всех ЖДА, выявленных за период исследования) (см. рисунок).

В группах больных, завершивших исследование и выбывших из него, выявлены достоверные различия по возрасту с большим количеством детей старше 1 года в группе завершивших исследование; уровню эритроцитов и показателю МСНС. Данные различия не имели значения для оценки результатов исследования. Достоверных различий по полу, а также разницы в степени тяжести анемии и основных биохимических показателях крови не было выявлено (табл. 2).

Из пациентов, рандомизированных и полностью завершивших исследование, 32 ребенка были из группы II, в том числе 16 мальчиков и 16 девочек; 33 — из группы III, в том числе 14 мальчиков и 19 девочек.

Характеристики пациентов по возрасту и полу в обеих сравниваемых группах достоверно не различались ($p = 0,912$), при этом структура распределения пациентов по возрастным группам соответствовала общей возрастной структуре случаев ЖДА, выявленных в поликлинике за период исследования (см. табл. 5–6). Удельный вес пациентов раннего возраста (до 3 лет) в группе II и в группе III составил 65,6% ($n = 21$) и 66,7% ($n = 22$) соответственно (табл. 3).

При анализе исходных показателей общего и биохимического анализа крови между пациентами группы II и группы III имелись минимальные достоверные различия RDW-CV, уровня СФ и общего билирубина сыворотки крови. При этом уровень СФ в обеих группах

соответствовал критериям ЖДА, а уровень билирубина не выходил за рамки референсных возрастных значений (табл. 4). В обеих исследуемых группах были дети с ЖДА легкой и средней степени тяжести. В группе II удельный вес числа пациентов, страдающих ЖДА средней степени тяжести, составил 12,5% ($n = 4$), в группе III — соответственно 9,0% ($n = 3$). Случаи ЖДА тяжелой степени не встретились.

Таким образом, в ходе рандомизации сформированы 2 группы, сопоставимые по возрастным, половым и клинико-лабораторным характеристикам.

Основной исход исследования

Из завершивших исследование пациентов ($n = 65$) во всех случаях достигнуты нормальные возрастные показатели уровня Hb.

Длительность терапии препаратами Fe^{2+} и Fe^{3+} до момента нормализации уровня Hb достоверно не различалась. Так, медиана времени, затраченного на нормализацию Hb, в группе II составила 75,5 (64,0; 107,0) дней, в группе III — соответственно 75,0 (68,0; 87,0) дней, $p = 0,270$ (табл. 5). Также не выявлено достоверных различий между группами по величине и скорости прироста уровня Hb: в группе II медиана величины прироста уровня Hb составила 29,0 (22,5; 34,0) г/л, скорости прироста — 0,34 (0,23; 0,48) г/л/сут; в группе III — 24,0 (21,0; 30,0) г/л и 0,30 (0,26; 0,44) г/л/сут соответственно.

В момент нормализации уровня Hb достоверной разницы по уровню эритроцитов между пациентами терапевтических групп не зарегистрировано. Однако сравнение групп по объемно-цветовым характеристикам красных клеток крови показало достоверное преимущество препаратов Fe^{2+} , при этом медиана MCV в группе II составила 83,5 (80,0; 86,7) фл, в то время как в группе III — 80,7 (79,0; 82,0) фл, $p = 0,006$; среднее значение МСН в группе II — 28,9 ($SD = 2,0$) пг, в группе III — 27,4 (1,8) пг, $p = 0,004$; медиана RDW-CV в группе II — 13,3 (12,7; 13,8) %, в группе III — 14,0 (13,2; 14,7) %, $p = 0,004$.

В момент завершения лечения ЭИ пришли в норму у всех пациентов; значимых различий между тера-

Рисунок. Участники исследования и рандомизация
Fig. Study participants and randomization

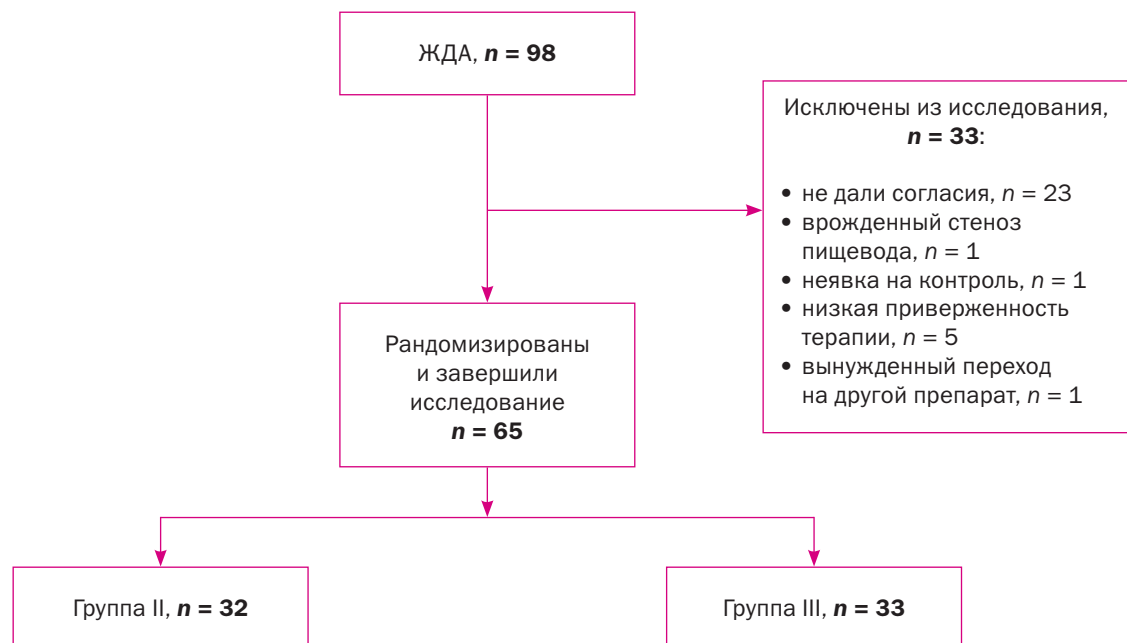


Таблица 2. Сравнение исходных показателей в группах выбывших и завершивших исследование больных ЖДА
Table 2. Comparison of baseline parameters in groups of withdrawn patients and patients who have completed the study

Параметры	Выбывшие из исследования, n = 33*		Завершившие исследование, n = 65		p
	M/Me**	SD / 1-й; 3-й квартили**	M/Me	SD / 1-й; 3-й квартили	
Мальчики, %	14 (42,4%)	–	30 (46,2%)	–	0,359
Возраст, годы	0,76	0,25; 1,41	2,20	1,11; 4,29	0,000002
Доля детей в возрасте до 3 лет	29 (87,9%)	–	43 (66,2%)	–	0,081
ИМТ, кг/м ²	17,2	15,5; 18,3	17,3	16,1; 18,8	0,486
Наличие симптомов анемии, сидеропении, %	29 (87,9%)	–	61 (93,8%)	–	0,633
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	7,3	1,7	7,2	1,9	0,745
Гранулоциты, × 10 ⁹ /л	2,0	1,6; 2,8	2,1	1,7; 2,6	0,584
Гемоглобин, г/л	98	6,1	98,6	8,1	0,730
Эритроциты, × 10¹²/л	3,7	0,7	4	0,6	0,022
MCV, фл	78,8	10,3	76,2	9,1	0,200
MCH, пг	26,6	4,5	25,1	3,9	0,094
MCHC, г/л	337,8	15,9	330,8	14,8	0,034
RDW-CV, %	14,7	13,5; 17,9	14,3	13,2; 15,7	0,267
Ретикулоциты, ‰	11,8	3,5	11,2	4,6	0,497
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	335	81	317,6	107,4	0,415
Ферритин, нг/мл	8,1	0,8	8,2	0,7	0,437
Сывороточное железо, ммоль/л	10,5	2,4	10,1	3,2	0,515
Билирубин общий, мкмоль/л	10,0	8,9; 11,4	9,4	8,6; 12,2	0,725
Билирубин прямой, мкмоль/л	2,9	2,0; 4,0	2,5	2,0; 3,5	0,621
Билирубин не прямой, мкмоль/л	7,4	6,1; 9,0	7,5	6,0; 8,4	0,982
СРБ, мг/л	0	0; 0	0	0; 0	0,771
ЛДГ, Е/л	253,3	53,2	267,3	59	0,254
Общий белок, г/л	73,4	6,2	74	6,3	0,675

Примечание. <*> — исключены из исследования до рандомизации — 24, досрочно прервали исследование 3 + 6. <*> — значения переменных с нормальным распределением величин описаны в формате M (SD), где M — размер среднего значения, SD — стандартное отклонение; не соответствующих нормальному распределению — в формате Me (A; B), где Me — медиана, A и B — соответственно 25-й и 75-й перцентили (1-й и 3-й квартили). ИМТ — индекс массы тела; MCV — средний объем эритроцита; MCH — среднее содержание Hb в эритроците; MCHC — средняя концентрация Hb в эритроците; RDW-CV — распределение эритроцитов по размеру; СРБ — С-реактивный белок; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

Note. <*> — excluded from the study before randomization — 24, early withdrawal 3 + 6. <*> — variables values with normal distribution are described in the form of M (SD), where M is mean value, SD — standard deviation; not corresponding to the normal distribution in the form of Me (A; B), where Me — median, A and B are 25th and 75th percentiles respectively (1st and 3rd quartiles). BMI (ИМТ) — body mass index; MCV — mean cell volume; MCH — mean corpuscular hemoglobin; MCHC — mean corpuscular hemoglobin concentration; RDW-CV — red blood cell distribution width; CRP (СРБ) — C-reactive protein; LDH (ЛДГ) — lactate dehydrogenase.

педитическими группами не выявлено, за исключением показателя МСНС, который оказался достоверно выше у пациентов из группы III ($p = 0,013$).

В соответствии с критериями ВОЗ (2020) уровень СФ на момент восстановления уровня Hb и момент завершения терапии препаратами железа оказался в пределах нормальных значений у всех пациентов как в группе II, так и в группе III [12]. В то же время сравнение точного значения величины уровня СФ показало большее значение данного показателя у участников, получавших железа (III) ГПК.

Сравнение показателей крови у участников исследования в возрастных группах до 3 лет и старше продемонстрировало результаты, аналогичные таковым при сравнении в общей когорте.

Дополнительный исход исследования

Нежелательные побочные эффекты при лечении препаратами железа в ходе проведения исследования встретились у пациентов обеих сравниваемых групп. Из рандомизированных и завершивших исследование пациентов ($n = 65$) около половины (41,5%) испытывали нежелательные побочные эффекты терапии, в основном тошноту и рвоту, нарушение стула, боли в животе (табл. 6).

Как правило, нежелательные побочные эффекты были временными и не требовали отмены терапии, однако у 1 (2,9%) пациента из 34, первоначально рандомизированных в группу III, проведена вынужденная замена препарата железа (III) ГПК на препарат железа сульфата в связи со стойкой диареей, и, как отмечено выше, данный пациент был исключен из анализа.

Таблица 3. Возрастно-половая характеристика пациентов, завершивших исследование
Table 3. Age-sex characteristics of patients who have completed the study

Возраст	Суммарное число детей, включенных в рандомизацию М — мальчики, Д — девочки, Терапевтическая группа указана в зависимости от валентности железа в лекарственном препарате											
	Группа II						Группа III					
	М n = 16		Д n = 16		Всего n = 32		М n = 14		Д n = 19		Всего n = 33	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Дети грудного возраста (29 дней — 1 год)	1	6,3	—	—	1	3,1	2	14,3	—	—	2	6,1
Раннее детство (1–3 года)	10	62,5	10	62,5	20	62,5	7	50,0	13	68,4	20	60,6
Первый период детства (от 3–7 лет)	3	18,8	3	18,8	6	18,8	4	28,6	2	10,5	6	18,2
Второй период детства (мальчики 7–12 лет, девочки 7–11 лет)	2	12,5	—	—	2	6,3	1	7,1	1	5,3	2	6,1
Старший школьный возраст (мальчики 13–18 лет, девочки 12–18 лет)	—	—	3	18,8	3	9,4	—	—	3	15,8	3	9,1
Медиана возраста, годы*	2,12 (1,08; 5,77)						2,31 (1,15; 3,16)					

Примечание. <*> — значения величин переменных, не соответствующих нормальному распределению, описаны в формате Me (A; B), где Me — медиана, A и B — соответственно 25-й и 75-й перцентили (1-й и 3-й квартили).

Note. <*> — variables value not corresponding to the normal distribution in the form of Me (A; B), where Me — median, A and B are 25th and 75th percentiles respectively (1st and 3rd quartiles).

Таблица 4. Сравнение исходных показателей в терапевтических группах
Table 4. Comparison of baseline values in therapeutic groups

Параметры	Группа II, n = 32		Группа III, n = 33		p
	M/Me*	SD / 1-й; 3-й квартили*	M/Me	SD / 1-й; 3-й квартили	
Мальчики, %	16 (50,0%)	—	14 (42,4%)	—	0,604
Возраст, годы	2,12	1,08; 5,77	2,31	1,15; 3,16	0,912
Доля детей в возрасте до 3 лет	21 (65,6%)	—	22 (66,7%)	—	0,948
ИМТ, кг/м ²	17,3	15,8; 18,8	17,7	16,6; 18,8	0,519
Наличие симптомов анемии, сидеропении, %	31 (96,9%)	—	29 (87,8%)	—	0,537
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	7,5	1,9	6,8	1,9	0,169
Гранулоциты, × 10 ⁹ /л	2,0	1,7; 2,4	2,1	1,7; 2,9	0,485
Гемоглобин, г/л	98,0	7,6	99,2	8,6	0,571
Эритроциты, × 10 ¹² /л	3,9	0,6	4,2	0,6	0,075
MCV, фл	77,9	8,3	74,5	9,8	0,140
MCH, пг	26,0	3,6	24,3	4,0	0,080
MCHC, г/л	334,1	16,3	327,6	12,8	0,079
RDW-CV, %	13,8	13,1; 15,1	14,6	13,7; 16,5	0,045
Ретикулоциты %	11,3	4,1	11,2	5,0	0,888
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	333,5	122,7	302,2	89,3	0,243
Ферритин, нг/мл	8,0	0,7	8,4	0,7	0,036
Сывороточное железо, ммоль/л	9,8	3,0	10,4	3,4	0,444
Билирубин общий, мкмоль/л	10,2	9,2; 13,8	9,0	8,4; 10,9	0,013
Билирубин прямой, мкмоль/л	2,6	2,1; 4,0	2,4	2,0; 2,7	0,103
Билирубин непрямой, мкмоль/л	7,8	6,6; 9,5	6,8	5,8; 8,3	0,073
СРБ, мг/л	0	0; 0	0	0; 0	0,634
ЛДГ, Е/л	244,0	226,0; 325,0	249,0	217,0; 318,0	0,437
Общий белок, г/л	73,2	5,7	74,7	6,8	0,316

Примечание. <*> — значения переменных с нормальным распределением величин описаны в формате M (SD), где M — размер среднего значения, SD — стандартное отклонение; не соответствующих нормальному распределению — в формате Me (A; B), где Me — медиана, A и B — соответственно 25-й и 75-й перцентили (1-й и 3-й квартили). ИМТ — индекс массы тела; MCV — средний объем эритроцита; MCH — среднее содержание Hb в эритроците; MCHC — средняя концентрация Hb в эритроците; RDW-CV — распределение эритроцитов по размеру; СРБ — С-реактивный белок; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

Note. <*> — variables values with normal distribution are described in the form of M (SD), where M is mean value, SD — standard deviation; not corresponding to the normal distribution in the form of Me (A; B), where Me — median, A and B are 25th and 75th percentiles respectively (1st and 3rd quartiles). BMI (ИМТ) — body mass index; MCV — mean cell volume; MCH — mean corpuscular hemoglobin; MCHC — mean corpuscular hemoglobin concentration; RDW-CV — red blood cell distribution width; CRP (СРБ) — C-reactive protein; LDH (ЛДГ) — lactate dehydrogenase.

Таблица 5. Показатели крови участников исследования в конечных точках ($n = 65$)**Table 5.** Study participants blood values at endpoints ($n = 65$)

Параметры*	Группа II, n = 32		Группа III, n = 33		p
	M/Me	SD / 1-й; 3-й квартили	M/Me	SD / 1-й; 3-й квартили	
Показатели на момент нормализации уровня гемоглобина (конечная точка № 1)					
Гемоглобин, г/л	127,0	123,5; 131,0	125,0	122,0; 126,0	0,094
Эритроциты, × 10 ¹² /л	4,5	4,3; 4,6	4,6	4,3; 4,9	0,137
MCV, фл	83,5	80,0; 86,7	80,7	79,0; 82,0	0,006
MCH, пг	28,9	2,0	27,4	1,8	0,004
MCHC, г/л	340,0	329,5; 351,5	338,0	327,0; 342,0	0,392
RDW-CV, %	13,3	12,7; 13,8	14,0	13,2; 14,7	0,004
Ферритин, нг/мл	36,5	30,7; 39,1	39,4	33,8; 37,6	0,013
Величина прироста гемоглобина, г/л	29,0	22,5; 34,0	24,0	21,0; 30,0	0,176
Длительность терапии, дни	75,5	64,0; 107,0	75,0	68,0; 87,0	0,270
Скорость прироста гемоглобина, г/л/сут	0,34	0,23; 0,48	0,30	0,26; 0,44	0,891
Удельный вес детей с нормальным уровнем ферритина, %	100	–	100	–	–
Показатели на момент завершения наблюдения (конечная точка № 2)					
Гемоглобин, г/л	123,0	118,5; 131,5	122,0	120,0; 127,0	0,943
Эритроциты, × 10 ¹² /л	4,5	4,3; 4,6	4,2	3,9; 4,6	0,097
MCV, фл	83,0	80,4; 86,2	84,1	80,2; 85,0	0,871
MCH, пг	28,7	27,2; 30,2	29,1	27,5; 30,9	0,371
MCHC, г/л	335,0	326,0; 347,5	343,0	336,0; 357,0	0,013
RDW-CV, %	13,6	13,1; 14,9	14,0	13,3; 14,9	0,625
Ферритин, нг/мл	32,8	30,4; 37,5	40,0	36,2; 44,8	0,00002
Удельный вес детей с нормальным уровнем ферритина, %	100	–	100	–	–

Примечание. <*> — значения переменных с нормальным распределением величин описаны в формате $M(SD)$, где M — размер среднего значения, SD — стандартное отклонение; не соответствующих нормальному распределению — в формате $Me(A; B)$, где Me — медиана, A и B — соответственно 25-й и 75-й перцентили (1-й и 3-й квартили). MCV — средний объем эритроцита; MCH — среднее содержание Hb в эритроците; MCHC — средняя концентрация Hb в эритроците; RDW-CV — распределение эритроцитов по размеру.

Note. <*> — variables values with normal distribution are described in the form of $M(SD)$, where M is mean value, SD — standard deviation; not corresponding to the normal distribution in the form of $Me(A; B)$, where Me — median, A and B are 25th and 75th percentiles respectively (1st and 3rd quartiles). MCV — mean cell volume; MCH — mean corpuscular hemoglobin; MCHC — mean corpuscular hemoglobin concentration; RDW-CV — red blood cell distribution width.

Таблица 6. Нежелательные побочные эффекты на фоне терапии препаратами железа**Table 6.** Adverse effects of iron preparations treatment

Виды нежелательных побочных эффектов*	Удельный вес числа пациентов с нежелательными побочными эффектами терапии препаратами железа			
	Группа II, $n = 32$		Группа III, $n = 33$	
	n	%	n	%
Тошнота	4	12,5	7	21,2
Рвота	–	–	3	9,1
Боли в животе	–	–	1	3,0
Диарея	–	–	3	9,1
Запор	–	–	5	15,2
Сочетание симптомов	–	–	4	12,1
• Тошнота + рвота	–	–	1	3,0
• Тошнота + запор	–	–	2	6,1
• Тошнота + рвота + боли в животе + запор	–	–	1	3,0
Всего	4	12,5	23	69,7

Примечание. <*> — указаны только нежелательные побочные эффекты, зарегистрированные у пациентов.

Note. <*> — only adverse effects reported in patients are indicated.

Таблица 7. Удельный вес числа пациентов с нежелательными побочными эффектами при лечении препаратами железа
Table 7. Unit weight of patients with adverse effects of iron preparations treatment

Возрастные группы	Удельный вес числа пациентов с нежелательными побочными эффектами терапии препаратами железа		p
	Группа II, n = 32	Группа III, n = 33	
	n/N (%)	n/N (%)	
Дети до 3 лет	–	15/22 (68,2)	–
Дети старше 3 лет	4/11 (36,4)	8/11 (72,7)	0,0138
Все дети	4/32 (12,5)	23/33 (69,6)	0,0001

Примечание. n — число пациентов, отмечавших нежелательные побочные эффекты, N — общее число детей данного возраста в терапевтической группе.

Note. n — number of patients reporting adverse effects, N — total number of children of this age in the therapeutic group.

При сравнении частоты встречаемости нежелательных побочных эффектов при применении препаратов Fe^{2+} или Fe^{3+} установлено, что данные побочные эффекты в группе III встречались достоверно чаще, чем в группе II, без значимых возрастных различий ($p = 0,0001$) (табл. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ключевые результаты исследования

За 2 года на педиатрических участках подтверждено 98 случаев ЖДА у детей, из которых 65 (66,3%) были рандомизированы на 2 терапевтические группы: группу II для лечения препаратом железа сульфата ($n = 32$) и группу III для лечения препаратом железа (III) ГПК ($n = 33$). Группы оказались сопоставимы по возрастным, половым и клиничко-лабораторным характеристикам. Медиана возраста в группе II составила 2,12 (1,08; 5,77) года, в группе III — 2,31 (1,15; 3,16) года, что соответствует возрастному пику распространенности ЖДА по данным литературы [17].

В результате исследования как в возрастном аспекте, так и в целом не выявлено достоверных различий в эффективности между препаратами железа сульфата и железа (III) ГПК по длительности терапии, величине и скорости прироста Hb, которая при лечении железа сульфатом составила 0,34 (0,23; 0,48) г/л/сут, при лечении железа (III) ГПК — 0,24,0 (21,0; 30,0) г/л/сут, $p = 0,891$. Препараты железа сульфата показали преимущество по сравнению с железом (III) ГПК по влиянию на восстановление ЭИ к моменту нормализации Hb, при этом медиана MCV в группе II составила 83,5 (80,0; 86,7) фл, в то время как в группе III — 80,7 (79,0; 82,0) фл, $p = 0,006$; среднее значение MCH в группе II — 28,9 ($SD = 2,0$) пг, в группе III — 27,4 (1,8) пг, $p = 0,004$; медиана RDW-CV в группе II — 13,3 (12,7; 13,8) %, в группе III — 14,0 (13,2; 14,7) %, $p = 0,004$. Показатель СФ на момент восстановления уровня Hb нормализовался у всех участников исследования, при этом медиана уровня СФ у пролеченных препаратами железа (III) ГПК оказалась достоверно выше как в момент нормализации уровня Hb, так и в момент завершения терапии. Так, медиана уровня СФ в момент нормализации Hb в группе III составила 39,4 (33,8; 37,6) нг/мл против 36,5 (30,7; 39,1) нг/мл, $p = 0,013$; в момент завершения терапии — 40,0 (36,2; 44,8) нг/мл против 32,8 (30,4; 37,5) нг/мл соответственно, $p = 0,00002$.

У пациентов всех возрастов нежелательные побочные эффекты при лечении препаратами железа (III) ГПК встретились в 5,5 раз чаще по сравнению с исполь-

зованием препаратов железа сульфата ($p = 0,0001$). Практически у всех пациентов симптомы нежелательных явлений протекали в легкой форме, были непостоянными и не требовали отмены терапии.

Ограничения исследования

Проведенное на четырех педиатрических участках детской поликлиники исследование за двухлетний период охватило более 3500 детей разных возрастов, при этом за данный период диагностировано 98 случаев ЖДА. К сожалению, каждый пятый законный представитель ребенка ($n = 23$) отказался от участия в исследовании по личным, зачастую субъективным причинам. В основном не желали принимать участие в исследовании родители детей первого года жизни, что не позволило сформировать более широкую группу детей данного возраста (см. табл. 3).

Интерпретация результатов

В настоящее время перечень опубликованных отечественных и зарубежных клинических исследований, посвященных сравнению эффективности и безопасности препаратов Fe^{2+} и Fe^{3+} , которыми может руководствоваться врач-педиатр при выборе оптимальной тактики лечения ЖДА, ограничен [1]. Исследования ряда зарубежных авторов свидетельствуют о преимуществе препаратов Fe^{2+} в детской практике по сравнению с Fe^{3+} [6, 18–20]. Так, в одном из наиболее оптимально спланированных исследований последних лет — рандомизированном контролируемом исследовании с двойным ослеплением, проведенном в США J.M. Powers и соавт. в 2013–2016 гг., в котором приняли участие 59 детей в возрасте от 9 до 48 мес с алиментарной ЖДА, — продемонстрирована значительно большая терапевтическая эффективность по приросту уровня Hb железа сульфата в дозе 3 мг/кг/сут по сравнению с железом (III) ГПК в той же дозе ($p < 0,001$), при этом нежелательные побочные эффекты, как и в нашем исследовании, встретились чаще (в 1,7 раза) при лечении препаратами железа (III) ГПК ($p = 0,04$) [20]. Аналогичные результаты, свидетельствующие в пользу большей эффективности железа сульфата по сравнению с железом (III) ГПК у детей 1–12 лет ($n = 125$), показаны и в рандомизированном контролируемом исследовании, опубликованном индийскими авторами в 2019 г., при этом частота нежелательных побочных эффектов в зависимости от типа препарата не различалась [19].

Несмотря на опубликованные исследования последних лет, ФКР по диагностике и лечению ЖДА у детей (РФ,

2020) рекомендуется отдавать предпочтение препаратам железа (III) ГПК как имеющим лучшую переносимость по сравнению с препаратами Fe^{2+} [7]. Как было показано выше, в отечественной литературе за последние 10 лет опубликовано лишь одно рандомизированное контролируемое исследование — Е.Б. Мачневой и соавт. (2016), — демонстрирующее большую эффективность и безопасность препаратов железа Fe^{2+} по сравнению с Fe^{3+} при лечении ЖДА у детей и подростков [10]. В результате данного исследования доля числа участников, достигших к моменту окончания терапии уровня СФ более 30 нг/мл в группе получавших железа (III) ГПК составила 33,3% против 10,0% в группе, где применяли железа сульфат ($p = 0,028$), при этом у получавших железа (III) ГПК нежелательные побочные эффекты встретились в 2,5 раза реже ($p = 0,228$).

В проведенном нами исследовании, как и в работе Е.Б. Мачневой и соавт. (2016), оказалось практически одинаковое число участников (60 и 65 соответственно), применен один и тот же режим дозирования препаратов железа и использован единый критерий оценки безопасности — удельный вес числа участников с нежелательными побочными эффектами на фоне лечения. По нашему мнению, различия результатов исследований обусловлены разницей дизайнов. Так, собственное исследование выполнено в условиях педиатрических участков поликлиники; включение участников проводилось сплошным методом в течение 2 лет; медиана возраста участников составила 2 года; число мальчиков и девочек было одинаковым; продолжительность приема препаратов железа зависела не от степени тяжести анемии, а от эффективности лечения, т.е. длительность терапии была индивидуальна; пороговый уровень СФ определялся по критериям ВОЗ 2020 г. (в возрасте до 5 лет < 12 нг/мл, старше 5 лет — < 15 нг/мл); эффективность препаратов оценивалась по скорости прироста уровня Hb и удельному весу числа пациентов, восстановивших СФ в момент нормализации Hb. В публикации Е.Б. Мачневой и соавт. условия, сроки проведения исследования, а также способ выбора пациентов для включения не указаны; медиана возраста участников составила 15 лет; преобладали девочки (91,7%); продолжительность терапии была жестко фиксирована и зависела от степени тяжести анемии, а не от индивидуального ответа на лечение; для установления диагноза ЖДА по СФ выбран пороговый уровень 30 нг/мл без ссылки на источник рекомендаций; эффективность препаратов оценивалась по ретикулоцитарным индексам, величине прироста Hb в конце 4-й нед терапии и удельному весу числа пациентов, восстановивших СФ в момент прекращения приема препаратов, но не в момент нормализации уровня Hb.

На наш взгляд, основным положительным моментом проведенного нами исследования был сплошной метод отбора участников на определенной территории педиатрических участков без возрастных ограничений, что после рандомизации позволило сформировать сопоставимые по возрастным, половым и клинико-лабораторным параметрам группы, при этом медиана возраста в группах совпала с пиком распространенности ЖДА по данным литературы (преобладали дети раннего возраста) [11]. В качестве основных критериев эффективности пероральных препаратов железа нами использованы изменения ЭИ, СФ и показатель скорости прироста уровня Hb, который рассчитывался для каждого пациента отдельно, исходя из разницы уровня гемоглобина на момент начала лечения и дату

его нормализации, что позволило персонализировать расчеты.

В результате исследования не выявлено достоверных различий в эффективности препаратов железа сульфата по сравнению с препаратами железа (III) ГПК ни по скорости прироста Hb, ни по удельному весу пациентов с нормальным уровнем СФ в момент восстановления Hb и завершения терапии. В то же время, несмотря на отсутствие разницы исходной величины ЭИ у пациентов в сравниваемых группах, к моменту восстановления Hb показатели MCV и MCH оказались достоверно выше у детей, получавших терапию железа сульфатом. Трактовать однозначно различия финальных значений показателей RDW-CV и СФ между группами участников не представляется возможным в связи с тем, что исходные значения данных показателей у детей в группе II были ниже по сравнению с таковыми в группе III. В момент завершения лечения значимых различий по количеству эритроцитов и их объемно-цветовым характеристикам не выявлено, при этом большая MCHC в группе III, на наш взгляд, обусловлена более поздней регенерацией эритроидного ростка. В связи с тем что для контроля лечения ЖДА автоматический общий анализ крови используется чаще, чем исследование уровня СФ, более раннее восстановление ЭИ на терапии железа сульфатом может оказаться причиной субъективного мнения врачей о большей эффективности железа сульфата по сравнению с железом (III) ГПК.

Переносимость препаратов Fe^{2+} оказалась достоверно лучше во всех возрастных группах, особенно среди детей раннего возраста. Практически у всех пациентов нежелательные эффекты проявлялись в виде легких диспептических явлений и не приводили к снижению приверженности лечению. Однако в настоящее время в Российской Федерации применение солевых препаратов железа ограничено ФКР и трудностью лекарственного обеспечения по программе государственных гарантий. Так, с 2009 г. препараты Fe^{2+} были окончательно исключены из перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), что сделало недоступной их закупку государственными медицинскими учреждениями, а также невозможным назначение специалистами без решения врачебной комиссии, что в условиях рыночной экономики привело к обеднению ассортимента на российском фармацевтическом рынке [21, 22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные об эффективности и безопасности применения препаратов Fe^{2+} и Fe^{3+} при лечении ЖДА у детей неоднозначны. В ходе нашего исследования продемонстрирован их одинаковый потенциал для лечения ЖДА при использовании в стандартных дозировках вне зависимости от возраста ребенка. Препараты железа сульфата показали преимущество в более интенсивном восстановлении объемно-цветовых характеристик эритроцитов на ранних сроках лечения по сравнению с железом (III) ГПК, но не продемонстрировали более высокой способности к восполнению запасов железа. При лечении современными препаратами железа выраженные нежелательные явления, требующие отмены терапии, встречаются крайне редко; при лечении препаратами железа сульфата данные явления возникают достоверно реже, чем при назначении железа (III) ГПК, $p = 0,0001$.

С учетом достаточной эффективности и безопасности препаратов железа сульфата при лечении ЖДА

у детей, а также наличия в клинической практике категории пациентов, не способных получать препараты железа (III) ГПК из-за индивидуальной непереносимости, следует рассмотреть вопрос о сохранении возможности альтернативного лечения солевыми препаратами железа в рамках программы государственных гарантий Российской Федерации.

ВКЛАД АВТОРОВ

И.В. Фисюн — планирование и мониторинг исследования, анализ полученных данных, анализ научного материала, написание текста рукописи, подготовка списка литературы.

Т.А. Кузнецова — научное редактирование статьи.

Я.А. Ткачева — предоставление материала исследования.

Е.В. Якубова — предоставление материала исследования.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Ivan V. Fisyun — study planning and monitoring, obtained data analysis, scientific materials analysis, manuscript writing, reference list preparation.

Tatyana A. Kuznetsova — manuscript scientific editing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Лебедев В.В., Демихов В.Г., Дмитриев А.В. и др. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов двух- и трехвалентного железа для лечения железодефицитной анемии // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 4. — С. 5–12. — doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1708-2016-4-5-12> [Lebedev VV, Demikhov VG, Dmitriev AV, et al. A comparative efficacy and safety of using ferrous and ferric iron preparations for management of iron-deficiency anaemia. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2016;15(4):5–12. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1708-2016-4-5-12>]
2. Santiago P. Ferrous versus ferric oral iron formulations for the treatment of iron deficiency: a clinical overview. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:846824. doi: <https://doi.org/10.1100/2012/846824>
3. Özdemir N. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. *Türk Pediatri Ars*. 2015;50(1):11–19. doi: <https://doi.org/10.5152/tpa.2015.2337>
4. Ortiz R, Toblli JE, Romero JD, et al. Efficacy and safety of oral iron(III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia: a multicenter, randomized, controlled study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(11):1347–1352. doi: <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.599080>
5. Toblli JE, Brignoli R. Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia / review and meta-analysis. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(6A):431–438. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296692>
6. Mohd Rosli RR, Norhayati MN, Ismail SB. Effectiveness of iron polymaltose complex in treatment and prevention of iron deficiency anemia in children: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2021;9:e10527. doi: <https://doi.org/10.7717/peerj.10527>
7. Железодефицитная анемия: клинические рекомендации РФ. — 2020. [Zhelezodefitsitnaya anemiya: clinical guidelines of the Russian Federation. 2020. (In Russ).]
8. Ожегов Е.А., Тарасова И.С., Ожегов А.М. и др. Сравнительная эффективность двух терапевтических планов лечения железодефицитной анемии у детей и подростков // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. — 2005. — Т. 4. — № 1. — С. 14–19. [Ozhegov EA, Tarasova IS, Ozhegov AM, et al. Randomized, controlled trial of two iron therapy schedules in children and adolescents with iron deficiency anemia. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology*. 2005;4(1):14–19. (In Russ).]
9. Ожегов Е.А. Оптимизация лечения железодефицитной анемии у детей и подростков: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.;

Yana A. Tkacheva — provision of study materials.

Elena V. Yakubova — provision of study materials.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

И.В. Фисюн

<https://orcid.org/0000-0001-9050-7822>

Т.А. Кузнецова

<https://orcid.org/0000-0002-1438-5103>

Я.А. Ткачева

<https://orcid.org/0000-0001-9097-0382>

Е.В. Якубова

<https://orcid.org/0000-0002-6781-1970>

2005. — 24 с. [Ozhegov EA. *Optimizatsiya lecheniya zhelezodefitsitnoi anemii u detei i podrostkov*. [abstract of dissertation]. Moscow; 2005. 24 p. (In Russ).]

10. Мачнева Е.Б., Захарова И.Н., Тарасова И.С., Чернов В.М. Результаты рандомизированного исследования лечения железодефицитной анемии у детей и подростков с помощью железа (III) гидроксид полимальтозного комплекса и сульфата железа: критерии эффективности и переносимость // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 2. — С. 47–52. — doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1708-2016-2-47-52> [Machneva EB, Zakharova IN, Tarasova IS, Chernov VM. Results of a randomized study of management of iron deficiency anaemia in children and adolescents using an iron (III) hydroxide polymaltose complex and iron sulfate: criteria of efficacy and tolerance. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology*. 2016;15(2):47–52. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1708-2016-2-47-52>]

11. *Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database on anaemia*. de Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M, eds. World Health Organization; 2008. 40 p. Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43894>. Accessed on August 07, 2022.

12. *WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations*. World Health Organization; 2020. 62 p. Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331505>. Accessed on July 07, 2020.

13. Генератор случайных чисел: приложение мобильное для Android. Разработчик: UX Apps. [Random number generator: mobile application for Android. Developer: UX Apps. (In Russ).] Доступно по: <https://apkamp.com/ru/ru.uxapps.random>. Ссылка активна на 07.08.2022.

14. WHO/UNICEF/UNU. *Iron Deficiency Anaemia. Assessment, Prevention, and Control: A guide for programme managers*. Geneva: World Health Organization; 2001. Available online: <https://www.who.int/SHG/WHO-Anemia%20detection%20guidelines.pdf>. Accessed on August 07, 2022.

15. Ваганов П.Д., Яновская Э.Ю., Манджиева Э.Т. Периоды детского возраста // *Российский медицинский журнал*. — 2018. — Т. 24. — № 4. — С. 185–190. — doi: <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-4-185-190> [Vaganov PD, Yanovskaya EYu, Mandzhieva ET. Periods of childhood. *Russian Medical Journal*. 2018;24(4):185–190. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-4-185-190>]

16. Naeim F, Rao PN, Song S, Phan R. *Atlas of Hematopathology: Morphology, Immunophenotype, Cytogenetics, and Molecular Approaches*. 2nd ed. Elsevier Science; 2018. 984 p.

О.Б. Гордеева^{1, 2}, Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, М.С. Карасева¹, М.А. Бабайкина¹,
Н.В. Журкова¹, М.А. Солошенко¹, Е.В. Кретьова¹

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

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

Современные аспекты диагностики нарушений функции противосвертывающей системы у детей с различными полиморфизмами в генах коагуляции. Первые результаты

Автор, ответственный за переписку:

Гордеева Ольга Борисовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом научных основ гемостаза НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Адрес: 117593, Москва, Литовский бульвар, д. 1А, тел./факс: +7 (495) 427-55-77, e-mail: obr@yandex.ru

Обоснование. Патология системы гемостаза является актуальной и малоизученной проблемой в педиатрии. Одной из основных причин нарушений в системе коагуляции с развитием тромботических событий выступает нарушение в различных звеньях системы гемостаза. К сосудистым катастрофам чаще всего приводит дефицит факторов противосвертывающей системы. Принято считать, что тромбозы — частое явление у взрослых пациентов, и не уделяется должного внимания изучению нарушений в системе первичных физиологических антикоагулянтов у детей. Чаще развивается приобретенный дефицит белков-антикоагулянтов на фоне различных патологических состояний, особенно после перенесенных инфекционных заболеваний. Все эти заболевания (тромбофилии, тромботические эпизоды, сердечно-сосудистая патология, болезни нервной системы, генетические заболевания) могут встречаться по отдельности и в сочетании друг с другом, причем клиническая картина коагуляционных нарушений может быть сходной. **Цель исследования** — оценить изменения в системе физиологических антикоагулянтов у детей с различной патологией, имеющих полиморфные варианты некоторых генов коагуляции и перенесших новую коронавирусную инфекцию. **Методы.** В исследование были включены 33 ребенка, перенесших новую коронавирусную инфекцию тяжелого течения в семейных кластерах и имеющих тяжелую хроническую патологию, потенциально ассоциированную с нарушениями в системе коагуляции (с поражением нервной системы, гипертрофической кардиомиопатией, наследственными моногенными синдромами, с синдромом гематомезенхимальной дисплазии). Всем детям было проведено комплексное обследование, включавшее клинический осмотр, лабораторную и инструментальную диагностику). **Результаты.** Предварительные результаты исследования свидетельствуют о достаточной частоте встречаемости полиморфных вариантов генов коагуляции (у трети детей с различными заболеваниями в исследовании), у части детей определено снижение активности гликопротеинов противосвертывающей системы (от 6 до 36%), что подтверждает концепцию актуальности исследования дефицита факторов противосвертывающей системы и необходимость дальнейшего динамического наблюдения за пациентами, а также выявления предикторов тромбофилии у детей в выбранных целевых группах. Исследование для выявления нарушений противосвертывающей системы и мутаций в генах коагуляции позволит предсказать риск развития тромботических нарушений. **Заключение.** Полученные в работе результаты подтвердили значимую роль проводимого исследования для комплексной оценки нарушений функционирования системы гемостаза у детей, что позволит оптимизировать подход к диагностике и персонализировать стратегию ведения пациентов с различной хронической патологией и нарушениями в системе естественных антикоагулянтов. В настоящий момент исследование продолжается.

Ключевые слова: гемостаз, дети, дефицит, противосвертывающая система, антитромбин III, полиморфизмы

Для цитирования: Гордеева О.Б., Вашакмадзе Н.Д., Карасева М.С., Бабайкина М.А., Журкова Н.В., Солошенко М.А., Кретьова Е.В. Современные аспекты диагностики нарушений функции противосвертывающей системы у детей с различными полиморфизмами в генах коагуляции. Первые результаты. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(4):326–335. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i4.2444>

ОБОСНОВАНИЕ

Проблема дефицита естественных антикоагулянтов, являющихся факторами противосвертывающей системы, наиболее актуальна для пациентов детского возраста с хроническими заболеваниями, ассоциированными с нарушениями синтеза и угнетения факторов, необходимых для агрегации тромбоцитов, функционирования системы фибринолиза и сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в результате дисфункции эндотелия сосудов. Эндотелиальная дис-

функция является пусковым механизмом каскада нарушений в системе активации факторов свертывания [1, 2], и у детей с дефицитом и/или снижением активности естественных антикоагулянтов (ЕАК) наблюдается высокая вероятность развития тромботических событий. Ряд провоцирующих факторов (хирургические вмешательства, воспалительные реакции, физические нагрузки, перенесенная тяжелая инфекция) способны усугубить состояние пациентов и привести к эпизодам тромботических событий в последующем. Особое беспокойство

вызывают те пациенты, которые перенесли новую коронавирусную инфекцию среднего и тяжелого течения, причем в семейных кластерах, когда COVID-19 был диагностирован одновременно у нескольких членов семьи. В этом случае можно предположить наличие генетических предпосылок, ответственных за реализацию дисбаланса в системе коагуляции.

Клинические проявления патологии противосвертывающей системы часто манифестируют у детей в раннем неонатальном периоде [2, 3]. Известно, что частота неонатального тромбоза — 3–5 случаев на 100 000 живорожденных [4–6]. Тромбозы в неонатальном периоде могут стать причиной инвалидизации ребенка или летального исхода. Их основной причиной являются физиологические особенности системы гемостаза новорожденных (снижение активности фибринолитической системы и ЕАК в 2–3 раза от нормальных значений на первом году жизни, а также активация внутреннего пути свертывания крови) [7, 8]. В структуре тромботических событий в детском возрасте, по данным некоторых исследований, тромбозы портальных вен составляют 22–75% [9–11], церебральных вен — 18–51% [12], вен сердца — 5% [13], почечных вен — 10% [4, 14], вен конечностей — 3–63% [15]. На артериальные тромбозы приходится 5,18% [16].

Из данных литературы известно, что тромбофилии и/или состояния тромбогенного риска беременных могут сопровождаться развитием нарушений в функционировании различных систем у новорожденных в виде перинатальных тромботических осложнений [17–19]. Одной из значимых мутаций в развитии тромбозов является

мутация гена фактора V (мутация Лейдена). В результате данной мутации развивается резистентность к активированному протеину С, что приводит к тромбозам. Наряду с мутацией Лейдена мутация в гене протромбина (G20210A) является клинически значимой, так же как и полиморфизмы в генах естественных антикоагулянтов — антитромбина III и протеинов С, S. Известно, что наличие двух и более мутаций в генах коагуляционного каскада может являться предиктором инсульта у детей [20, 21]. Дефицит белков противосвертывающей системы может быть как врожденным, так и приобретенным. Причинами приобретенного дефицита ЕАК могут быть наличие венозного катетера, системный воспалительный процесс, врожденные пороки сердца и сосудов, антифосфолипидный синдром, аутовоспалительные заболевания, онкологическая патология [16].

Одним из важных белков системы естественных антикоагулянтов является антитромбин III (АТ III). Он синтезируется в эндотелии кровеносных сосудов и клетках печени. Данный белок обеспечивает антикоагулянтную активность плазмы, оказывая также и противовоспалительное действие. Врожденный дефицит АТ III развивается в результате мутаций в гене *SERPINC1*, кодирующем данный плазменный фактор, и наследуется по аутосомно-доминантному типу [21, 22]. Дефицит АТ III является редкой тромбофилией, которая встречается с частотой 1 : 2500 [23]. При дефиците АТ III первого типа происходит одинаково равномерное снижение количества антитромбина и его активности в результате мутаций, приводящих к нарушению рамки считывания при транскрипции МРНК. При дефиците АТ III второго типа наблю-

Olga B. Gordeeva^{1, 2}, Nato D. Vashakmadze^{1, 2}, Maria S. Karaseva¹, Marina A. Babaykina¹, Natalia V. Zhurkova¹, Margarita A. Soloshenko, Elena V. Kretova¹

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

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

Modern Aspects of Anticoagulation System Disorders Diagnosis in Children with Different Polymorphisms in Coagulation Genes. Initial Results

Background. Hemostatic system pathology is topical and poorly studied issue in pediatrics. One of the main causes of coagulation pathway disorders associated with thrombotic events is abnormality in various parts of the hemostatic system. Vascular accidents are commonly caused by anticoagulation system factors deficiency. Conventionally, thrombosis is a common event in adult patients, and there is no adequate attention to disorders of primary physiological anticoagulants system in children. More often acquired anticoagulant proteins deficiency develops in presence of various pathological conditions, especially after the past infectious diseases. All these diseases (thrombophilia, thrombotic events, cardiovascular pathology, nervous system diseases, genetic diseases) can occur separately and in association with each other, plus clinical picture of coagulation events may be similar. **Objective.** The aim of the study is to evaluate changes in the physiological anticoagulants system in children with different pathologies who have polymorphic variants in coagulation genes and who had new coronavirus infection. **Methods.** The study included 33 children who had severe coronavirus infection in family clusters and had severe chronic pathology potentially associated with disorders of the coagulation system (nervous system damage, hypertrophic cardiomyopathy, hereditary monogenic syndromes, hemato-mesenchymal dysplasia syndrome). All children underwent complete examination including clinical examination, laboratory, and instrumental diagnostics. **Results.** Preliminary study results indicate significant incidence of polymorphic variants in coagulation genes (one third of children with various diseases from the study). Some children had decreased activity of anticoagulation system glycoproteins (from 6% to 36%) that confirmed the topicality of the examination of anticoagulation system factors deficiency and the need for further dynamic follow-up, as well as revealing of thrombophilia predictors in children in selected target groups. Study on revealing anticoagulation system disorders and mutations in coagulation genes will predict the risk of thrombotic disorders. **Conclusion.** The obtained results have confirmed the significant role of the ongoing study for comprehensive assessment of hemostatic system disorders in children. That will allow us to optimize the approach to diagnosis and personalize the management strategy for patients with different chronic pathologies and disorders of the natural anticoagulants system. The study is currently ongoing.

Keywords: hemostasis, children, deficiency, anticoagulation system, antitrombin III, polymorphisms

For citation: Gordeeva Olga B., Vashakmadze Nato D., Karaseva Maria S., Babaykina Marina A., Zhurkova Natalia V., Soloshenko Margarita A., Kretova Elena V. Modern Aspects of Anticoagulation System Disorders Diagnosis in Children with Different Polymorphisms in Coagulation Genes. Initial Results. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(4):326–335. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i4.2444>

дается нормальное количество антитромбина, но функция его нарушена вследствие миссенс-мутаций в гене *SERPINC1* и замены аминокислот в первичной структуре антитромбина. Второй тип подразделяется на три подтипа в зависимости от локализации замены в структуре фермента. По данным литературы, при дефиците AT III риск развития венозного тромбоза повышен в 5–50 раз [24]. Причинами приобретенного дефицита AT III могут быть снижение его синтеза вследствие заболевания печени, повышенное потребление при сепсисе, экстракорпоральном кровообращении, повышенная потеря при нефротическом синдроме, массивной кровопотере [25]. AT III является ключевым ингибитором фактора свертывания крови X. Активность антитромбина значительно усиливается в присутствии гепарина. В свою очередь, антикоагулянтное действие гепарина зависит от присутствия данного фактора [26]. Активность AT III у детей в первом полугодии жизни значительно ниже, чем у детей старше 1 года. Если до 12 мес уровень его составляет 45–80% от уровня взрослого, то старше 1 года жизни колеблется от 65 до 100% [27]. Независимо от причины дефицита AT III клинические проявления его дефицита имеют схожие признаки: тромбоз подкожных, глубоких вен нижних конечностей; тромбоз вен малого таза; тромбоз легочной артерии; тромбоз магистральных вен и артерий. В дальнейшем на фоне выраженного дефицита может развиваться диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром). Общей чертой тромбозов, протекающих на фоне дефицита AT III, является развитие резистентности к гепарину [26]. В некоторых исследованиях показано, что у детей с венозными тромбозами дефицит антитромбина обнаруживается в 1,4–12,5% случаев [28]. Как упоминалось выше, к тяжелым тромбозам у детей могут predisposing и мутации в гене *SERPINC1* (гомозиготный вариант Phe229Leu), в результате которых происходит спонтанная полимеризация AT III в организме человека [29].

Семейная форма тромбофилии, характеризующаяся резистентностью фактора свертывания крови V к активированному протеину C, обусловлена Лейденской мутацией. Эта мутация впервые описана в 1994 г. [30]. Распространенность данной мутации в популяции зависит от расы: у лиц белой расы она может встречаться у 2–15% популяции, у лиц монголоидной и негроидной рас она почти не обнаруживается [31]. Среди мутаций гена, кодирующего фактор V, клиническое значение имеет полиморфизм R534Q G>A, который способствует развитию тромбозов у гетерозигот в 3–8 раз, у гомозигот — в 80 раз чаще, чем в популяции в целом. Вследствие этого оправданным является назначение профилактической антикоагулянтной терапии пациенту с данной мутацией перед оперативными вмешательствами, при серьезных травмах, при длительной иммобилизации, гормональной терапии [32, 33]. В литературе описаны случаи, когда сочетание мутаций в гене протромбина и фактора V может приводить к венозным тромбозам. Редкой патологией является двойная гомозиготность, которая может быть несовместима с жизнью [34].

Протромбин (FII) представляет собой ключевой фактор каскада коагуляции. Исследование полиморфизма 20210 G>A гена протромбина (*F2*) имеет прогностическое значение для определения риска развития инфарктов, аневризм коронарных артерий и других тромбозов. У пациентов — носителей данного полиморфизма чаще наблюдаются летальные исходы в послеоперационном периоде и при терапии онкозаболеваний [35]. При этой

мутации риск тромбозов выше в результате повышенной активности фактора протромбина в плазме крови [36].

Фактор коагуляции VII является активатором внешнего пути свертывания крови после повреждения тканей [37]. Известно, что ген *F7* содержит более 200 различных вариантов мутаций. Эти варианты включают в себя миссенс, нонсенс, небольшие вставки/делеции и мутации сайта сплайсинга в разных областях гена [38]. Полиморфизмы в гене фактора VII имеют защитный эффект против тромбозов. Гомозиготный фенотип A/A G10976A (rs6046) — замена гуанина [G] на аденин [A] в позиции 10976 гена фактора VII. Эта мутация может приводить к замене аргинина на глутамин (Arg353Gln) в позиции 353 белка. Этот полиморфизм обозначается также как R353Q. Генотип A/A приводит к снижению ферментативной активности фактора VII на 72% по сравнению с диким типом (генотип G/G). Носители гетерозиготного варианта имеют низкую вероятность инфаркта миокарда по сравнению с носителями генотипа G/G [39].

Наличие полиморфизма в гене фибриногена *FGB* 455 G>A можно расценивать как предиктор повышенного риска развития тромботических событий [40, 41]. В системе фибринолиза ингибитор активатора плазминогена является ключевой протеазой, регулирующей ее работу [42]. Полиморфизм в гене *SERPINE1/PAI-1* ингибитора активатора плазминогена (675 5G>4G) способен приводить к угнетению фибринолиза. Частота встречаемости 4G-аллеля данного полиморфизма в европейской популяции составляет 53–61% [43, 44]. Пациенты — носители этого полиморфизма имеют predisposition к инфаркту миокарда, ишемической болезни сердца, преэклампсии, атеросклерозу, инсулинорезистентности и ожирению, а также он может способствовать развитию диссеминированного сосудистого свертывания при менингококковой инфекции [45, 46]. Данные полиморфизмы могут служить пусковым фактором при частом невынашивании беременности [47].

Результатов исследований комплексной оценки нарушений в противосвертывающей системе и наличия полиморфизмов в генах коагуляции у детей при различной патологии сердечно-сосудистой системы, наследственных моногенных синдромах в литературе не представлено. В доступных зарубежных изданиях имеются сведения о высокой частоте смертности при развитии септических состояний у детей в случае дефицита ЕАК. В доступных источниках отечественной научной литературы отсутствуют данные об исследованиях по выявлению наследственного дефицита факторов свертывающей системы у детей. В Российской Федерации отсутствует классификация оценки риска клинически значимых тромбофилий у детей.

Авторы представляют первые результаты исследования наличия дефицита факторов противосвертывающей системы и полиморфизмов в генах коагуляции при различной патологии. В настоящее время исследование продолжается.

Цель исследования

Оценить изменения в системе физиологических антикоагулянтов у детей с различной патологией, перенесших новую коронавирусную инфекцию в семейных кластерах и, предположительно, имеющих полиморфные варианты некоторых генов коагуляции.

Методы

Дизайн исследования

В исследование были включены 33 пациента: 18 девочек, 15 мальчиков. Все дети в семейных кла-

стерах перенесли COVID-19. Медиана возраста у детей в исследовании составила 9,9 лет (6,1; 14,1). В первую группу вошли дети с поражением нервной системы ($n = 5$), во вторую — с заболеваниями сердечно-сосудистой системы ($n = 8$) в третью — с наследственными моногенными синдромами ($n = 5$), в четвертую — с генетически детерминированным нарушением соединительной ткани — синдромом гематомезенхимальной дисплазии (ГМД) ($n = 15$). Обсуждение результатов исследования проводилось на основании заключений генетика, педиатра, по результатам ультразвукового (УЗИ) и лабораторного исследований.

Все пациенты были осмотрены педиатром и узкими специалистами (детским кардиологом, генетиком, офтальмологом), всем проведены диагностические исследования (ЭхоКГ, УЗИ органов брюшной полости, почек, сердца, щитовидной железы, лабораторные исследования). Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Критерии соответствия

Критерии включения пациентов в исследование: возраст до 18 лет; перенесенный тяжелый COVID-19 в семейном кластере; наличие подтвержденного диагноза — кардиологической патологии, поражения нервной системы, синдрома ГМД, наследственных генетических синдромов. У всех законных представителей детей (и детей старше 15 лет) было взято информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: отказ от продолжения исследования, невозможность сопровождать ребенка на исследование.

Условия проведения

Работа проводилась в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН (Москва) в 2021–2022 гг. (с апреля 2022 г. учреждение переименовано в ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки РФ). Основной

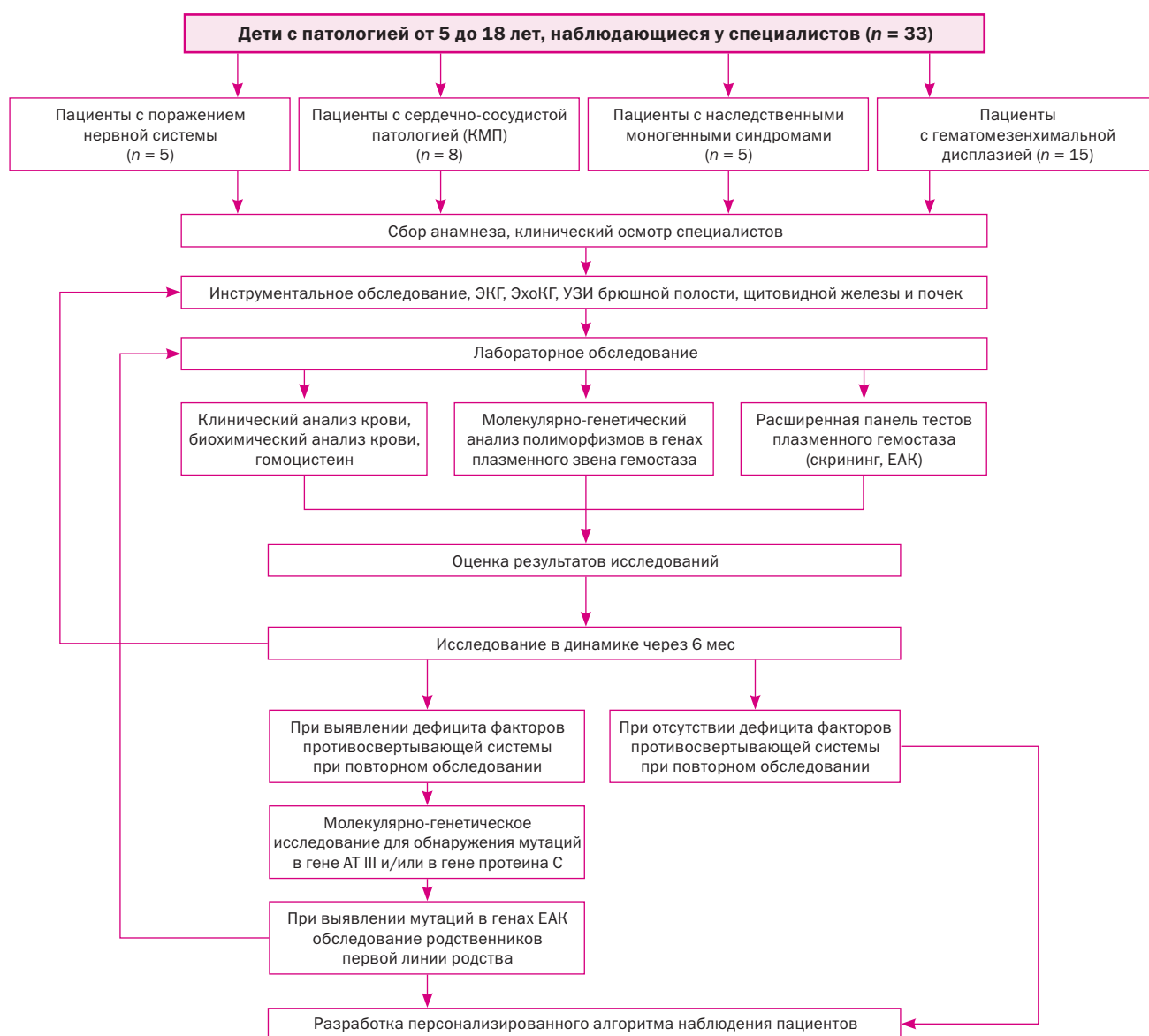


Рис. 1. Дизайн исследования

Примечание. КМП — кардиомиопатия; ЭКГ — электрокардиография; ЭхоКГ — эхокардиография; УЗИ — ультразвуковое исследование; AT III — антитромбин III; ЕАК — естественные антикоагулянты.

Fig. 1. Study design

Note. CMP (КМП) — cardiomyopathy; ECG (ЭКГ) — electrocardiography; EchoCG (ЭхоКГ) — echocardiography; U/S (УЗИ) — ultrasound examination; AT III — antithrombin III; NACs (ЕАК) — natural anticoagulants.

исход — оценка параметров системы гемостаза и наличия полиморфизмов в генах коагуляции.

Продолжительность исследования

В данную публикацию включены результаты первого этапа исследования (ноябрь–декабрь 2021 г.). Наблюдение за пациентами продолжается.

Использованные диагностические методы

Клинический осмотр. Клиническое обследование включало в себя тщательный сбор анамнеза жизни и болезни, жалобы пациента, общий осмотр пациента (пальпация, аускультация, измерение артериального давления, определение сатурации с использованием пульсоксиметра).

Лабораторная диагностика. Для исследования использовались пробирки с КЗ ЭДТА (клинический анализ крови и молекулярно-генетическое исследование), пробирки с 3,2% цитратом натрия (плазменный гемостаз) в качестве антикоагулянта. Молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов в генах плазменных факторов системы свертывания крови проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме «реального времени». Были исследованы полиморфизмы в генах протромбина *F2* (20210, G>A), фактора V — *F5* (R534Q, G>A), фактора VII — *F7* (R353Q, G>A), фибриногена — *FGB* (455, G>A), ингибитора активатора плазминогена — *SERPINE1* (675, 5G>4G).

Клинический анализ крови выполнялся из цельной крови на анализаторе Sysmex 1000i. Для выполнения исследований гемостаза использовались центрифугированная при 2000 G плазма и анализатор STA Compact Max. Применялась расширенная панель показателей: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, протромбин по Квику, тромбиновое время, АТ III, протеин С, протеин S, плазминоген. Оценка результатов исследований проводилась с учетом возрастных норм детской популяции [48].

Инструментальные методы. Проведение электрокардиографии, УЗИ органов брюшной полости, почек, щитовидной железы согласно протоколам.

Этическая экспертиза

Тема научно-исследовательской работы одобрена Локальным этическим комитетом (протокол № 148 от 15.01.2021) в рамках утверждения плана научных работ ЦКБ РАН. Включение в исследование проводи-

ли при получении подписанного добровольного информированного согласия на обследование от родителя или законного представителя ребенка либо от ребенка, достигшего возраста 15 лет.

Статистический анализ

Статистический анализ был выполнен с использованием модулей matplotlib, scipy, pandas и numpy в Python версии 3.9. Данные представлены в виде табличных данных. Сравнение независимых групп проводили при помощи критерия Манна – Уитни (в случае сравнения 2 выборок) и критерия Краскела – Уоллиса (≥ 3 выборок). Для сравнения категориальных признаков в таблицах 2×2 использовали критерий хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. FDR-поправка (false discovery rate) на множественные сравнения была рассчитана для корректировки множественной проверки гипотез, и на результаты FDR следует ориентироваться, выявляя значимые различия при сравнении более 2 групп. Проверка гипотез была двусторонней, значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование были включены 33 пациента: 18 девочек, 15 мальчиков. Медиана возраста составила 9,9 года [6,1; 14,1]. Распределение пациентов по группам исследования представлено в табл. 1. В соответствии с основным этиопатогенетическим фактором (по данным анамнеза, все дети перенесли новую коронавирусную инфекцию в семейных кластерах) для решения поставленных задач в исследование включили детей с поражением центральной нервной системы (5 пациентов: 1 ребенок с врожденной мышечной дистрофией, обусловленной мутацией в гене *COL6A1*, кодирующем коллаген VI типа; 2 детей с умеренной умственной отсталостью; 2 пациента с парциальным дефицитом когнитивных функций); заболеваниями сердечно-сосудистой системы (8 человек с гипертрофической кардиомиопатией); наследственными моногенными синдромами (5 человек: 2 ребенка с мукополисахаридозом (МПС) II, 1 ребенок с синдромом Ретта, 2 ребенка с глазокожным альбинизмом I типа); с генетически обусловленными нарушениями (дисплазиями) соединительной ткани, одним из вариантов которых является геморрагическая ГМД, проявляющаяся тромбогеморрагическим синдромом (15 пациентов) (см. рис. 1). Диагноз МПС детям был

Таблица 1. Распределение пациентов по группам наблюдения с учетом пола и возраста

Table 1. Patients' distribution on study groups by gender and age

Показатель	Все дети, <i>n</i> = 33 (%)	ГМД, <i>n</i> = 15 (%)	КМП, <i>n</i> = 8 (%)	НМС, <i>n</i> = 5 (%)	НС, <i>n</i> = 5 (%)	<i>p</i> *	<i>q</i> **
Пол						0,957	0,957
женский	18 (55)	8 (53)	5 (62)	2 (40)	3 (60)		
мужской	15 (45)	7 (47)	3 (38)	3 (60)	2 (40)		
Возраст						0,776	0,957
Me (IQR)	9,9 (6,1; 14,1)	11,3 (7,6; 14,2)	9,9 (6,0; 12,5)	6,2 (4,1; 13,0)	9,9 (5,0; 12,5)		
Min-Max	2,4; 18,0	3,0; 18,0	3,7; 17,9	3,8; 14,3	2,4; 15,8		

Примечание. <*> — точный тест Фишера, критерий Краскела – Уоллиса. <***> — FDR-поправка на множественные сравнения. ГМД — гематомезенхимальная дисплазия; КМП — кардиомиопатия; НМС — наследственный моногенный синдром; НС — нервная система. Me — медиана; IQR — межквартильный интервал.

Note. <*> — Fisher exact test, Kruskal – Wallis test. <***> — FDR-family-wise. HMD (ГМД) — hemato-mesenchymal dysplasia; CMP (КМП) — cardiomyopathy; IMS (НМС) — inherited monogenic syndrome; NS (НС) — nervous system. Me — median; IQR — interquartile range.

установлен на основании комплексного обследования, включающего определение гликозаминогликана в моче, определение активности лизосомных ферментов в крови, и данных молекулярно-генетического исследования. Диагнозы синдрома Ретта и глазок кожного альбинизма были подтверждены молекулярно-генетическими исследованиями.

Результаты диагностических тестов

При анализе показателей периферической крови было отмечено снижение уровня гемоглобина ниже возрастной нормы у 8 пациентов (6 девочек и 2 мальчика), что составило 33 и 13% соответственно ($p = 0,242$) от общего числа пациентов, при этом в половине случаев анемия наблюдалась у пациентов в группе с ГМД. Медиана гемоглобина у пациентов в исследовании составила 127 (121; 141) г/л, интервал колебался от 114 до 155 г/л. Оценка обмена железа проводилась согласно клиническим рекомендациям Национального общества детских гематологов и онкологов [49].

Авторами были проанализированы показатели коагулограммы (рис. 2). При исследовании плазменного гемостаза статистически значимых различий между нозологическими группами пациентов не выявлено.

В показателях коагулограммы незначительные отклонения в виде удлинения АЧТВ > 40 с были выявлены у 2 пациентов с синдромом ГМД (мальчик и девочка). Снижение уровня протромбина по Квику менее 70% выявлено почти у четверти пациентов ($n = 8$) — 6 девочек, 2 мальчика, при этом 7 детей были из группы пациентов с ГМД. Остальные показатели находились в пределах референсных интервалов.

В работе были изучены полиморфизмы в генах коагуляции. Результаты исследования клинически значимых из них представлены в табл. 2.

Как видно из таблицы, полиморфизмы в генах плазменного звена гемостаза чаще выявлялись у детей с ГМД.

Было установлено, что в группе наблюдения имеется ряд полиморфизмов в генах коагуляции: более чем у трети детей — в генах фибриногена, у одной пятой — в генах

VII фактора. В гене ингибитора активатора плазминогена полиморфизмы встречались чаще всего, в сумме в гетеро- и гомозиготном состояниях составив более половины случаев, при этом у части пациентов наблюдалось сочетание их с полиморфизмами в гене фибриногена. Мутация Лейдена в гетерозиготном состоянии встретилась у 3 пациентов, из них — у 2 девочек с синдромом ГМД. У этих пациентов имеется отягощенный семейный анамнез по наличию мутации Лейдена у родственников первой линии. У 1 мальчика с синдромом ГМД выявлена гетерозигота в гене протромбина.

Эти наблюдения совпадают с данными литературы о высокой частоте распространения данных полиморфизмов в популяции [50–54]. В незначительном количестве встречались полиморфизмы высокого риска развития тромбозов и тромбозомболий. Исследование дает возможность установить риски сердечно-сосудистых патологий.

При анализе зависимости типа полиморфизма генов коагуляции от нозологической группы заболевания каких-либо закономерностей на данном этапе работы не выявлено.

При исследовании активности основного фактора системы естественных антикоагулянтов установлена медиана значений АТ III — 110 (101; 115) %. При этом интервал значений активности данного фактора составил 70–132%. Незначительное снижение активности АТ III выявлено у 6% ($n = 2$) девочек с кардиомиопатиями, причем у одной девочки — в сочетании с недостаточностью протеина S. Недостаточность протеина S, являющегося кофактором протеина C, выявлена у трети пациентов, у девочек — чаще. Диапазон значений активности протеина S у этих пациентов составил от 59 до 70%. Из них более половины детей наблюдались в группе с ГМД. Недостаточность протеина C выявлена у 2 пациентов (мальчик и девочка) с синдромом ГМД. При этом у них также отмечалась недостаточность протеина S.

При инструментальном исследовании были выявлены изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у 15,1% ($n = 5$) пациентов, в том числе гипертрофия

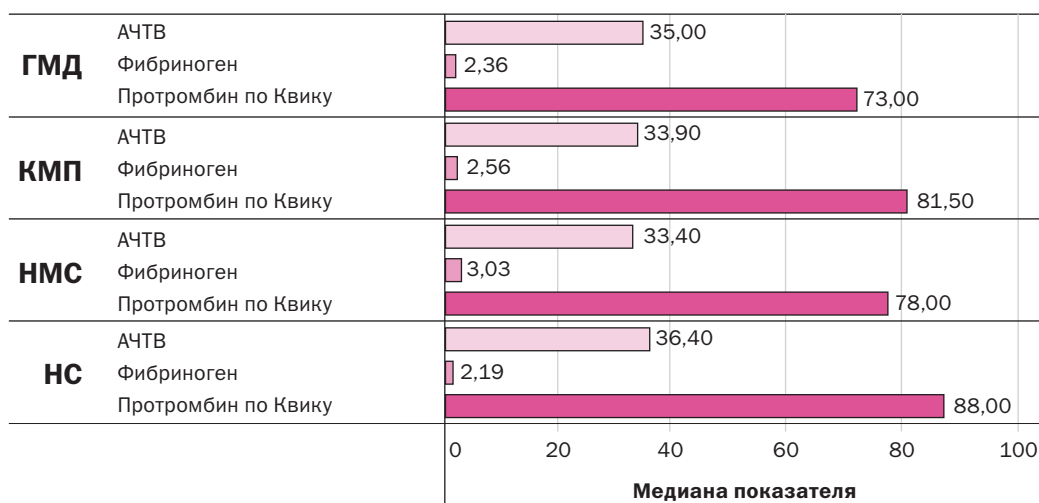


Рис. 2. Медианы показателей коагулограммы

Примечание. ГМД — гематомезенхимальная дисплазия; КМП — кардиомиопатия; НМС — наследственный моногенный синдром; НС — нервная система; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.

Fig. 2. Median coagulogram values

Note. HMD (ГМД) — hemato-mesenchymal dysplasia; CMP (КМП) — cardiomyopathy; IMS (НМС) — inherited monogenic syndrome; NS (НС) — nervous system; PPT (АЧТВ) — partial thromboplastin time.

Таблица 2. Наличие полиморфизмов в генах коагуляции**Table 2.** Polymorphisms in coagulation genes

Полиморфизм Ген	Вариант	Мальчики, абс./ группа	Девочки, абс./ группа	Пациенты с определенным полиморфизмом, % от общего числа детей
Ген F2 фактора свертывания II (протромбина) 20210 G>A	GA (гетерозигота)	1/ГМД	0	3,3
Ген F5 фактора свертывания V (мутация Лейдена) R534Q G>A	GA (гетерозигота)	1/ГМД	2/ГМД	9
Ген F7 фактора свертывания VII R353Q G>A	GA (гетерозигота)	3/ГМД 1/КМП	3/ГМД	21,2
Ген фибриногена FGB 455 G>A	GA (гетерозигота)	3/КМП 4/ГМД	3/КМП 4/ГМД	42,42
Ген ингибитора активатора плазминогена SERPINE1/PAI-1 675, 5G>4G	5G4G (гетерозигота)	4/ГМД	5/ГМД 3/КМП	36,36
Ген ингибитора активатора плазминогена SERPINE1/PAI-1 675, 5G>4G	4G4G (гомозигота)	4/ГМД 1/НМС 1/КМП	3/КМП 4/ГМД	39,4

Примечание. ГМД — гематомезенхимальная дисплазия; КМП — кардиомиопатия; НМС — наследственный моногенный синдром.

Note. HMD (ГМД) — hemato-mesenchymal dysplasia; CMP (КМП) — cardiomyopathy; IMS (НМС) — inherited monogenic syndrome.

левого желудочка, снижение насосной функции сердца в группе пациентов с кардиомиопатиями.

При инструментальном УЗИ брюшной полости были выявлены следующие отклонения: увеличение размеров печени — в 12,1% случаев ($n = 4$); гиперплазия мезентеральных лимфоузлов — в 9% ($n = 3$), изменение сосудистого рисунка печени — в 6% ($n = 2$). При этом сочетание изменений (гепатомегалия и лимфаденопатия) отмечено у 2 (6%) пациентов.

По данным УЗИ мочевыводящей системы выявлено удвоение лоханки у 6% ($n = 2$) детей, удвоение почек — у 3% ($n = 1$), при этом удвоение лоханки и почек — в 6% ($n = 2$) случаев.

Увеличение объема щитовидной железы выявлено у 6% ($n = 2$) пациентов, из них в одном случае — с диффузными изменениями в щитовидной железе. Расширенные фолликулы, кисты, асимметрия долей выявлены у 9% ($n = 3$) пациентов.

Предварительный анализ данных свидетельствует о необходимости использования молекулярно-генетических методов и расширенной панели коагулогических тестов у детей с различными заболеваниями. В настоящее время авторы продолжают исследование для проведения углубленного статистического анализа и оценки возможности разработки алгоритма обследования детей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Данное исследование касается изучения состояния факторов противосвертывающей системы и распространенности наиболее клинически значимых полиморфизмов в генах системы коагуляции, что позволяет выявить предикторы реализации тромботических событий при неблагоприятных условиях (хирургические операции, внутривенные катетеры, травмы, инфекционные заболевания) у детей в исследуемых группах.

Установлена частая выявляемость полиморфизмов в гене ингибитора активатора плазминогена SERPINE1/PAI-1 675, 5G>4G в гомозиготном состоянии — у 39,4% пациентов; у 36,4% пациентов в гетеро-

зиготном состоянии наряду с выявленными полиморфизмами в гене фибриногена FGB 455 G>A в гетерозиготном состоянии — в 42,4% случаев, при этом у части пациентов наблюдалось сочетание полиморфизмов в этих двух генах. Дефицит физиологических факторов противосвертывающей системы был выявлен у трети пациентов, при этом преобладал сниженный уровень протеина S, и в половине случаев при этом также были выявлены полиморфизмы в гене активатора плазминогена. Сочетание дефицита АТ III и полиморфизма в данном гене выявлено у 2 пациентов, имеющих также признаки кардиомиопатии при УЗИ. Наличие мутаций Лейдена выявлено у 3 пациентов, причем у 1 из них наблюдалось снижение уровня протеина С и его кофактора протеина S.

Фактором, ограничивающим интерпретацию результатов исследования, является относительно небольшой размер выборки. Увеличение выборки может повлиять на конечные результаты. В данный момент исследование продолжается.

Обсуждение основного результата исследования

Ранняя диагностика дефицита факторов системы физиологических антикоагулянтов, в том числе у пациентов, получающих различную фармакотерапию основного заболевания, позволит ощутимо повысить качество оказываемой медицинской помощи пациентам с различными генетическими заболеваниями. Предварительные результаты исследования свидетельствуют о частой выявляемости полиморфизмов в генах коагуляции у детей с различной патологией, особенно у детей с геморрагическими ГМД, проявляющимися тромбеморрагическим синдромом. Результаты продолжающегося исследования позволят определить частоту выявления полиморфизмов в детской популяции. В ряде случаев выявлено снижение активности факторов противосвертывающей системы (АТ III, протеина С и протеина S), что подтверждает выбранную концепцию работы и необходимость дальнейшего исследования, а также поиска и научного подтверждения

предикторов прогноза у детей в выбранных целевых группах.

Изучение генных полиморфизмов — основа предиктивной медицины. Полученные в работе результаты подтвердили роль данного исследования в мультидисциплинарном комплексе обследования и позволяют персонализировать стратегию ведения пациентов. До настоящего времени как специалистами практического звена, так и исследователями не уделялось должного внимания проблеме тромбогенного риска, в т.ч. у детей с различными хроническими заболеваниями, перенесших тяжелые формы инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе авторы представили первые результаты комплексного подхода к диагностике детей с различной патологией, включающего клинический осмотр врачей различных специальностей, а также диагностические УЗИ и лабораторные методы. На начальном этапе работы, которая продолжается по настоящее время, не были выявлены какие-либо статистически значимые взаимосвязи, что, возможно, связано с малой выборкой пациентов. Однако проводимая оценка полученных результатов позволила выявить другие, весьма важные для пациентов, результаты.

Как выявлено на первом этапе работы, наличие полиморфизмов в генах коагуляционного звена гемостаза довольно широко распространено среди детской популяции в Российской Федерации. Дефицит факторов противосвертывающей системы наблюдается у трети пациентов в обследуемых группах. При этом у некоторых пациентов имеются как сочетание полиморфизмов в генах коагуляции, так и снижение активности факторов ЕАК наряду с выявленными нарушениями при инструментальном обследовании. В дальнейшем выявленные отклонения в совокупности можно будет расценивать как предикторы развития событий тромбогенного риска у детей с различной наследственной патологией.

В настоящее время исследование продолжается.

ВКЛАД АВТОРОВ

О.Б. Гордеева — сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, написание текста рукописи и утверждение окончательного варианта для публикации.

Н.Д. Вашакмадзе — участие в редактировании рукописи, разработка дизайна исследования.

М.С. Карасева — обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста статьи, работа со списком литературы.

М.А. Бабайкина — разработка дизайна исследования, сбор данных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Michiels C. Endothelial cell functions. *J Cell Physiol.* 2003;196(3):430–443. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.10333>
2. Kenet G, Cohen O, Bajorat T, Nowak-Göttl U. Insights into neonatal thrombosis. *Thromb Res.* 2019;181(Suppl 1):S33–S36. doi: [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(19\)30364-0](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(19)30364-0)
3. Lynch JK, Hirtz DG, DeVeber G, Nelson KB. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics.* 2002;109(1):116–123. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.109.1.116>
4. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics.* 1995;96(5 Pt 1):939–943.
5. Nowak-Göttl U, von Kries R, Göbel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey.

Н.В. Журкова — участие в редактировании рукописи, анализ полученных данных.

М.А. Солошенко — анализ и статистическая обработка данных.

Е.В. Кретова — сбор и проведение анализа данных, участие в редактировании рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Olga B. Gordeeva — data collection, review of scientific publications on the topic of the article, data analysis, writing the text of the manuscript and approval of the final version for publication.

Nato D. Vashakmadze — participation in the editing of the manuscript, development of the design of the study.

Maria S. Karaseva — review of scientific publications on the topic of the article, writing the text of the article, working with the list of references.

Marina A. Babaykina — study design development, data collection.

Natalia V. Zhurkova — participation in the editing of the manuscript, analysis of the data obtained.

Margarita A. Soloshenko — analysis and statistical processing of data.

Elena V. Kretova — data collection and analysis, participation in the editing of the manuscript.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

О.Б. Гордеева

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

Н.Д. Вашакмадзе

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

М.С. Карасева

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

М.А. Бабайкина

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

Н.В. Журкова

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

М.А. Солошенко

<https://orcid.org/0000-0002-6150-0880>

Е.В. Кретова

<https://orcid.org/0000-0002-3159-269X>

Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1997;76(3):F163–F167. doi: <https://doi.org/10.1136/fn.76.3.f163>

6. Tuckuviene R, Christensen AL, Helgestad J, et al. Pediatric venous and arterial noncerebral thromboembolism in Denmark: a nationwide population-based study. *J Pediatr.* 2011;159(4):663–669. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.03.052>

7. Edstrom CS, Christensen RD. Evaluation and treatment of thrombosis in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol.* 2000;27(3):623–641. doi: [https://doi.org/10.1016/s0095-5108\(05\)70042-7](https://doi.org/10.1016/s0095-5108(05)70042-7)

8. Young G, Albiseti M, Bonduel M, et al. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observa-

- tional studies. *Circulation*. 2008;118(13):1373–1382. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.789008>
9. Hwang JH, Chung ML, Lim YJ. Incidence and risk factors of subclinical umbilical catheter-related thrombosis in neonates. *Thromb Res*. 2020;194:21–25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.034>
10. Cabannes M, Bouissou A, Favrais G, et al. Systematic ultrasound examinations in neonates admitted to NICU: evolution of portal vein thrombosis. *J Perinatol*. 2018;38(10):1359–1364. doi: <https://doi.org/10.1038/s41372-018-0132-9>
11. Dubbink-Verheij GH, Visser R, Roest AA, et al. Thrombosis after umbilical venous catheterisation: prospective study with serial ultrasound. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105(3):299–303. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-316762>
12. Ramenghi LA, Cardiello V, Rossi A. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis. *Handb Clin Neurol*. 2019;162:267–280. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64029-1.00012-6>
13. Ferrari F, Vagnarelli F, Gargano G, et al. Early intracardiac thrombosis in preterm infants and thrombolysis with recombinant tissue type plasminogen activator. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;85(1):F66–F69. doi: <https://doi.org/10.1136/fn.85.1.f66>
14. Ouellette AC, Darling EK, Sivapathasundaram B, et al. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Neonatal Renal Vein Thrombosis in Ontario: Population-Based Cohort Study. *Kidney360*. 2020;1(7):640–647. doi: <https://doi.org/10.34067/KID.0000912019>
15. Rizzi M, Goldenberg N, Bonduel M, et al. Catheter-Related Arterial Thrombosis in Neonates and Children: A Systematic Review. *Thromb Haemost*. 2018;118(6):1058–1066. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1642635>
16. Байрашевская А.В., Кытко О.В. Неонатальные тромбозы: причины, патогенез, особенности терапии // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2021. — Т. 66. — № 2. — С. 21–28. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-2-21-28> [Bairashevskaya AV, Kytko OV. Neonatal thrombosis: causes, pathogenesis, treatment features. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(2):21–28. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-2-21-28>]
17. Govaert P, Ramenghi L, Taal R, et al. Diagnosis of perinatal stroke II: mechanisms and clinical phenotypes. *Acta Paediatr*. 2009;98(11):1720–1726. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01462.x>
18. Simchen MJ, Goldstein G, Lubetsky A, et al. Factor v Leiden and antiphospholipid antibodies in either mothers or infants increase the risk for perinatal arterial ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40(1):65–70. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.527283>
19. Kenet G, Lüttkhoff LK, Albisetti M, et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*. 2010;121(16):1838–1847. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913673>
20. Torres VM, Saddi VA. Systematic review: hereditary thrombophilia associated to pediatric strokes and cerebral palsy. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(1):22–29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2014.08.004>
21. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). In: *National Library of Medicine*. 15 Sep 2022. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>. Accessed on September 16, 2022.
22. Coen Herak D, Lenicek Krleza J, Radic Antolic M, et al. Association of Polymorphisms in Coagulation Factor Genes and Enzymes of Homocysteine Metabolism With Arterial Ischemic Stroke in Children. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23(8):1042–1051. doi: <https://doi.org/10.1177/1076029616672584>
23. Шиффман Ф.Дж. *Патофизиология крови: монография*. — М.: Бином; 2017. — 448 с. [Schiffman FJ. *Hematologic Pathophysiology: Monography*. Moscow: Binom; 2017. 448 p. (In Russ).]
24. Kim HJ, Seo JY, Lee KO, et al. Distinct frequencies and mutation spectrums of genetic thrombophilia in Korea in comparison with other Asian countries both in patients with thromboembolism and in the general population. *Haematologica*. 2014;99(3):561–569. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.092023>
25. Obeagu EI, Nwosu DC, Obeagu GU. Antithrombin III: A Review. *Int J Curr Res Biol Med*. 2022;7(2):20–27. doi: <https://doi.org/10.22192/ijcrbm.2022.07.02.002>
26. Bauer KA. Antithrombin deficiency. In: *UpToDate*. November 16, 2021. Available online: https://www.uptodate.com/contents/antithrombin-deficiency?search=heparin%20antithrombin&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Accessed on September 17, 2022.
27. Achey MA, Nag UP, Robinson VL, et al. The Developing Balance of Thrombosis and Hemorrhage in Pediatric Surgery: Clinical Implications of Age-Related Changes in Hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620929092. doi: <https://doi.org/10.1177/1076029620929092>
28. Рудзевич А.Ю. Изменения гемостаза у беременных с тромбофилией, возможность профилактики осложнений беременности при приобретенной тромбофилии и антифосфолипидном синдроме // *Научное обозрение. Медицинские науки*. — 2019. — № 1. — С. 48–54. [Rudzevich AYU. Changes in hemostasis in pregnant women with thrombophilia, possibility of prevention of complications of pregnancy in thrombophilia and antifosfolipid syndrome. *Scientific Review. Medical Sciences*. 2019;(1):48–54. (In Russ).]
29. Navarro-Fernández J, de la Morena-Barrio ME, Padilla J, et al. Antithrombin Dublin (p.Val30Glu): a relatively common variant with moderate thrombosis risk of causing transient antithrombin deficiency. *Thromb Haemost*. 2016;116(01):146–154. doi: <https://doi.org/10.1160/TH15-11-0871>
30. Bertina R, Koeleman B, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994;369(6475):64–67. doi: <https://doi.org/10.1038/369064a0>
31. Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, Buring JE. Ethnic Distribution of Factor V Leiden in 4047 Men and Women: Implications for Venous Thromboembolism Screening. *JAMA*. 1997;277(16):1305–1307. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03540400055031>
32. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood*. 1995;85(6):1504–1508.
33. Ibrahim-Kosta M, Suchon P, Couturaud F, et al. Minor allele of the factor V K858R variant protects from venous thrombosis only in non-carriers of factor V Leiden mutation. *Sci Rep*. 2019;9(1):3750. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40172-x>
34. Abukhiran I, Jasser J, Bhagavathi S. Double-homozygosity for Factor V Leiden and Prothrombin c.*97G > A Mutation in a Young Female with Recurrent Fetal Losses and no Venous Thromboembolism. *Hum Pathol (N Y)*. 2020;22:200425. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ehpc.2020.200425>
35. Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism-pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2001;86(3):809–816. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1616136>
36. Momot AP, Nikolaeva MG, Yasafova NN, et al. Clinical and laboratory manifestations of the prothrombin gene mutation in women of reproductive age. *J Blood Med*. 2019;10:255–263. doi: <https://doi.org/10.2147/JBM.S212759>
37. Davie EW, Fujikawa K, Kisiel W. The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation. *Biochemistry*. 1991;30(43):10363–10370. doi: <https://doi.org/10.1021/bi00107a001>
38. Giansily-Blaizot M, Rallapalli PM, Perkins SJ, et al. The EAHAD Blood Coagulation Factor VII Variant Database. *Hum Mutat*. 2020;41(7):1209–1219. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.24025>
39. Shahbazi S, Mahdian R. Factor VII Gene Defects: Review of Functional Studies and Their Clinical Implications. *Iran Biomed J*. 2019;23(3):165–174. doi: <https://doi.org/10.29252/23.3.165>
40. Hu X, Wang J, Li Y, et al. The β -fibrinogen gene 455G/A polymorphism associated with cardioembolic stroke in atrial fibrillation with low CHA2DS2-VaSc score. *Sci Rep*. 2017;7(1):17517. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17537-1>
41. Bigdeli R, Younesi MR, Panahnejad E, et al. Association between thrombophilia gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss risk in the Iranian population. *Syst Biol Reprod Med*. 2018;64(4):274–282. doi: <https://doi.org/10.1080/19396368.2018.1456576>

42. Dellas C, Loskutoff DJ. Historical analysis of PAI-1 from its discovery to its potential role in cell motility and disease. *Thromb Haemost.* 2005;93(4):631–640. doi: <https://doi.org/10.1160/TH05-01-0033>
43. Li X, Liu Y, Zhan R, et al. Meta-Analysis of the Association between Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Polymorphism and Recurrent Pregnancy. *Loss Med Sci Monit.* 2015;21:1051–1056. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.892898>
44. Wang S. PAI-1 4G/5G polymorphism contributes to cancer susceptibility: evidence from meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(2):e56797–e56797. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056797>
45. Sillen M, Declerck PJ. Targeting PAI-1 in cardiovascular disease: structural insights into PAI-1 functionality and inhibition. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:622473. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.622473>
46. Ozdemir O, Yenicesu GI, Silan F, et al. Recurrent pregnancy loss and its relation to combined parental thrombophilic gene mutations. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2012;16(4):279–286. doi: <https://doi.org/10.1089/gtmb.2011.0191>
47. Klimczak-Bitner AA, Bitner J, Hiruta K, Szemraj J. Exploring a possible association between the occurrence of the *SERPINE1*-675 4G/5G (rs1799889) polymorphism and the increased risk of esophageal cancer in the Caucasian population. *Biochem Biophys Rep.* 2021;28:101147. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2021.101147>
48. Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost.* 2006;95(2):362–372. doi: <https://doi.org/10.1160/TH05-01-0047>
49. *Детская гематология: клинические рекомендации* / под ред. А.Г. Румянцев, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. — 656 с. [*Detskaya gematologiya: Clinical guidelines.* Rumyantsev AG, Maschan AA, Zhukovskaya EV, eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 656 p. (In Russ.)]
50. van Ommen CH, Heijboer H, van den Dool EJ, et al. Pediatric venous thromboembolic disease in one single center: congenital prothrombotic disorders and the clinical outcome. *J Thromb Haemost.* 2003;1(12):2516–2522. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00465.x>
51. Revel-Vilk S, Chan A, Bauman M, Massicotte P. Prothrombotic conditions in an unselected cohort of children with venous thromboembolic disease. *J Thromb Haemost.* 2003;1(5):915–921. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00158.x>
52. Li Y, Bezemer ID, Rowland CM, et al. Genetic variants associated with deep vein thrombosis: the F11 locus. *J Thromb Haemost.* 2009;7(11):1802–1808. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03544.x>
53. Jordan FL, Nandorff A. The familial tendency in thrombo-embolic disease. *Acta Med Scand.* 1956;156(4):267–275. doi: <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1956.tb00084.x>
54. Jiang J, Liu K, Zou J, et al. Associations between polymorphisms in coagulation-related genes and venous thromboembolism: A meta-analysis with trial sequential analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(13):e6537. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006537>

Статья поступила: 06.05.2022, принята к печати: 26.08.2022
The article was submitted 06.05.2022, accepted for publication 26.08.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Гордеева Ольга Борисовна, к.м.н. [*Olga B. Gordeeva*, MD, PhD]; **адрес:** Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1 [**address:** 10, str. 1, Fotievoy street, 119333, Moscow, Russian Federation]; **телефон:** 8 (499) 400-47-33; **eLibrary SPIN:** 2562-7725

Вашакмадзе Нато Джумберовна, д.м.н., профессор [*Nato D. Vashakmadze*, MD, PhD, Professor]; **eLibrary SPIN:** 2906-9190

Карасева Мария Сергеевна [*Maria S. Karaseva*, MD]; **eLibrary SPIN:** 8370-3480

Бабайкина Марина Анатольевна [*Marina A. Babaykina*, MD]; **eLibrary SPIN:** 3557-5876

Журкова Наталья Вячеславовна, к.м.н. [*Natalia V. Zhurkova*, MD, PhD]; **eLibrary SPIN:** 4768-6310

Солошенко Маргарита Александровна, к.м.н. [*Margarita A. Soloshenko*, MD, PhD]; **eLibrary SPIN:** 2954-9873

Кретова Елена Владимировна [*Elena V. Kretova*, MD]

А.И. Хавкин^{1, 3}, В.П. Новикова², А.Ю. Трапезникова²¹ НИКИ детства, Москва, Российская Федерация² СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация³ НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Кишечная микробиота и инверсия сна

Автор, ответственный за переписку:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии, гепатологии и абдоминальной хирургии, главный научный сотрудник отдела педиатрии ГБУЗ МО «НИКИ детства Министерства здравоохранения Московской области», главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева, профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета

Адрес: 115093, Москва, Большая Серпуховская, д. 62, тел.: +7 (499) 237-02-23, e-mail: gastropedclin@gmail.com

Известно, что различные факторы образа жизни человека и окружающей среды влияют на сон. За последнее десятилетие выросло число взрослых людей и детей, страдающих хроническим нарушением сна. Доказано, что недостаток сна и нарушение циркадных ритмов связаны с неблагоприятными метаболическими последствиями для здоровья. Зачастую данные нарушения сочетаются с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, сопровождающимися дисбиозом. В последние годы было проведено значительное число исследований на животных моделях, показывающих взаимосвязь между микробиотой кишечника и функциями мозга. На основе их ученые наглядно демонстрировали роль кишечной микробиоты в регулировании работы головного мозга, сна и поведения. Число исследований, проведенных с вовлечением добровольцев, в настоящее время ограничено. Бактерии, составляющие микробиоту кишечника, оказывают значительное непосредственное влияние на состояние здоровья человека, синтезируя и секретируя биологически активные вещества, такие как витамины, незаменимые аминокислоты, липиды и другие. Также они способны оказывать опосредованное влияние путем модуляции метаболических процессов и иммунной системы. Изменения в микробном разнообразии кишечника происходят при недостатке сна и смещении циркадных ритмов, что способно привести к изменениям в структуре и функциях микроорганизмов, живущих в кишечнике. Это, в свою очередь, может привести к изменению в составе и количестве синтезируемых данными микроорганизмами метаболитов (таких как короткоцепочечные жирные кислоты и вторичные желчные кислоты), что способствует развитию хронического воспаления, увеличению массы тела и эндокринным изменениям. В данной статье представлен обзор литературы, посвященный вопросам взаимодействия микробиоты кишечника и процессов, происходящих во время сна.

Ключевые слова: сон, циркадный ритм, микробиота кишечника, микроРНК, ГАМК

Для цитирования: Хавкин А.И., Новикова В.П., Трапезникова А.Ю. Кишечная микробиота и инверсия сна. Педиатрическая фармакология. 2022;19(4):336–341. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i4.2442>

Anatoly I. Khavkin^{1, 3}, Valeriya P. Novikova², Anna Yu. Trapeznikova²¹ Research and Clinical Institute for Children, Moscow, Russian Federation² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation³ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Intestinal Microbiota and Sleep Inversion

Various human lifestyle and environmental factors are known to influence sleep. The number of adults and children suffering from chronic sleep disorders has grown over the past decade. Lack of sleep and impaired circadian rhythms have been proven to be associated with adverse metabolic health effects. Often, such disorders are associated with gastrointestinal tract diseases, and accompanied by dysbiosis. Significant number of studies have been conducted on animal models in recent years. They have shown the correlation between the gut microbiota and brain functions. According to these results scientists have clearly demonstrated the role of gut microbiota in regulating brain function, sleep, and behavior. The number of studies with volunteers is currently limited. The bacteria forming gut microbiota have significant impact on human health by synthesizing and secreting biologically active substances such as vitamins, essential amino acids, lipids, and others. Moreover, they have an indirect effect by modulating metabolic processes and the immune system. Changes in gut microbiota diversity occur due to the lack of sleep and shifting circadian rhythms, and it can lead to changes in the structure and function of microorganisms living in the gut. This can lead to changes in the composition and number of metabolites synthesized by these microorganisms (such as short-chain fatty acids and secondary bile acids) which contributes to the development of chronic inflammation, increased body weight and endocrine changes. This article provides the literature review on issues of interaction between gut microbiota and processes occurring during sleep.

Keywords: sleep, circadian rhythm, gut microbiota, miRNA, GABA

For citation: Khavkin Anatoly I., Novikova Valeriya P., Trapeznikova Anna Yu. Intestinal Microbiota and Sleep Inversion. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(4):336–341. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i4.2442>

Масса микробиоты кишечника составляет около 1,5 кг, а число бактерий, не считая вирусов и грибов, сопоставимо с количеством клеток организма человека [1]. При этом в микробиоте содержится больше ДНК с большим количеством генов, чем в клетках человека. Современные методы секвенирования ДНК и биоинформатического анализа позволили определить архитектуру и функции микробиоты, включающей бактерии, вирусы, грибы и археи [2, 3]. В настоящее время известны 25 типов бактерий, при этом наиболее представлены типы *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Cyanobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia*. Типы *Bacteroidetes* и *Firmicutes* составляют около 80% всей микробиоты кишечника. Тип *Firmicutes* включает ряд родов: *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* и *Ruminococcus*. Тип *Bacteroidetes* преимущественно состоит из *Bacteroides* и *Prevotella*. В типе *Actinobacteria* преобладают *Bifidobacterium* [4].

Ряд родов классифицируются как полезные симбионты или как потенциальные патогены. Измененное соотношение симбионтов и патогенов обуславливает высокий риск болезней. Например, бифидо- и лактобактерии обычно рассматриваются как полезные бактерии и часто являются основой пробиотических препаратов. Штаммы рода *Clostridium* или таксоны, образующие липополисахариды, такие как *Enterobacteriaceae*, ассоциированы с рядом болезней [5]. Хотя это несколько спорно, изменение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*, показывающее взаимосвязь между двумя доминирующими типами, было связано с различными патологиями [6]. В настоящее время начинает превалять концепция, что изучение функционального состояния микробиоты имеет большее значение, чем описание общей архитектуры.

В кишечнике человека обнаружено более 1500 видов бактерий, однако по-прежнему отсутствует консенсус относительно структуры его нормальной микробиоты, поскольку она обладает значительными индивидуальными различиями. Это затрудняет формулировку четкого определения дисбиоза [7].

Доказано, что большое микробное разнообразие — одна из составляющих здоровья. После 3 лет состав кишечной микробиоты относительно стабилен, а основными факторами, влияющими на ее структуру и функцию, являются диета, физические упражнения, стресс, болезни и лекарства [8]. Так, средиземноморская диета, богатая фруктами, овощами, орехами, ферментированными продуктами и рыбой, обеспечивает оптимальные количественно-качественные характеристики микробиоты [9]. До 80% лекарств влияют на микробиоту кишечника, и многие из них оказывают негативное воздействие [10]. Например, после антибактериальной терапии микробиота возвращается в доантибиотическое состояние в течение 12 нед.

С возрастом разнообразие кишечной микробиоты уменьшается [11]. Здоровые пожилые люди, как правило, сохраняют микробное разнообразие, в отличие от тех, кто страдает хроническими заболеваниями, а сдвиги в составе микробиоты, в свою очередь, могут лежать в основе многих заболеваний этой возрастной группы, в том числе связанных с головным мозгом.

Чем же это обусловлено? Необходимо отметить, что все важные нейротрансмиттеры могут продуцироваться кишечной микрофлорой. Применительно к общеизвестным пробиотикам было показано, что γ -аминомасляная кислота (ГАМК — GABA), основной ингибирующий нейротрансмиттер центральной

нервной системы млекопитающих, продуцируется штаммами *Lactobacilli* и *Bifidobacteria*: *Lactobacillus brevis*, *Bifidobacterium dentium*, *Bifidobacterium adolescentis* и *Bifidobacterium infantis*. То есть ряд пробиотических бактерий могут обладать терапевтическим потенциалом в модуляции экспрессии центральных ГАМК-рецепторов, опосредуя депрессию и тревожное поведение, что было показано на примере *Lactobacillus rhamnosus* [4, 12]. Помимо ГАМК, микробиота участвует в синтезе и метаболизме норадреналина, дофамина, серотонина и гистамина, белков — регуляторов аппетита (например, грелина и лептина). При этом ГАМК вырабатывается всеми видами лактобацилл [13]. Помимо лакто- и бифидобактерий, синтезировать ГАМК могут и другие пробиотические бактерии, например молочные пропионовокислые бактерии (ПКБ) *Propionibacterium freudenreichii*.

Таким образом, определенные микроорганизмы имеют возможность оказывать влияние (положительное или отрицательное) на мозг человека посредством секреции различных нейроактивных молекул и гормоноподобных веществ. С другой стороны, бактерии имеют рецепторы этих гормонов и могут связываться с мозгом, обуславливая двустороннюю связь. Как пример: лактобациллы и бифидобактерии синтезируют ГАМК, которая уменьшает беспокойство и стресс, в то время как *Escherichia*, *Bacillus* и *Saccharomyces* синтезируют норадреналин [1, 7]. С учетом того, что молочные ПКБ активно стимулируют рост бифидобактерий, использование ПКБ является очень привлекательным методом с точки зрения повышения кишечно-микробного продуцирования ГАМК. Тем не менее, для того чтобы эффективно использовать модуляцию кишечной микробиоты с целью увеличения продукции ГАМК, следует учитывать, что могут быть как бактерии — продуценты ГАМК, так и бактерии — потребители ГАМК (или вообще ингибиторы синтеза ГАМК либо самих ГАМК-продуцирующих бактерий).

Реализация физиологического (или патофизиологического) процесса взаимодействия в рамках оси «микробиота – кишечник – мозг» осуществляется через энтеральную нервную систему и другие коммуникационные сети головного мозга, такие как блуждающий нерв. В случае серотонина было показано, что бифидобактерии повышают уровень триптофана в плазме [14]. Последний является строительным блоком серотонина, а человеческий мозг обладает ограниченными возможностями для его хранения. Вполне вероятно, что диета и синтез бифидобактерий играют важную роль в поддержании нормальной центральной серотонинергической функции. Если бы диета была единственным источником триптофана, вполне вероятно, что несколько дней голодания оказали бы сильное влияние на настроение. В таких обстоятельствах микробное производство является важной альтернативой пищевому триптофану.

Пути связи между кишечными микробами и мозгом полностью не выяснены, но на сегодняшний день уже известно, что они включают нервные, эндокринные, иммунные и метаболические пути [15]. При этом блуждающий нерв является основным путем двунаправленной передачи информации между кишечником и мозгом, обеспечивая аксональный ток различных нейротрансмиттеров и нейромедиаторов [16]. Бактериальные и кишечные метаболиты (короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), триптофан, лептин и грелин) попадают в мозг через кровоток. Доказано, что одна из КЦЖК — соль масляной кислоты бутират — является ингибитором гистоновых деацетилаз и тем самым действует как эпи-

генетический регулятор [17]. Она также обладает способностью влиять на рецепторы, связанные с G-белком, а именно на рецепторы свободных жирных кислот [18, 19]. Цитокины — иммунорегуляторные молекулы, вырабатываемые в кишечнике, также могут влиять на функцию мозга, особенно в тех его областях, где отсутствует гематоэнцефалический барьер, — таких как гипоталамус.

За последнее десятилетие несколько групп исследовали микробиоту кишечника при различных неврологических расстройствах, рассматривая такие состояния, как нарушения в оси «мозг — кишечник — микробиота» [20–23]. Доказано, что любое значительное нарушение композиции кишечной микробиоты может повлиять на функцию мозга и привести к ряду психоневрологических расстройств [24].

Взаимосвязь нарушений сна и кишечной микробиоты

Сон является неотъемлемой частью жизни каждого человека. Согласно рекомендации Национального общества по сомнологии и медицине сна, взрослым людям требуется от 7 до 9 ч сна в ночное время суток [4]. Хроническая депривация сна неблагоприятна для здоровья и влечет за собой повышенные риски возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, сахарного диабета 2-го типа, некоторых раковых заболеваний и пр. Также длительное нарушение сна имеет и кумулятивные нейрокогнитивные эффекты: нарушение внимания и снижение времени быстрой реакции [4]. Бессонница является предиктором возникновения депрессии, тревоги, злоупотребления алкоголем. Показано, что уменьшение количества рекомендуемого времени ночного сна и частые ночные пробуждения в периоде новорожденности в дальнейшем приводят к увеличению риска возникновения ожирения и бронхиальной астмы [11, 17]. Согласно данным Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention), более 1/3 (37,1%) взрослых в Соединенных Штатах спят менее 7 ч ночью [4, 23]. Данные по Российской Федерации в литературе отсутствуют.

Выделяют два компонента физиологического сна: фазы быстрого (REM) и медленного сна (NREM), доля которых составляет примерно 20–25 и 75–80% от общего времени сна [12]. Поддержание цикла сна/бодрствования осуществляется посредством эндокринной регуляции, мелатонина, максимальная секреция которого приходится на ночное время суток, обуславливая процессы засыпания и поддержания сна [18]. Однако мелатонин регулирует также и ритмы потребления пищи, отвечая совместно с другими нейропептидами (пептидом YY, грелином и лептином) за возникновение чувств голода и насыщения [15, 25].

В последнее десятилетие активно изучается связь нарушения сна и заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ввиду того что нарушение микробиоты кишечника связано с развитием колоректального рака, широкого спектра нервно-психических расстройств (депрессия, болезни Альцгеймера и Паркинсона, аутизм, рассеянный склероз), что позволяет предположить, что кишечная микробиота влияет на различные функции и развитие головного мозга [26, 27]. Микробиота играет важную роль в патогенезе таких хронических заболеваний, как ожирение, метаболический синдром, сердечно-сосудистые болезни и воспалительные заболевания кишечника [28, 29]. От состава кишечной микробиоты зависит поддержание иммунитета и гомеостаза, микро-

биота каждого человека имеет свой уникальный состав и динамически меняется на протяжении всей жизни [8, 20, 29, 30].

Наиболее чувствительна к воздействию неблагоприятных факторов неонатальная кишечная микробиота в периоды новорожденности и младенчества. Любые манипуляции, характер родов, степень зрелости, медикаментозная терапия, в том числе и антибактериальная терапия, при воздействии на процессы контаминации ЖКТ новорожденного ребенка приводят к инверсии количественно-качественных характеристик микробиоты, уменьшению ее разнообразия, несмотря на консервативный, ограниченный состав микробиома ребенка раннего возраста. Тем не менее, это делает ребенка более подверженным инфекционным и неинфекционным заболеваниям — как в раннем возрасте, так и в будущем [31, 32].

Микробная колонизация кишечника начинается внутриутробно и продолжается приблизительно до 3 лет [1, 4, 9]. Установлено, медицинские вмешательства в антен- и постнатальный периоды приводят к снижению обилия бифидобактерий и представителей семейства *Bacteroidaceae* и увеличению числа микроорганизмов рода *Clostridium* и энтеробактерий [3, 16]. В проведенном исследовании отмечено, что раннее воздействие антибиотиков имело длительные последствия для формирования иммунитета и процессов обмена веществ. При этом чем раньше назначались антибиотики, тем значительнее были выражены метаболические изменения [5].

В норме в кишечной микробиоте преобладают грамположительные *Firmicutes* и грамотрицательные *Bacteroidetes* [29]. Показано, что дисбаланс в соотношении *Firmicutes/Bacteroidetes* тесно связан с развитием ряда патологий [24]. Группой ученых под руководством I. Moreno-Indias (2015) было проведено сравнительное исследование, описывающее изменения фекальной микробиоты у экспериментальных моделей двух групп [25]. Первая группа подвергалась интермиттирующей гипоксии, моделирующей синдром обструктивного апноэ сна, и находилась на обычной диете, а вторая подвергалась интермиттирующей гипоксии, но находилась на диете с высоким содержанием жира. У моделей первой группы отмечалось увеличение в соотношении *Firmicutes/Bacteroidetes*, которое, в свою очередь, было связано с увеличением относительной численности бактерий, продуцирующих лактат, и снижением относительной численности бактерий, продуцирующих КЦЖК [7, 24, 27–29]. Кроме того, вследствие длительной фрагментации сна изменяется пищевое поведение, что способствует развитию ожирения и метаболических нарушений. Изменение микробиоты кишечника приводит к увеличению проницаемости кишечника, а также к развитию системного воспаления и воспаления жировой ткани, что сопровождается формированием резистентности к инсулину [26, 29].

R.P. Smith и соавт. показали, что сбалансированная высокая численность бактерий родов *Bacteroidetes/Firmicutes* положительно коррелировала с эффективностью сна, в то время как численность бактерий только рода *Bacteroidetes* имела отрицательную корреляцию с фрагментацией сна [29–33]. В настоящее время появляется все больше доказательств того, что составляющие эти семейства микроорганизмы способны модулировать циркадный ритм и потребление пищи, которые, в свою очередь, оказывают влияние на качество ночного сна [25, 27, 29, 34, 35]. С. Benedict

и соавт. также обнаружили, что частичная депривация сна изменяет соотношение между этими двумя родами [1, 36]. Однако S.L. Zhang и соавт. не смогли найти никаких изменений в соотношении бактерий этих двух родов после депривации сна [37].

В 2019 г. группой исследователей было показано, что интермиттирующая гипоксия и фрагментация сна могут вызывать нарушение микробиоты кишечника у человека: продемонстрированы изменения в кишечной микробиоте в виде снижения уровня бактерий, продуцирующих КЦЖК, и повышения уровня патогенных микроорганизмов. Это приводило к изменениям кишечного эпителиального барьера, повышению кишечной проницаемости, локальному и системному воспалению различной интенсивности, метаболическим заболеваниям [7, 21]. Помимо этого, исследователи отмечают параллельное влияние микробиоты кишечника — не только на пищеварительную, метаболическую и иммунную функции организма, но и на регуляцию сна и психическое состояние человека [21]. Это достигается путем тесного взаимодействия составляющих оси «микробиота — кишечник — мозг» с эмоциями, физиологическим стрессом и циркадными ритмами. А на режим сна влияют такие факторы, как изменение кишечной проницаемости, работа иммунной системы, возникновение воспаления, аккумуляция энергии и бактериальное разнообразие [13, 21, 26]. R.M. Voigt и соавт. обнаружили, что мутации генов, ответственных за циркадные ритмы, вызывают дисбиоз кишечника, что усугубляется нарушением пищевого поведения [35]. Смещение циркадных ритмов, депривация сна и сменный график работы могут изменять экспрессию генов циркадных ритмов и структуру микробного сообщества кишечника [19]. X. Liang и соавт. обнаружили, что два основных компонента кишечной микробиоты, *Bacteroidetes/Firmicutes*, проявляли в течение суток циклические изменения, которые были связаны с биологическими часами и полом хозяина [22]. Нарушение сна также приводит к изменению фекальных уровней бактериально модифицированных метаболитов, включая желчные кислоты [2].

Показано, что разнообразие и количество микроорганизмов, составляющих микробиоту кишечника, в особенности таких типов, как *Bacteroidetes* и *Clostridia*, циклично колеблются в зависимости от степени освещенности. В эксперименте ученые изучали микробиоту кишечника у моделей, часть которых подвергалась регулярной смене цикла «день/ночь» («свет/темнота»), а другая часть постоянно находилась в темноте. Экспериментальные модели, пребывавшие в темноте, теряли ритмическую перистальтику кишечника, и у них наблюдалось обилие *Clostridia*. В то время как в первой группе изменений не обнаружено [36]. Также было показано, что депривация сна и связанное с этим снижение уровня мелатонина приводят к дисфункции кишечного барьера [10]. У таких экспериментальных моделей наблюдалось значительное повышение уровня норадреналина и снижение мелатонина в плазме крови. В соответствии со снижением уровня мелатонина наблюдалось снижение антиоксидантной способности, снижение противовоспалительных цитокинов и повышение провоспалительных цитокинов, что в дальнейшем приводило к повреждению слизистой оболочки толстой кишки.

Высокопроизводительное пиросеквенирование 16S рРНК показало, что степени α - и β -разнообразия микробиоты толстой кишки были ниже у эксперимен-

тальных моделей, лишенных сна, особенно количество *Akkermansia* и *Bacteroides* spp. В то же время количество патогенных бактерий рода *Aeromonas* было заметно увеличено. Введение дополнительной добавки мелатонина в дозах 20 и 40 мг/кг в сутки способствовало обратному росту симбионтных штаммов микроорганизмов, снижению числа патогенных бактерий, купированию дисбиоза кишечника, репарации поврежденной слизистой оболочки толстой кишки. Ученые пришли к выводу, что дисфункция кишечного барьера может быть результатом снижения уровня мелатонина, а не инверсии ночного сна как такового [10].

Депривация сна и микроРНК

Помимо особенностей микробиоты и ее продуктов метаболизма, в механизмах депривации сна могут принимать участие и другие факторы эпигенетической регуляции экспрессии генов. В частности, микроРНК человеческого, бактериального и пищевого происхождения [38, 39].

Показано, что депривация сна значительно изменяет профили метилирования ДНК и, соответственно, синтез РНК, в том числе микроРНК [40]. С другой стороны, микроРНК участвуют в регуляции циркадных ритмов, которые регулируют циклы сна и бодрствования [38]. Нарушение биогенеза микроРНК может привести к изменению циркадных ритмов и потенциально повлиять на когнитивные способности. У пациентов с депрессией и поздней бессонницей были обнаружены генетические варианты микроРНК miR-182, которые вызывают ингибирование экспрессии белков циркадных часов CLOCK и DSIP [41]. Кроме того, нарушение экспрессии miR-182, наряду с miR-132 и miR-124, наблюдается при депривации фазы парадоксального сна и приводит к нарушению гиппокамп-зависимой долговременной памяти [42]. В то же время заметно изменяется синтез фактора роста BDNF (нейротрофический фактор, вариант транскрипта 6), который участвует в консолидации памяти во время сна [42]. Кроме того, miR-132 является ключевым путем для связи циркадного ритма и ритма когнитивных способностей [43]. Депривация сна также нарушает содержание микроРНК let-7b, miR-125a и miR-138 [38]. Считается, что индукция эпигенетических процессов, вызванных депривацией сна, осуществляется сигнальными каскадами, регулируемыми синаптическую пластичность [44]. Нарушение сна часто встречается при тревожных расстройствах, связанных со страхом. Такие микроРНК, как miR-132 и miR-144-3p, играют важную роль как в генерации страха, так и в подавлении воспоминаний о нем [45]. В то же время нарушение экспрессии miR-132 наблюдается при депривации сна и сопровождается когнитивными дисфункциями [39, 42].

Таким образом, ряд исследователей не без оснований полагают, что повышение риска воспалительных, метаболических и неврологических заболеваний связано с инверсией или хроническим дефицитом сна [14]. Депривация ночного сна способствует замедлению активации противовоспалительного ответа [33, 34, 46]. Существует двусторонняя тесная связь между нормальным сном, выработкой мелатонина и разнообразием микробиоты кишечника и ее метаболитов, включая микроРНК. Влияние депривации сна на формирование и в последующем функционирование микробиоты кишечника неоспоримо, так же как и влияние состава кишечной микрофлоры на качество ночного

сна. Понимание механизма взаимодействия и взаимовлияния сна и микробиоты кишечника позволит разработать эффективные методы профилактики и коррекции микроркологических нарушений и связанных с ними заболеваний в разные периоды жизни.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.И. Хавкин — научное редактирование, написание статьи.

В.П. Новикова — автор идеи, подбор научной литературы.

А.Ю. Трапезникова — написание статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anatoly I. Khavkin — scientific editing, manuscript writing.

Valeriya P. Novikova — main idea, literature review.

Anna Yu. Trapeznikova — manuscript writing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Benedict C, Vogel H, Jonas W, et al. Gut microbiota and glucometabolic alterations in response to recurrent partial sleep deprivation in normal-weight young individuals. *Mol Metab.* 2016;5(12):1175–1186. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.10.003>
2. Bowers SJ, Vargas F, Gonzalez A, et al. Repeated Sleep Disruption in Mice Leads to Persistent Shifts in the Fecal Microbiome and Metabolome. *PLoS One.* 2020;15(2):e0229001. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229001>
3. Bridgman SL, Kozyrskyj AL, Scott JA, et al. Gut microbiota and allergic disease in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016(2);116:99–105. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.10.001>
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Effect of short sleep duration on daily activities — United States, 2005–2008. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60(8):239–242.
5. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell.* 2014;158(4):705–721. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.05.052>
6. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(8):461–478. doi: <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3>
7. Chih-Yuan K, Qing-Quan L, Huan-Zhang S, et al. Gut microbiota in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: disease-related dysbiosis and metabolic comorbidities. *Clin Sci.* 2019;133(7):905–917. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20180891>
8. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science.* 2005;308(5728):1635–1638. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1110591>
9. Fouhy F, Ross RP, Fitzgerald GF, et al. Composition of the early intestinal microbiota. *Gut Microbes.* 2012;3(3):203–220. doi: <https://doi.org/10.4161/gmic.20169>
10. Gao T, Wang Z, Dong Y, et al. Role of melatonin in sleep deprivation-induced intestinal barrier dysfunction in mice. *J Pineal Res.* 2019;67(1):e12574. doi: <https://doi.org/10.1111/jpi.12574>
11. Halal CSE, Matijasevich A, Howe LD, et al. Short sleep duration in the first years of life and obesity/overweight at age 4 years: a birth cohort study. *J Pediatr.* 2016;168:99–103. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.09.074>
12. *Sleep disorders and sleep deprivation: an unmet public health problem* (2, *Sleep Physiology*). Institute of Medicine (US) committee on sleep medicine and research. Colten HR, Altevogt BM, eds. Washington, DC: National Academies Press (US); 2006. doi: <https://doi.org/10.17226/11617>
13. Kinnucan JA, Rubin DT, Ali T. Sleep and inflammatory bowel disease: exploring the relationship between sleep disturbances and inflammation. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2013;9(11):718–727.
14. Irwin MR. Sleep and inflammation: partners in sickness and in health. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(11):702–715. doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0190-z>
15. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Gut clock: implication of circadian rhythms in the gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol.* 2011;62(2):139–150.
16. Kozyrskyj AL, Bridgman SL, Tun HM. The impact of birth and postnatal medical interventions on infant gut microbiota. In: *Microbiota in health and disease: from pregnancy to childhood*. Browne PD, Claassen E, Cabana MD, eds. 2017. pp. 79–104. doi: https://doi.org/10.3920/978-90-8686-839-1_4
17. Kozyrskyj AL, Kendall GE, Zubrick SR, et al. Frequent nocturnal awakening in early life is associated with nonatopic asthma in children. *Eur Respir J.* 2009;34(6):1288–1295. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00040509>
18. Kunz D, Mahlberg R, Müller C, et al. Melatonin in patients with reduced REM sleep duration: two randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):128–134. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021057>
19. Kunze KN, Hanlon EC, Prachand VN, Brady MJ. Peripheral circadian misalignment: contributor to systemic insulin resistance and potential intervention to improve bariatric surgical outcomes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016;311(3):R558–R563. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00175.2016>
20. Landman C, Quévrain E. Gut microbiota: description, role and pathophysiologic implications. *Rev Med Interne.* 2016;37(6):418–423. doi: <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.12.012>
21. Li Y, Hao Y, Fan F, Zhang B. The role of microbiome in insomnia, circadian disturbance and depression. *Front Psychiatry.* 2018;9:669. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00669>
22. Liang X, Bushman FD, FitzGerald GA. Rhythmicity of the intestinal microbiota is regulated by gender and the host circadian clock. *Proc Natl Acad Sci.* 2015;112(33):10479–10484. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1501305112>
23. Luyster FS, Strollo PJ, Zee PC, et al. Sleep: a health imperative. *Sleep.* 2012;35(6):727–734. doi: <https://doi.org/10.5665/sleep.1846>
24. Boulange CL, Neves AL, Chilloux J, et al. Impact of the GM on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med.* 2016;8(1):42. doi: <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0303-2>
25. Moreno-Indias I, Torres M, Montserrat JM, et al. Intermittent hypoxia alters gut microbiota diversity in a mouse model of sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2015;45(4):1055–1065. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00184314>
26. Poroyko VA, Carreras A, Khalyfa A, et al. Chronic sleep disruption alters gut microbiota, induces systemic and adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice. *Sci Rep.* 2016;6:35405. doi: <https://doi.org/10.1038/srep35405>
27. Parkar SG, Kalsbeek A, Cheeseman JF. Potential role for the gut microbiota in modulating host circadian rhythms and metabolic health. *Microorganisms.* 2019;7(2):41. doi: <https://doi.org/10.3390/microorganisms7020041>

ORCID

А.И. Хавкин

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

В.П. Новикова

<https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>

А.Ю. Трапезникова

<https://orcid.org/0000-0003-4461-4322>

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

28. Robles-Vera I, Toral M, Romero M, et al. Antihypertensive effects of probiotics. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(4):26. doi: <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0723-4>
29. Singh RK, Chang HW, Yan D, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med.* 2017;15(1):73. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1175-y>
30. Smith RP, Easson C, Lyle SM, et al. Gut microbiome diversity is associated with sleep physiology in humans. *PLoS One.* 2019;14(10):e0222394. doi: <https://doi.org/10.1371/journal>
31. Risnes KR, Belanger K, Murk W, Bracken MB. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years findings in a cohort of 1,401 US children. *Am J Epidemiol.* 2011;173(3):310–318. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwq400>
32. Sonnenburg J, Sonnenburg E. Assembling Our Lifelong Community of Companions. In: *The Good Gut. Taking Control of Your Weight, Your Mood, and Your Long-Term Health.* New York: Penguin Publishing Group; 2015. pp. 45–57.
33. Tobaldini E, Costantino G, Solbiati M, et al. Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;74(Pt B):321–329. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.004>
34. Vinolo MA, Rodrigues HG, Nachbar RT, Curi R. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients.* 2011;3(10):858–876. doi: <https://doi.org/10.3390/nu3100858>
35. Voigt RM, Forsyth CB, Green SJ, et al. Circadian rhythm and the gut microbiome. *Int Rev Neurobiol.* 2016;131:193–205. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2016.07.002>
36. Wu G, Tang W, He Y, et al. Light exposure influences the diurnal oscillation of gut microbiota in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;501(1):16–23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.04.095>
37. Zhang SL, Bai L, Goel N, et al. Human and rat gut microbiome composition is maintained following sleep restriction. *Proc Natl Acad Sci.* 2017;114(8):E1564–E1571. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1620673114>
38. Game ME, Chatterjee S, Abel T. Sleep deprivation and the epigenome. *Front Neural Circuits.* 2018;12:14. doi: <https://doi.org/10.3389/fe.cir.2018.00014>
39. Grinkevich LN. The role of microRNAs in learning and long-term memory. *Vavilovskii Zhurnal Genet Selektii.* 2020;24(8):885–896. doi: <https://doi.org/10.18699/VJ20.687>
40. Nilsson EK, Bostrom AE, Mwinyi J, Schiöth HB. Epigenomics of total acute sleep deprivation in relation to genome-wide DNA methylation profiles and RNA expression. *OMICS.* 2016;20(6):334–342. doi: <https://doi.org/10.1089/omi.2016.0041>
41. Saus E, Soria V, Escaramis G, et al. Genetic variants and abnormal processing of pre-miR-182, a circadian clock modulator, in major depression patients with late insomnia. *Hum Mol Genet.* 2010;19(20):4017–4025. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq316>
42. Karabulut S, Korkmaz Bayramov K, Bayramov R, et al. Effects of post-learning REM sleep deprivation on hippocampal plasticity-related genes and microRNA in mice. *Behav Brain Res.* 2019;361:7–13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.12.045>
43. Aten S, Hansen KF, Snider K, et al. miR-132 couples the circadian clock to daily rhythms of neuronal plasticity and cognition. *Learn Mem.* 2015;25(5):214–229. doi: <https://doi.org/10.1101/m.047191.117>
44. Havekes R, Abel T. The tired hippocampus: the molecular impact of sleep deprivation on hippocampal function. *Curr Opin Neurobiol.* 2017;44:13–19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccnb.2017.02.005>
45. Murphy CP, Singewald N. Potential of microRNAs as novel targets in the alleviation of pathological fear. *Genes Brain Behav.* 2018;17(3):e12427. doi: <https://doi.org/10.1111/gbb.12427>
46. Dinan K, Dinan TG. Gut Microbes and Neuropathology: Is There a Causal Nexus? *Pathogens.* 2022;11(7):796. doi: <https://doi.org/10.3390/pathogens11070796>

Статья поступила: 03.08.2022, принята к печати: 26.08.2022
The article was submitted 03.08.2022, accepted for publication 26.08.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор [*Anatoly I. Khavkin*, MD, PhD]; **адрес:** 115093, Москва, Большая Серпуховская, 62; **телефон:** +7 (499) 237-02-23; **e-mail:** gastropedclin@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 6070-9473

Новикова Валерия Павловна, д.м.н., профессор [*Valeriya P. Novikova*, MD, PhD]; **адрес:** 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, литера Ж; **телефон:** +7 (812) 416-53-07; **e-mail:** novikova-vp@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 1875-8137

Трапезникова Анна Юрьевна [*Anna Yu. Trapeznikova*, MD]; **адрес:** 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; **телефон:** +7 (911) 114-28-92; **e-mail:** anka.solomaha@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 5409-3164

Г.В. Байдакова¹, А.А. Баранов^{2, 3}, И.В. Вахлова⁴, Н.Д. Вашакмадзе^{2, 5}, Е.Ю. Воскобоева¹, Е.Ю. Захарова¹, Л.М. Кузенкова^{3, 6}, С.И. Куцев¹, В.И. Ларионова⁷, Т.В. Лобжанидзе⁸, Л.К. Михайлова⁹, С.В. Михайлова¹⁰, С.В. Моисеев³, Л.С. Намазова-Баранова^{2, 5, 11}, С.С. Никитин¹², Н.Л. Печатникова¹³, О.А. Полякова⁹, А.Н. Семячкина¹⁴, О.В. Удалова¹⁵

¹ МГНЦ им. академика Н.П.Бочкова, Москва, Российская Федерация

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

³ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁴ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

⁵ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁶ НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация

⁷ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸ Городская клиническая больница № 64 ДЗМ, Москва, Российская Федерация

⁹ НМИЦ травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова, Москва, Российская Федерация

¹⁰ Российская детская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

¹¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

¹² Общество специалистов по нервно-мышечным заболеваниям, Москва, Российская Федерация

¹³ Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

¹⁴ Московский НИИ педиатрии и детской хирургии, Москва, Российская Федерация

¹⁵ ПИМУ, Нижний Новгород, Российская Федерация

Современные подходы к ведению детей с мукополисахаридозом I типа

Автор, ответственный за переписку:

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, 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

В статье представлены современные сведения об эпидемиологии, этиологии и клинических проявлениях мукополисахаридоза (МПС) I типа у детей. МПС развивается в результате дефицита того или иного лизосомального фермента, что определяет тип болезни. В статье подробно рассмотрены вопросы патогенеза и классификации заболевания. Освещены основанные на доказательной медицине подходы к диагностике, в том числе дифференциальной, особое внимание уделено патогенетическому, симптоматическому, хирургическому лечению МПС.

Ключевые слова: мукополисахаридоз I типа, диагностика, лечение, прогноз, дети

Для цитирования: Байдакова Г.В., Баранов А.А., Вахлова И.В., Вашакмадзе Н.Д., Воскобоева Е.Ю., Захарова Е.Ю., Кузенкова Л.М., Куцев С.И., Ларионова В.И., Лобжанидзе Т.В., Михайлова Л.К., Михайлова С.В., Моисеев С.В., Намазова-Баранова Л.С., Никитин С.С., Печатникова Н.Л., Полякова О.А., Семячкина А.Н., Удалова О.В. Современные подходы к ведению детей с мукополисахаридозом I типа. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(4):342–353. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i4.2443>

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Мукополисахаридоз I типа (МПС I) — наследственная лизосомная болезнь накопления, обусловленная дефицитом фермента альфа-L-идуронидазы и протекающая с различными клиническими проявлениями: задержкой роста, умственной отсталостью, поражением нервной системы, сердечно-легочными нарушениями, гепатоспленомегалией, множественными дистозами, помутнением роговицы. Все вышеперечисленные признаки приводят к инвалидизации, а при тяжелом течении болезни — к летальному исходу [1, 2].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Причиной МПС I является мутация в гене, кодирующем лизосомный фермент альфа-L-идуронидазу. Тип наследования: аутосомно-рецессивный. Ген *IDUA*, кодирующий альфа-L-идуронидазу, локализован в хромосомной области 4p16.3.

Из-за снижения активности фермента происходит накопление различных типов гликозаминогликанов (ГАГ) и развивается соматическая манифестация в виде лицевого дисморфизма, гепатоспленомегалии, поражения сердца, дыхательной системы, изменений скелета, неврологической симптоматики, гематологических и офтальмологических изменений. Вариабельность МПС определяется типом накапливаемого субстрата при недостаточной деградации ГАГ: при МПС I происходит накопление гепарансульфата и дерматансульфата. Дефицит альфа-L-идуронидазы может привести к развитию различных фенотипов болезни, обуславливая отличия в тяжести симптоматики. Выделяют три клинических фенотипа [3–5]:

- синдром Гурлер (МПС I H — тяжелая форма);
- синдром Шейе (МПС I S — легкая форма);
- синдром Гурлер – Шейе (МПС I H/S — промежуточная форма).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

МПС I — это панэтническое заболевание, его частота составляет 1 : 100 000 новорожденных. Приблизительно 50–80% пациентов имеют тяжелую форму заболевания. МПС I H/S (синдром Гурлер – Шейе) встречается с популяционной частотой 1 : 100 000 – 1 : 500 000 новорожденных; МПС I S (синдром Шейе) — 1 : 500 000 новорожденных [6, 7]. Однако нужно учитывать, что существует определенная погрешность в оценке распространенности различных фенотипов заболевания, что может быть связано с более частым выявлением именно тяжелых форм МПС I.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В соответствии с дефицитом/отсутствием лизосомных ферментов, соответствующим генным дефектам и тяжести клинической симптоматики, выделяют 11 типов МПС (табл. 1).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В настоящее время МПС I рассматривается как заболевание с континуумом клинических фенотипов, различающихся по возрасту манифестации, тяжести клинических проявлений и скорости прогрессирования заболевания у пациентов [1–5].

Таким образом, довольно условно выделяют тяжелую форму заболевания (синдром Гурлер) с манифестацией на первом году жизни, прогрессирующей кардиореспираторной недостаточностью и ярко выраженной неврологической симптоматикой и мягкую форму (синдромы

Гурлер – Шейе и Шейе), при которой симптомы появляются в возрасте 4–10 лет и болезнь медленно прогрессирует, при этом некоторые пациенты доживают до взрослого возраста.

С учетом традиционно используемой классификации ниже приведены характерные клинические признаки для МПС I различных форм.

Мукополисахаридоз I S типа — легкая форма

Синонимы: синдром Шейе, МПС I S — легкая форма.

Основные клинические проявления: огрубление черт лица, тугоподвижность суставов, множественный дизостоз, помутнение роговицы [3, 4].

Внешний вид: первые признаки заболевания появляются в возрасте 3–5 лет. Пациенты гиперстенического телосложения с сильно развитой мускулатурой, черты лица грубые, характерен широкий рот с пухлыми губами, нижняя прогнатия. Постепенно развиваются ограничение движений в суставах верхних конечностей, а также тугоподвижность, возникшие и прогрессирующие контрактуры суставов кистей. Наиболее выраженными все симптомы болезни становятся к периоду полового созревания. Возможны повышенное оволосение, короткая шея.

Костная система: могут отмечаться небольшая задержка роста, множественный дизостоз (дисплазия лицевого черепа; плоская переносица, широко расставленные глаза, утолщенные губы, гипоплазированная нижняя челюсть, макроглоссия и гиперплазия десен,

Galina V. Baidakova¹, Alexander A. Baranov^{2, 3}, Irina V. Vakhlova⁴, Nato D. Vashakmadze^{2, 5}, Elena Yu. Voskoboeva¹, Ekaterina Yu. Zakharova¹, Ludmila M. Kuzenkova^{3, 6}, Sergey I. Kutsev¹, Valentina I. Larionova⁷, Tina V. Lobzhanidze⁸, Ludmila K. Mikhailova⁹, Svetlana V. Mikhailova¹⁰, Sergey V. Moiseev³, Leyla S. Namazova-Baranova^{2, 5, 11}, Sergey S. Nikitin¹², Natalya L. Pechatnikova¹³, Olga A. Polyakova⁹, Alla N. Semyachkina¹⁴, Olga V. Udalova¹⁵

¹ Medical Genetic Research Center named after N.P. Bochkov, Moscow, Russian Federation

² Pediatrics and Child Health Research Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁶ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

⁷ Institute of Experimental Education, Saint Petersburg, Russian Federation

⁸ City clinical hospital № 64, Moscow, Russian Federation

⁹ National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov, Moscow, Russian Federation

¹⁰ Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

¹¹ Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

¹² Association of neuro-muscular disorders specialists, Moscow, Russian Federation

¹³ Morozov Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation

¹⁴ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Moscow, Russian Federation

¹⁵ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Modern Approaches to the Management of Children with Mucopolysaccharidosis Type I

This article presents modern data on epidemiology, etiology, and clinical manifestations of mucopolysaccharidosis (MPS) type I in children. MPS develops due to deficiency of particular lysosomal enzyme which determines the disease type. The article considers in details disease's pathogenesis and classification. Evidence-based approaches to diagnosis (differential diagnosis included) are covered, moreover, special attention is paid to pathogenetic, symptomatic, and surgical treatment of MPS.

Keywords: mucopolysaccharidosis type I, diagnosis, treatment, prognosis, children

For citation: Baidakova Galina V., Baranov Alexander A., Vakhlova Irina V., Vashakmadze Nato D., Voskoboeva Elena Yu., Zakharova Ekaterina Yu., Kuzenkova Ludmila M., Kutsev Sergey I., Larionova Valentina I., Lobzhanidze Tina V., Mikhailova Ludmila K., Mikhailova Svetlana V., Moiseev Sergey V., Namazova-Baranova Leyla S., Nikitin Sergey S., Pechatnikova Natalya L., Polyakova Olga A., Semyachkina Alla N., Udalova Olga V. Modern Approaches to the Management of Children with Mucopolysaccharidosis Type I. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(4):342–353. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i4.2443>

Таблица 1. Классификация мукополисахаридозов [7]**Table 1.** Mucopolysaccharidoses classification [7]

МПС	Подтип	Синдром	Ген	Ферментный дефект	Локус	ОМIM
I	МПС I H	Гурлер	IDUA	Дефицит альфа-L-идуронидазы	4p16.3	607014
	МПС IH/S	Гурлер – Шейе	607015			
	МПС I S	Шейе	607016			
II	МПС II	Хантера	IDS	Дефицит идуронат-2-сульфатазы	Xq28	309900
III	МПС IIIA	Санфилиппо	SGSH	Дефицит гепаран-N-сульфатазы	17q25.3	252900
	МПС IIIB		NAGLU	Дефицит N-ацетил-α-D-глюкозаминидазы Дефицит N-ацетил-α-глюкозаминидазы	17q21.2	252920
	МПС IIIC		HGSNAT	Дефицит гепаран-α-глюкозаминид N-ацетилтрансферазы	8p11.21	252930
	МПС IIID		GNS	Дефицит N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы	12q14	252940
IV	МПС IVA	Моркио	GALNS	Дефицит галактозамин-6-сульфатазы	16q24/3	253000
	МПС IVB		GLB1	Дефицит β-галактозидазы	3p21.33	253010
VI	МПС VI	Марото – Лами	ARSB	Дефицит N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы	5q14.1	253200
VII	МПС VII	Слая	GUSB	Дефицит β-глюкуронидазы	7q21.11	253220
IX	МПС IX	Недостаточность гиалуронидазы	HYAL1	Дефицит гиалуронидазы	3p21.31	601492

короткая шея, сгибательные контрактуры и тугоподвижность конечностей, с возрастом присоединяется болезненность суставов рук и стоп с формированием «когитой лапы» и полой стопы, вальгусной деформацией коленных суставов). Нередко развивается туннельный синдром карпального канала, который наряду с тугоподвижностью приводит к ограничению функции верхних конечностей. Редко — врожденный щелкающий 1-й палец (болезнь Нотта).

Органы дыхания: частые респираторные заболевания в виде ринитов, отитов. Возможны развитие обструктивных заболеваний дыхательных путей, синдром обструктивного апноэ сна.

Орган зрения: отмечается раннее неравномерное помутнение роговицы. В дальнейшем, обычно после 30 лет, развиваются глаукома, пигментная дистрофия сетчатки. Редко — отек диска зрительного нерва.

Центральная нервная система: психомоторное развитие замедленное.

Краниовертебральный стеноз развивается у пациентов с МПС вследствие гипоплазии зубовидного отростка позвонка C2, атлантоаксиальной нестабильности, отложения мукополисахаридов в твердой мозговой оболочке и задней продольной связке, что в дальнейшем приводит к компрессионной миелопатии на этом уровне и, как следствие, к развитию бульбарных нарушений, центральной дыхательной недостаточности. Симптомы могут включать нарушение походки, мышечную слабость, неуклюжесть при сохраненных моторных навыках и дисфункцию мочевого пузыря.

Карпальный туннельный синдром — частая нейропатия сдавления у пациентов в возрасте от 5 до 10 лет и у взрослых. При отсутствии лечения может привести к необратимой контрактуре дистальных межфаланговых суставов, а также к нарушению или потере чувствительности первых трех пальцев и парезу мышц тенара. К сожалению, пациенты редко сообщают о болевых ощущениях, пока не происходит потеря функции.

Сердечно-сосудистая система: характерны недостаточность и/или стеноз клапанов сердца (митрального, аортального, трикуспидального и легочного).

Желудочно-кишечная система: отмечаются пахово-мошоночные и пупочные грыжи, нечасто — гепатоспленомегалия, в раннем возрасте — диарея.

Мукополисахаридоз I H/S типа — промежуточная форма

Синонимы: синдром Гурлер – Шейе.

Основные клинические признаки: лицевые дисморфии, тугоподвижность суставов, низкорослость, помутнение роговицы [1, 2, 5, 7].

Внешний вид: первые симптомы болезни появляются к возрасту 3–8 лет. Характерны скафоцефалия, макроцефалия, западающая переносица, пухлые губы, помутнение роговицы, микрогнатия, умеренный гипертрихоз, утолщение кожных покровов.

Костная система: на первом году жизни рост в пределах нормы, затем темпы роста снижаются, обуславливая низкорослость. Телосложение диспропорциональное. Множественный дизостоз, скафоцефалия, макроцефалия. Вальгусные деформации голеней выражены незначительно. Умеренно ограничена подвижность в суставах, определяются дизостозы, бочкообразная грудная клетка, кифосколиоз, гиперлордоз.

Органы дыхания: частые респираторные заболевания в виде ринитов, отитов, гипертрофия небных миндалин. Возможно развитие обструкций дыхательных путей, стеноз гортани.

Орган зрения: помутнение роговицы.

Центральная нервная система: отмечается задержка темпов психоречевого развития, позже появляется глубокая деменция. Краниовертебральный стеноз и миелопатия развиваются у пациентов с МПС вследствие гипоплазии зубовидного отростка позвонка C2, атлантоаксиальной нестабильности, отложения ГАГ в твердой мозговой оболочке и задней продольной связке, что в дальнейшем приводит к компрессионной миелопатии на этом уровне и, как следствие, развитию бульбарных нарушений, центральной дыхательной недостаточности. Симптомы могут включать нарушение походки, мышечную слабость, неуклюжесть при сохраненных моторных навыках и дисфункцию

мочевом пузыре. Туннельный синдром — синдром запястного канала, сообщающаяся гидроцефалия. Характерно развитие пахименингита в шейном отделе, приводящего к сдавлению спинного мозга и последующей миелопатии.

Сердечно-сосудистая система: характерны недостаточность и/или стеноз клапанов сердца (митрального, аортального, трикуспидального и легочного). Возможны нарушения ритма и проводимости, редко — кардиомиопатия, возможна артериальная гипертензия.

Желудочно-кишечная система: гепатоспленомегалия, пахово-мошоночные и пупочные грыжи.

Как и при большинстве рецессивных болезней, клинический полиморфизм определяется остаточной активностью ферментов и влияет на тяжесть течения и возраст дебюта. В зависимости от возраста дебюта те или иные клинические проявления могут иметь различную степень выраженности. Выраженность клинических проявлений МПС I в разном возрасте может варьировать.

Мукополисахаридоз I H типа — тяжелая форма

Синонимы: синдром Гурлер, синдром Пфаундлера — Гурлер.

Основные клинические проявления: задержка психомоторного развития, умственная отсталость, грубые черты лица, пороки клапанов сердца, помутнение роговицы, задержка роста, тугоподвижность суставов [1–3].

У пациентов с синдромом Гурлер первые клинические признаки заболевания появляются на первом году жизни. В ряде случаев уже с рождения наблюдаются незначительное увеличение печени, пупочные или пахово-мошоночные грыжи. Характерные изменения черт лица по типу «гаргоилизма» становятся очевидными к концу первого года жизни. Другими наиболее частыми манифестными симптомами являются тугоподвижность мелких и крупных суставов, кифоз поясничного отдела позвоночника (поясничный «гибус»), хронические отиты и частые инфекционные заболевания верхних дыхательных путей. По мере прогрессирования заболевания присоединяются симптомы, свидетельствующие о вовлечении в патологический процесс внутренних органов, сердечно-легочной, центральной и периферической нервной систем.

Ведущими неврологическими симптомами являются снижение интеллекта, задержка речевого развития, изменения мышечного тонуса, сухожильных рефлексов, поражения черепных нервов, смешанная и нейросенсорная тугоухость. Часто наблюдается прогрессирующее помутнение роговицы. Пациенты погибают обычно в возрасте до 10 лет от обструкции дыхательных путей, респираторных инфекций, сердечной недостаточности.

Внешний вид: у новорожденного характерных проявлений не отмечают, симптоматика чаще всего развивается на первом году (с 2 мес, иногда — позже). Характерны изменения черт лица по типу «гаргоилизма», которые становятся очевидными к концу первого года жизни: большая голова, выступающие лобные бугры, широкие скулы, западающая переносица, короткие носовые ходы с вывернутыми наружу ноздрями, полуоткрытый рот, большой язык, толстые губы. Характерна задержка роста (максимальный составляет около 110 см), который полностью останавливается к 2–5 годам. При низком росте у детей отмечают диспропорциональное телосложение, короткая шея.

Костная система: со стороны костно-суставной системы при МПС I H выявляется множественная симптоматика. У всех пациентов формируется тугоподвижность всех групп суставов, в результате контрактур межфаланговых суставов и укорочения фаланг образуются деформации кистей по типу «когтистой лапы». Тазобедренные суставы сформированы неправильно, головки бедренных костей маленькие, уплощенные и узурированные, характерна *соха valga*. Подвздошные кости приобретают «треугольную» деформацию. Рентгенологические изменения, видимые при синдроме Гурлер, описываются как множественный дизостоз. Для длинных трубчатых костей характерны расширение диафизов, рентгенологически неправильно проявляющиеся метафизы и эпифизы. Ключицы укорочены, утолщены. Ребра описываются как «веслообразные», их вертебральные концы сужены, а стернальные — утолщены и расширены. Фаланги кистей и стоп укорочены, имеют трапециевидную форму и расширенные диафизы. Формируются платиспондилия, кифоз, кифосколиоз. Позвонки расширены в поперечнике, высота их уменьшена. В участках, где сформирован кифоз или кифосколиоз, выявлены недоразвитие поперечных отростков позвонков или их «языкообразная» деформация.

Центральная нервная система: прогрессирующие психические расстройства характерны для синдрома Гурлер, в то время как при мягких формах МПС I (синдромы Гурлер — Шейе и Шейе) интеллект пациентов практически не страдает или наблюдаются легкие когнитивные нарушения. Психомоторное развитие при синдроме Гурлер идет с заметным возрастным отставанием и достигает максимального развития на уровне 2–4 лет, затем останавливается и переходит (вместе с моторным развитием) в стадию регресса, достигая полной деменции. Однако систематические занятия, направленные на развитие когнитивных функций, способствуют более длительному сохранению интеллекта.

Поведенческие нарушения: регресс когнитивных функций наряду с тяжелой потерей слуха, недостатком сна, вызванным обструктивным апноэ, оказывают существенное влияние на поведение ребенка. По мере нарастания когнитивного дефицита к гиперактивности и агрессивности присоединяются аутистические черты. Медикаментозная терапия, направленная на контроль разрушительного поведения, часто бывает неэффективной. Прогрессирующая сообщающаяся гидроцефалия является наиболее частым симптомом синдрома Гурлер и редко встречается при мягких формах МПС I типа. При сдавлении спинного мозга, вызванного утолщением его оболочек или нестабильностью атлантоаксиального сустава, отмечают нарушение походки, мышечную слабость, неуклюжесть при сохраненных моторных навыках и дисфункцию мочевого пузыря. При тяжелой форме заболевания часто наблюдаются судороги, что требует проведения оценки неврологического статуса. У пациентов со слабовыраженными клиническими признаками судорожный синдром встречается намного реже. Прогрессирование заболевания сопровождается генерализованными тонико-клоническими пароксизмами, которые обычно хорошо поддаются монотерапии противосудорожными препаратами.

Сердечно-сосудистая система: вследствие отложения ГАГ с раннего возраста клапаны сердца утолщаются, возникают регургитация либо стеноз. В ряде случаев возможно формирование гипертрофии мышечной ткани сердца, уменьшение ее эластичности, нарушение проводимости, поражение коронарных артерий.

Чаще встречается патология клапанов сердца (недостаточность и/или стеноз митрального, аортального, трикуспидального и легочного клапанов). Имеет место поражение коронарных сосудов. Магистральные сосуды у пациентов с МПС могут иметь утолщенные стенки, но при этом быть суженными или дилатированными. В связи с сужением артерий у таких пациентов появляется клинически выраженная артериальная гипертензия. Возможно расширение восходящей части аорты и значительное уменьшение эластичности стенок аорты. При кардиомиопатии (инфильтративной) выявляются гипертрофия миокарда или дилатация камер сердца. Имеет место нарушение ритма и проводимости сердца. Течение сердечной недостаточности при МПС имеет прогрессирующий характер. Трудности диагностики этого состояния связаны с неспецифичностью клинической симптоматики, отсутствием жалоб, характерных признаков нарушения кровообращения на ранних этапах ее развития.

Органы дыхания: частые респираторные заболевания в виде ринитов, отитов. Накопление ГАГ в миндалинах, надгортаннике, а также в трахее приводит к утолщению и сужению дыхательных путей и развитию обструктивного апноэ.

Органы зрения: помутнение и пигментная дегенерация роговицы, глаукома.

Желудочно-кишечная система: гепатоспленомегалия, диарея в раннем возрасте, пупочная и/или паховая грыжи.

На поздних стадиях у детей выявляют тугоухость, снижение зрения и умственную отсталость.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз МПС I устанавливается на основании совокупности анамнестических данных, клинических данных, результатов лабораторного исследования (биохимического и молекулярно-генетического анализов). Дифференциальная диагностика проводится с другими типами МПС, альфа-маннозидозом, поздними формами ганглиозидозов, муколипидозом, неинфекционными полиартритами, эпифизарными дисплазиями [5, 7].

Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза и жалоб необходимо обратить внимание на следующие жалобы и анамнестические события:

- отягощенный семейный анамнез (сходные симптомы у родных братьев и сестер пробанда, близкородственный брак);
- низкий рост;
- огрубление черт лица;
- частые респираторные заболевания;
- снижение слуха;
- снижение зрения;
- множественный дизостоз (деформации черепа, грудной клетки, позвоночника, конечностей);
- нарушение осанки (кифоз, сколиоз);
- рецидивирующие грыжи (чаще двусторонние);
- помутнение роговицы;
- ухудшение переносимости физических нагрузок;
- слабость в конечностях;
- тугоподвижность в суставах;
- трудности подъема из положения сидя и лежа;
- изменение походки;
- неловкость мелкой моторики;
- нарушение контроля за функциями тазовых органов;
- апноэ во сне.

Физикальное обследование

При осмотре необходимо обратить внимание на основные клинические проявления МПС I:

- грубые черты лица;
- низкорослость;
- тугоподвижность суставов;
- помутнение роговицы;
- гепатомегалию;
- спленомегалию;
- пахово-мошоночные и пупочные грыжи (двусторонние);
- сердечные шумы.

Лабораторные диагностические исследования

Основные лабораторные методы подтверждения диагноза МПС I включают определение активности фермента альфа-L-идуронидазы, количественный и качественный анализ ГАГ мочи и молекулярно-генетические исследования гена *IDUA*. Данные исследования проводятся в специализированных генетических лабораториях.

Всем пациентам рекомендуется определение ГАГ в моче с целью подтверждения диагноза и установления типа МПС [7, 8]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)*. Данный тест является одним из первых подтверждающих биохимических тестов для МПС I. При количественном анализе выявляют повышение концентрации ГАГ в моче, при проведении электрофореза ГАГ — повышенную экскрецию дерматансульфата и гепарансульфата с мочой. Эти изменения наблюдаются также при МПС II и VII. Уровень ГАГ является возраст-зависимым параметром. Также при легкой форме МПС I концентрация ГАГ в моче может быть повышена незначительно.

Исследование проводится в динамическом наблюдении пациентам, получающим ферментную заместительную терапию, с частотой не реже 1 раза в 6 мес, пациентам, не получающим ферментную заместительную терапию, — не реже 1 раза в год.

Также всем пациентам для подтверждения диагноза МПС I рекомендовано определение активности альфа-L-идуронидазы в культуре фибробластов, изолированных лейкоцитов либо в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге (фильтр № 903) [2, 7, 8]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)*. Данные показатели являются основными лабораторными критериями МПС I. У пациентов с МПС I определяется снижение активности альфа-L-идуронидазы.

С целью подтверждения диагноза на молекулярно-генетическом уровне необходимо проведение исследования гена *IDUA* всем пациентам со сниженной активностью фермента альфа-L-идуронидазы [9, 10]. *Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2)*. Выявление семейной мутации гена *IDUA* делает возможным обследование родственников пробанда, а также проведение пренатальной и преимплантационной диагностики. Большинство мутаций у пациентов с МПС I могут быть выявлены с помощью секвенирования по Сэнгеру всех экзонов и прилегающих к ним участков интронов гена, но в небольшом проценте случаев мутацию с применением стандартных методов обнаружить не удастся.

Всем пациентам с МПС I не реже 1 раза в 6 мес проводят биохимический анализ крови для определения функционального состояния печени, которая является одним из органов-мишеней при МПС (определяют

аланинаминотрансферазу, аспартатаминотрансферазу, общий и прямой билирубин, холестерин, триглицериды) [27, 45]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).*

В связи с высоким риском развития интеркуррентных инфекций, аспирационной пневмонии у пациентов с МПС рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови для оценки основных параметров кроветворения и выявления возможных инфекционных процессов не реже 4 раз в год [27]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).*

В связи с высоким риском развития интеркуррентных инфекций у пациентов с МПС рекомендуется проведение общего анализа мочи не реже 2 раз в год для оценки состояния мочевыводящих путей и почек [1, 2, 5]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).*

Всем пациентам с МПС I для оценки состояния системы коагуляции и своевременной профилактики развития тромбозов показано 1 раз в год (при необходимости — чаще, в т.ч. перед каждым оперативным вмешательством) проведение исследования коагулограммы (активированное частичное тромбопластиновое время, определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови, определение тромбинового времени в крови, исследование уровня фибриногена в крови, определение концентрации D-димера в крови) [28]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).*

Также всем пациентам с МПС I рекомендовано проведение исследования уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови для своевременной диагностики сердечной недостаточности, дифференциальной диагностики с одышкой, вызванной респираторными проблемами, для решения вопросов о старте/коррекции кардиотропной терапии [28]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).*

Инструментальные диагностические исследования

Всем пациентам с МПС I рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии и/или компьютерной томографии и/или ультразвукового исследования органов брюшной полости с целью выявления увеличения размеров печени и селезенки [1]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).* Выявляются умеренная гепатомегалия или гепатоспленомегалия, на фоне терапии размеры печени и селезенки уменьшаются. Выбор метода исследования — по индивидуальным показаниям, исходя из возможностей пациента и клинической потребности. При необходимости применяется анестезиологическое пособие. Частота в среднем 1 раз в год.

С целью выявления множественного дизостоза всем пациентам с МПС I необходимо не реже 1 раза в год проводить рентгенографию шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника, а также верхних и нижних конечностей [1, 2, 5]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).* Во время исследования выявляются множественные дизостозы, скафоцефалия, гипоплазия зубовидного отростка позвонка C2, дорсолюмбарный кифоз в результате платиспондии, поясничный гиперлордоз. Определяются широкие ребра, короткие изогнутые ключицы, гипоплазия головок плечевых костей

и варусная деформация плечевых костей в проксимальных отделах, дистальные эпифизы костей предплечья скошены друг к другу. Наблюдается задержка формирования ядер окостенения. Пястные кости кистей укорочены и сужены — «заострены» в проксимальных отделах, обращают на себя внимание «скошенность» вертлужных впадин, деформированные, уплощенные головки бедренных костей и вальгусная деформация шеек бедренных костей.

Стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ) позволяет определить сдавление срединного нерва даже до появления симптомов и должна проводиться всем пациентам с МПС I начиная с возраста 4–5 лет ежегодно [1, 2, 5]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).*

Тугоухость разной степени выраженности характерна для данного заболевания, поэтому всем пациентам с МПС I необходимо проведение аудиометрии не реже 1 раза в год [1, 2, 5]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).* Она может быть кондуктивной или нейросенсорной либо носить смешанный характер. Раннее выявление тугоухости позволяет улучшить качество жизни пациентов, обеспечить им лучшее общение и обучение. Кроме того, пациентам рекомендована консультация врача-оториноларинголога и сурдолога-оториноларинголога, проведение эндоскопии носоглотки и гортани для оценки степени гипертрофии аденоидов и миндалин, а при подозрении на снижение слуха необходимо проведение отоакустической эмиссии (при отсутствии экссудативного отита) [1, 2, 5]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).*

Всем пациентам с МПС I, способным выполнить требуемый дыхательный маневр, для оценки эффективности проводимой терапии, контроля за состоянием бронхолегочной системы в среднем 1 раз в 6 мес рекомендовано исследование функции внешнего дыхания методом спирометрии [1, 2, 5]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).*

При наличии аускультативных изменений в легких, а также для оценки деформаций грудной клетки пациентам с МПС I показано проведение рентгенографии грудной клетки [29]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).*

Для своевременного выявления эпилептической активности, назначения и коррекции терапии всем пациентам с МПС I необходимо проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ) [30]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).* Как наиболее информативную методику данного исследования следует выбирать ЭЭГ с видеомониторингом. Исследование следует проводить ежегодно при отсутствии противопоказаний.

Для диагностики обструктивного апноэ сна проводится полисомнография / кардиореспираторный мониторинг, которая позволяет определить характер дыхательных нарушений (исключить центральный генез, связь с гипертрофией аденоидов, сердечной недостаточностью или комплекс причин), патологию сердечно-сосудистой системы. Исследование проводится не реже 1 раза в год. [1, 2, 5]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).*

Регулярное проведение ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровского мониторирования ЭКГ и суточного мониторирования артериального давления необходимо пациентам с МПС I, так как с раннего возраста у них отмечаются сердечно-сосудистые нарушения [31]. *Уровень убедительно-*

сти рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5). Частота исследований в среднем не реже 1 раза в год.

С целью выявления компрессии спинного мозга и гидроцефалии всем пациентам с МПС I показано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и шейного отдела позвоночника [1]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).* Нестабильность атлантоаксиального сочленения может быть выявлена при рентгенографии шейного отдела позвоночника с функциональными пробами, однако для подтверждения компрессии спинного мозга вследствие утолщения его оболочек и формирующихся аномалий позвонков требуется проведение МРТ и/или КТ.

Пациентам с МПС I показаны консультация врача-офтальмолога и проведение исследования переднего сегмента глаза методом бокового освещения, измерение внутриглазного давления и оценка состояния глазного дна с целью выявления глаукомы, изменения прозрачности глазных сред и состояния сетчатки [1]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).* У больных с МПС I отмечается раннее неравномерное помутнение роговицы. В дальнейшем развивается глаукома, пигментная дистрофия сетчатки. Редко — отек диска зрительного нерва.

Тест 6-минутной ходьбы является одним из наиболее простых и доступных в мировой практике способов оценки выносливости и функциональных возможностей пациентов с кардиологической и легочной патологией, а также выявления таковых, в том числе и у детей. Дистанцию, пройденную в течение 6 мин, измеряют в метрах, оценивают в динамике минимум 1 раз в год и сравнивают с данными предыдущего исследования. Исследование следует проводить не реже 1 раза в 6 мес при условии возможности выполнения пациентом с целью оценки физической выносливости пациентов, в том числе на фоне терапии ларонидазой [32]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).*

Пациентам с МПС I в среднем 1 раз в 1–2 года следует проводить контроль минеральной плотности костей (рентгеноденситометрия) при первичной диагностике и в процессе динамического наблюдения [33]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).*

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение МПС I включает в себя как патогенетическое лечение, назначение ферментозаместительной терапии (ФЗТ), так и проведение симптоматической терапии. Ведение пациентов с МПС I предполагает мультидисциплинарный подход с обязательным участием педиатра, невролога, генетика, офтальмолога, детского кардиолога, пульмонолога, сурдолога-оториноларинголога, детского хирурга, нейрохирурга, челюстно-лицевого хирурга, физиотерапевта, медицинского психолога и врачей других специальностей, имеющих опыт в лечении этого редкого заболевания.

Патогенетическое лечение

Всем пациентам с установленным диагнозом МПС I рекомендовано **проведение ФЗТ** с целью замедления прогрессирования заболевания, уменьшения размеров печени и селезенки, улучшения функции сердца, снижения уровня экскретируемых ГАГ. Рекомендованный

режим дозирования: еженедельное введение в дозе 100 ЕД/кг в виде внутривенной инфузии [11–17]. *Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).*

Препаратом для ФЗТ является ларонидаза, в 1 мл раствора содержится 100 ЕД (приблизительно 0,58 мг) ларонидазы. Это рекомбинантная форма человеческой альфа-L-идуронидазы, производимая с использованием технологии рекомбинантной ДНК в клеточной культуре китайских хомячков. ФЗТ предназначена для восстановления уровня ферментной активности, достаточного для гидролиза накопленных ГАГ и для предотвращения их дальнейшего накопления. После введения ларонидазы быстро выводится из системного кровотока и поглощается клетками, поступая в их лизосомы через маннозо-6-фосфатные рецепторы. Начальная скорость введения, составляющая 2 ЕД/кг/ч, при хорошей переносимости может постепенно увеличиваться каждые 15 мин, максимум до 43 ЕД/кг/ч. Весь необходимый объем раствора должен быть введен приблизительно в течение 3–4 ч [12, 13].

Следует обращать внимание на соблюдение интервалов между инфузиями и недопустимость перерывов в терапии, поскольку нарушение режима лечения сопровождается потенциальным риском ухудшения состояния пациента и прогрессирования симптомов МПС I. Лечение проводится при отсутствии противопоказаний.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Пациентам с МПС I Н до достижения возраста 2,5 лет при нормальных или субнормальных показателях развития ($DQ > 70$) рекомендовано проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [11, 16]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).* Лучшие результаты получены при использовании стволовых клеток костного мозга HLA-совместимых родственных доноров или стволовых клеток пуповинной крови родственных доноров. ТГСК ведет к уменьшению размеров печени и селезенки, улучшению функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Проведение ТГСК в раннем возрасте позволяет избежать нарушений когнитивных функций. Претрансплантационная терапия должна обладать выраженной иммуносупрессией. В последнее время увеличилась выживаемость пациентов после ТГСК, хотя риск угрозы для жизни детей сохраняется высоким. Ретроспективный анализ показал, что выживаемость пациентов после ТГСК составляет 85%. Клиническая эффективность ТГСК зависит от возраста ребенка на момент оперативного вмешательства, степени тяжести клинических нарушений, особенно состояния сердечно-сосудистой и нервной систем, а также типа донора и возможности достичь стабильной приживаемости трансплантата без развития реакции трансплантата против хозяина. Наилучший клинический исход наблюдался у детей в возрасте до 2,5 лет с $DQ > 70$. Дети с МПС I с прогрессирующим поражением ЦНС ($DQ < 70$) реже получают пользу от трансплантации.

Одним из наиболее значимых эффектов трансплантации является сохранение интеллектуального развития детей, имеющих тяжелый генотип, ассоциированный с серьезными умственными расстройствами. Помутнение роговицы уменьшается медленно, при этом не исчезает полностью; сформированные изменения скелета, особенно позвоночного столба, также не купируются в полном объеме.

Рекомендовано лечение детей, которые готовятся к ТГСК, по схеме:

1) до пересадки 12 нед и после пересадки не менее 15–17 нед проводится ФЗТ;

2) продолжительность ФЗТ перед пересадкой может быть короче 12 нед, и это зависит от общего состояния пациента, наличия подходящего донора;

3) продолжительность ФЗТ после трансплантации зависит от уровня ГАГ, активности фермента альфа-L-идуронидазы, состояния дыхательной, сердечно-сосудистой систем, общего состояния ребенка, восстановления гематологических параметров [11, 16]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).*

Решение о выборе лечения для пациента с МПС I должна принимать мультидисциплинарная команда. В эту группу, помимо врача-куратора и узких специалистов (невролога, детского кардиолога, оториноларинголога, травматолога-ортопеда и других), должны входить имеющие опыт работы с пациентами МПС врач с опытом работы по пересадке костного мозга (если обсуждается пациент с синдромом Гурлер) и медицинский психолог. Медицинский психолог должен иметь опыт тестирования детей с МПС I H, учитывать тяжелое соматическое состояние ребенка, нарушение слуха и зрения, тугоподвижность в суставах и т.д.

Все пациенты с МПС I могут получить ФЗТ, так как это улучшит соматические симптомы заболевания. Эффективность ФЗТ возрастает при условии терапии в раннем возрасте. Пациенты, которым планируется проведение ТГСК, предварительно должны получить курс ФЗТ, поскольку это улучшает клиническое состояние пациента. ТГСК применяется для пациентов в возрасте до 2,5 лет.

ТГСК у пациентов с синдромом Гурлер более успешна, если выполняется на ранней стадии, и должна проводиться, как только соматическое состояние позволит провести процедуру.

У взрослых пациентов с МПС I, которым в детском возрасте была проведена ТГСК, необходимо проводить периодическую клиническую оценку клинических симптомов, контролировать уровень ГАГ в моче и не реже одного раза в год оценивать активность фермента альфа-L-идуронидазы. В случае прогрессирования симптомов, увеличении ГАГ в моче, снижения активности фермента необходимо рассмотреть назначение ФЗТ.

Симптоматическое лечение

Пациентам показано проведение медикаментозной премедикации при появлении побочных аллергических реакций с последующей инфузией ларонидазы [18]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).*

У пациентов с МПС, получающих ФЗТ, как и при внутривенном введении любого другого белкового препарата, могут развиваться побочные реакции (лихорадка, озноб, рвота, крапивница, тяжелые реакции гиперчувствительности аллергического типа) — или во время инфузии, или в течение дня проведения инфузии. При появлении побочных реакций во время / после инфузии рекомендуется соответствующее лечение, при котором необходимо следовать современным стандартам оказания медицинской помощи (антигистаминные средства, антипиретики, глюкокортикостероидные препараты).

Всем пациентам с МПС I необходимы консультации следующих специалистов:

- не реже 1 раза в 6 мес или чаще при наличии показаний — детского кардиолога, ортопеда, отоларинголога, невролога;
- врача-хирурга — при наличии патологии, требующей хирургического вмешательства;
- врача-пульмонолога — при наличии патологии со стороны дыхательной системы [1, 2, 5, 14, 18]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).*

Лечение хронических заболеваний (поведенческих нарушений, офтальмологических нарушений, ортопедической патологии, судорожного синдрома, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, рецидивирующих отитов, частых респираторных заболеваний и др.) у пациентов с МПС I целесообразно проводить с учетом действующих клинических рекомендаций, принимая во внимание результаты комплексной оценки со стороны всех органов и систем и персонализированные цели пациента [1, 2, 5, 14, 18, 34]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).*

Лечение поведенческих нарушений проводится неврологом, обычно используются седативные средства, анксиолитики, корректоры поведения. Выбор препарата, дозировка, длительность курса определяются индивидуально. Начинают прием данных средств под тщательным врачебным контролем в условиях круглосуточного/дневного стационара [1, 2, 5, 14, 18, 34].

При офтальмологических нарушениях проводится лечение по показаниям, подбор терапии осуществляется на основании рекомендаций по лечению соответствующих нозологий [1, 2, 5, 14, 18]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).*

Ортопедическая коррекция нарушения осанки, контрактур суставов с использованием нехирургических методов включает физиопроцедуры и лечебную физкультуру, используют ортопедические устройства. По показаниям осуществляют хирургическое лечение синдрома карпального канала, проводится эндопротезирование тазобедренного или коленного суставов, корригирующие остеотомии для исправления оси конечностей [1, 2, 5, 14, 18]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).*

Рецидивирующие отиты, частые респираторные заболевания верхних дыхательных путей требуют проведения симптоматической, антибактериальной терапии, при отитах не применять тактику «наблюдать и ждать» [2, 35]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).*

У пациентов с МПС при наличии эпилептических приступов рекомендовано использование препаратов и схем лечения на основании рекомендаций по лечению эпилепсий [1, 2, 5, 14, 18]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).*

При лечении артериальной гипертензии у пациентов с МПС I рекомендовано назначение антигипертензивной терапии в соответствии с клиническими рекомендациями по артериальной гипертензии [1, 2, 5, 14, 18]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).*

Пациентам с МПС I с нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта (запорами) показано использование слабительных препаратов в соответствии с рекомендациями по запорам [36]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).*

При хронической нейропатической боли пациентам с МПС I назначаются препараты, воздействующие на центральные механизмы формирования хронической боли: антиконвульсанты (доза подбирается индивидуально), антидепрессанты [37]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).* Положительного эффекта фармакотерапии хронической боли у пациентов с МПС можно добиться при учете принимаемых пациентом препаратов и регулярном мониторинге безопасности лечения. При лечении болевого синдрома следует использовать наименее инвазивный способ.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение пациентов с МПС I следует проводить при участии мультидисциплинарной команды в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Пациентам с сохранным интеллектом и нарушением функции кистей или с нарушением нервной проводимости по результатам ЭНМГ проводится операция декомпрессии нервных стволов, которая приводит к быстрому стойкому улучшению функции [1, 2, 14, 19–22]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).*

Частота рецидивов карпального тоннельного синдрома у пациентов с различными типами МПС неизвестна. Поскольку повторная компрессия медианного нерва вследствие рубцевания или отложения ГАГ возможна, необходимо продолжать наблюдение.

Пациентам с МПС I при сообщающейся гидроцефалии с прогрессирующим увеличением желудочков по данным МРТ и/или подтвержденным повышением давления цереброспинальной жидкости более 250–300 см вод. ст. показано проведение вентрикулоперитонеального шунтирования [1, 2, 14, 19–22]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).*

Для пациентов с диагностированным стенозом шейного отдела рекомендовано проведение хирургического вмешательства — декомпрессии спинного мозга, что имеет решающее значение в устранении стеноза [1, 2, 14, 19–22]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).*

Сдавление спинного мозга приводит к необратимым неврологическим нарушениям, операцию следует рассматривать даже у пациентов без неврологической симптоматики, если сагиттальный диаметр позвоночного канала сужен более чем на 50%. Хирургическое вмешательство должно выполняться раньше развития неврологических проявлений.

Необходимо проведение хирургической замены тазобедренного или коленного сустава, корригирующей остеотомии костей конечностей при выраженном нарушении функции конечности, обусловленной деформацией или артрозом, при отсутствии эффекта от консервативной терапии [1, 2, 14, 20, 22]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).*

Рекомендовано пациентам с МПС I типа рассмотреть, при наличии показаний, проведение аденоидэктомии и/или тонзиллэктомии с целью улучшения проходимости дыхательных путей [1, 38]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).* Данные вмешательства применяются у пациентов с МПС I типа, как и в общей популяции, с синдромом обструктивного ночного апноэ, экссуда-

тивным отитом, затруднением носового дыхания и рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей. При этом необходимо учитывать, что при МПС I типа хирургическое вмешательство требуется чаще, чем среди обычных детей. Пациентам с МПС I типа следует выбирать максимально щадящие и эффективные методики, отдавать предпочтение эндоскопическим вмешательствам [39–41].

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

Специфической реабилитации пациентам с МПС I не требуется. В круг реабилитационных мероприятий могут быть включены занятия с психологом, отдых в специализированных санаториях, а также социальная адаптация с участием специалистов и социальных работников, курсы массажа.

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

После установления диагноза МПС пациенту или его официальным представителям рекомендована консультация врача-генетика с целью разъяснения генетического риска, обсуждения возможностей пренатальной и преимплантационной диагностики [2, 6]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).*

Семьям с больными детьми целесообразно провести медико-генетическое консультирование с целью определения генетического риска. Как и при других аутосомно-рецессивных заболеваниях, при МПС I для каждой беременности риск рождения ребенка составляет 25%. В семьях, где есть больной ребенок, возможно проведение пренатальной и преимплантационной диагностики. Для этого родителям необходимо обратиться в специализированные диагностические лаборатории и медицинские центры.

Пренатальная диагностика МПС I

Проведение пренатальной диагностики рекомендуется для любой последующей беременности в семьях,отягощенных хотя бы одним случаем МПС I, но в случае легких форм болезни решение о ее проведении должно быть принято после подробного обсуждения с семьей всех рисков [1, 2]. *Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).*

Пренатальная диагностика проводится молекулярно-генетическими или биохимическими методами путем исследования ДНК, выделенной из биоптата ворсин хориона на 9–11-й нед беременности и/или клеток амниотической жидкости, плодной крови на 20–22-й нед беременности.

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Показания для госпитализации в медицинскую организацию

Показания для плановой госпитализации:

- проведение диагностики и лечения, требующих круглосуточного медицинского наблюдения;
- состояние, требующее активного лечения и круглосуточного медицинского наблюдения (грыжесечение, оперативное лечение поражения суставов, позвоночника, сколиоз, аденоидэктомия, тонзиллэктомия, нейрохирургическая декомпрессия синдрома запястного канала, установка транстимпанического дренажа при среднем отите, хирургическая коррекция патологии сердечно-сосудистой системы и др.);

- состояние, требующее проведения высокотехнологичных методов лечения (в том числе контроль эффективности ТГСК);
- отсутствие возможности обеспечения ФЗТ в амбулаторных и стационарозамещающих условиях;
- необходимость проведения различных видов экспертиз или обследования в медицинской организации (при невозможности проведения их в амбулаторных условиях), требующих динамического наблюдения (в том числе оформление заключения федерального консилиума).

Показания для экстренной госпитализации:

- острые заболевания;
- обострения хронических болезней;
- отравления и травмы, состояния, требующие интенсивной терапии и перевода в реанимационные отделения или отделения интенсивной терапии (в том числе побочные реакции, происходящие в процессе инфузии или в течение дня проведения инфузии ФЗТ, цервикальный стеноз с компрессией спинного мозга и другие жизнеугрожающие острые состояния), а также круглосуточного медицинского наблюдения и проведения специальных видов обследования и лечения.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- отсутствие угрозы жизни больного;
- отсутствие угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения;
- стабилизация состояния и основных клинико-лабораторных показателей патологического процесса по основному заболеванию;
- отсутствие необходимости в постоянном врачебном и круглосуточном медицинском наблюдении по основному заболеванию;

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics*. 2009;123(1):19–29. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0416>
2. Martins AM, Dualibi AP, Norato D, et al. Guidelines for the Management of Mucopolysaccharidosis Type I. *J Pediatr*. 2009;155(4 Suppl):S32–S46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.07.005>
3. Thomas JA, Beck M, Clarke JTR, Cox GF Childhood onset of Scheie syndrome, the attenuated form of mucopolysaccharidosis I. *J Inher Metab Dis*. 2010;33(4):421–427. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9113-7>
4. Vijay S, Wraith JE. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. *Acta Paediatr*. 2005;94(7):872–877. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2005.tb02004.x>
5. Leroy JG. Disorders of lysosomal enzymes: clinical phenotypes. In: *Connective Tissue and Its Heritable Disorders: Molecular, Genetic, and Medical Aspects*. Royce PM, Steinman B, eds. 2nd ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2003.
6. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281(3):249–254. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.281.3.249>
7. Neufeld E, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al., eds. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001. pp. 3421–3452.
8. Oussoren E, Keulemans J, van Diggelen OP, et al. Residual α -L-iduronidase activity in fibroblasts of mild to severe Mucopolysaccharidosis type I patients. *Mol Genet Metab*. 2013;109(4):377–381. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.05.016>
9. Beesley CE, Meaney CA, Greenland G, et al. Mutational analysis of 85 mucopolysaccharidosis type I families: frequency of known

- необходимость перевода больного в другую больницу или учреждение социального обеспечения.

ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

При проведении наркоза и интубации необходимо помнить о высоком риске компрессии спинного мозга вследствие нестабильности атлантаксиального сустава. Короткая шея, ограничение подвижности нижней челюсти, увеличение языка, выраженная гипертрофия аденоидов и миндалин создают проблемы при проведении анестезиологического пособия, поэтому предпочтение следует отдавать местному или регионарному обезболиванию. Пациент предварительно консультируется врачом-кардиологом, оториноларингологом, анестезиологом, невропатологом. Обязательно проведение полного кардиологического обследования, полисомнографии (для выявления степени дыхательных нарушений), при необходимости — эндоскопии носоглотки и компьютерной томографии легких. Оперативное вмешательство с анестезией необходимо проводить в крупных медицинских центрах, имеющих отделение реанимации и интенсивной терапии, так как интубация и последующая экстратубация у таких пациентов может вызвать затруднения [1–3].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

- mutations, identification of 17 novel mutations and in vitro expression of missense mutations. *Hum Genet*. 2001;109(5):503–511. doi: <https://doi.org/10.1007/s004390100606>
10. Aronovich EL, Pan D, Whitley CB. Molecular genetic defect underlying alpha-L-iduronidase pseudodeficiency. *Am J Hum Genet*. 1996;58(1):75–85.
11. De Ru MH, Boelens JJ, Das AM, et al. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:55. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-55>
12. Jameson E, Jones S, Remington T. Enzyme replacement therapy with laronidase for treating mucopolysaccharidosis type I. *Cochrane Database Sys Rev*. 2016;4:CD009354. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009354.pub4>
13. Clarke LA, Wraith JE, Beck M, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics*. 2009;123(1):229–240. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3847>
14. D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *Eur J Pediatr*. 2012;171(6):911–919. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1644-x>
15. Braunlin EA, Stauffer NR, Peters CH, et al. Usefulness of bone marrow transplantation in the Hurler syndrome. *Am J Cardiol*. 2003;92(7):882–886. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(03\)00909-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(03)00909-3)
16. Eisengart JB, Rudser KD, Tolar J, et al. Enzyme replacement is associated with better cognitive outcomes after transplant in Hurler syndrome. *J Pediatr*. 2013;162(2):375–380.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.07.052>
17. Dornelles AD, Artigalás O, da Silva AA, et al. Efficacy and safety of intravenous laronidase for mucopolysaccharidosis type I: A system-

- atic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(8):e0184065. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184065>
18. Giugliani R, Federhen A, Rojas MV, et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genet Mol Biol*. 2010;33(4):589–604. doi: <https://doi.org/10.1590/S1415-47572010005000093>
19. Eisengart JB, Rudser KD, Xue Y, et al. Long-term outcomes of systemic therapies for Hurler syndrome: an international multicenter comparison. *Genet Med*. 2018;20(11):1423–1429. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2018.29>
20. Arn P, Wraith JE, Underhill L, et al. Characterization of Surgical Procedures in Patients with Mucopolysaccharidosis Type I: Findings from the MPS I Registry. *J Pediatr*. 2009;154(6):859–864.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.12.024>
21. Миронов С.П., Колесов С.В., Переверзев В.С. и др. Опыт хирургического лечения краниовертебрального стеноза у пациентов с мукополисахаридозом I, II, VI типов // Хирургия позвоночника. — 2018. — Т. 15. — № 4. — С. 32–40. — doi: <https://doi.org/10.14531/2018.4.32-40> [Mironov SP, Kolesov SV, Pereverzev VS, et al. Surgical treatment of craniovertebral stenosis in patients with mucopolysaccharidosis type I, II, and VI. *Hirurgiia pozvonochnika = Spine Surgery*. 2018;15(4):32–40. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14531/2018.4.32-40>]
22. Williams N, Challoumas D, Eastwood DM. Does orthopaedic surgery improve quality of life and function in patients with mucopolysaccharidoses? *J Child Orthop*. 2017;11(4):289–297. doi: <https://doi.org/10.1302/1863-2548.11.170042>
23. ATS statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111–117. doi: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
24. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420–437. doi: <https://doi.org/10.1111/all.12350>
25. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014 Apr;69(4):420–37
26. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):32. doi: <https://doi.org/10.1186/s40413-015-0080-1>
27. Bitencourt FH, Vieira TA, Steiner CE, et al. Medical Costs Related to Enzyme Replacement Therapy for Mucopolysaccharidosis Types I, II, and VI in Brazil: A Multicenter Study. *Value Health Reg Issues*. 2015;8:99–106. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2015.08.002>
28. Вашакмадзе Н.Д. Мультидисциплинарные принципы ведения детей с мукополисахаридозами в повышении эффективности их диагностики и лечения: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Екатеринбург; 2019. — 47 с. [Vashakmadze ND. *Mul'tidistsiplinarnye printsipy vedeniya detei s mukopolisakharidozami v povyshenii effektivnosti ikh diagnostiki i lecheniya*. [abstract of dissertation]. Yekaterinburg; 2019. 47 p. (In Russ).]
29. Berger KI, Fagundes SC, Giugliani R, et al. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. *J Inher Metab Dis*. 2013;36(2):201–210. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-012-9555-1>
30. Scarpa M, Lourenço CM, Amartino H. Epilepsy in mucopolysaccharidosis disorders. *Mol Genet Metab*. 2017;122S:55–61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.10.006>
31. Braunlin EA, Harnatz PR, Scarpa M, et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inher Metab Dis*. 2011;34(6):1183–1197. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9359-8>
32. Dornelles AD, Artigalás O, da Silva AA, et al. Efficacy and safety of intravenous laronidase for mucopolysaccharidosis type I: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(8):e0184065. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184065>
33. Lin HY, Shih SC, Chuang CK, et al. Assessment of bone mineral density by dual energy x-ray absorptiometry in patients with mucopolysaccharidoses. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:71. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-71>
34. Escolar ML, Jones SA, Shapiro EG, et al. Practical management of behavioral problems in mucopolysaccharidoses disorders. *Mol Genet Metab*. 2017;122S:35–40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.09.010>
35. Motamed M, Thorne S, Narula A. Treatment of otitis media with effusion in children with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2000;53(2):121–124. doi: [https://doi.org/10.1016/S0165-5876\(00\)00320-7](https://doi.org/10.1016/S0165-5876(00)00320-7)
36. *Mucopolysaccharidosis Type I*. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1162>. Accessed on September 20, 2022.
37. Congedi S, Orzalesi M, Di Pede C, Benini F. Pain in Mucopolysaccharidoses: Analysis of the Problem and Possible Treatments. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):3063. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19103063>
38. Venekamp RP, Hearne BJ, Chandrasekharan D, et al. Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical management for obstructive sleep-disordered breathing in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(10):CD011165. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011165.pub2>
39. Yang L, Shan Y, Wang S, et al. Endoscopic assisted adenoidectomy versus conventional curettage adenoidectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Springerplus*. 2016;5:426. doi: <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2072-1>
40. Harrison R, Schaefer S, Warner L, et al. Transnasal adenoidectomy in mucopolysaccharidosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018;111:149–152. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.04.028>
41. Mitchell RB, Archer SM, Ishman SL, et al. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;160(1_Suppl):S1–S42. doi: <https://doi.org/10.1177/0194599818801757>
42. Borg GAV. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377–381.
43. Borg G. *Borg's Perceived Exertion and Pain Scales*. USA: Human Kinetics; 1998. p. 2.
44. Grant S, Aitchison T, Henderson E, et al. A comparison of reproducibility and the sensitivity to change of visual analogue scales, Borg scales, and Likert scales in normal subjects during submaximal exercise. *Chest*. 1999;116(5):1208–1217. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.116.5.1208>
45. Braunlin E, Steinberger J, DeFor T, et al. Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk Factors after Hematopoietic Cell Transplantation in Severe Mucopolysaccharidosis Type I (Hurler Syndrome). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(6):1289–1293. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.01.028>

Статья поступила: 20.07.2022, принята к печати: 26.08.2022

The article was submitted 20.07.2022, accepted for publication 26.08.2022

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)**Table 2.** 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

Европейское общество кардиологов обновило рекомендации по ведению гипертензии у детей и подростков

Европейское общество кардиологов (ESC) совместно с другими европейскими обществами разработало консенсусное заявление по гипертензии у детей и подростков. Чаще всего повышение давления связано с отсутствием физической активности, неправильным питанием и избыточной массой тела.

Отсутствие физической активности, питание с высоким содержанием сахара и соли и избыточная масса тела служат причинами 9 из 10 случаев гипертензии у детей и подростков. Консенсусное заявление европейских кардиологов опубликовано в *European Heart Journal*.

Документ посвящен гипертензии у детей от 6 до 16 лет, включая определение, методы измерения арте-

риального давления, клиническую оценку, обследование органов-мишеней, изучение возможных причин и факторов риска и стратегии по борьбе с заболеванием. Особое внимание уделяется изменению образа жизни. Авторы документа призывают уделять больше внимания предотвращению и лечению гипертензии у детей, повышать информированность населения о рисках заболевания и пользе здорового образа жизни.

Источник: <https://medvestnik.ru/content/news/Evropeiskie-kardiologi-obnovili-rekomendacii-po-vedeniu-gipertenzii-u-detei-i-podrostkov.html>

FDA одобрило белимумаб для лечения детей с волчаночным нефритом

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило белимумаб (Бенлиста) для лечения активного волчаночного нефрита (ВН) у детей в возрасте 5–17 лет. Теперь препарат можно использовать для лечения взрослых и детей с системной красной волчанкой (СКВ) и ВН.

До этого варианты лечения детей в основном ограничивались применением неселективных иммунодепрессантов и кортикостероидов. Хотя они могут быть эффективными, использование этих классов лекарств может сопровождаться многими побочными эффектами, включая восприимчивость к другим заболеваниям и инфекциям. Белимумаб, напротив, является ингибитором белка-стимулятора В-лимфоцитов. Он ингибирует выживание В-клеток, которые, как считается, играют роль в патофизиологии заболевания.

Препарат Бенлиста зарегистрирован в мире в 2011 г. Белимумаб — первый генно-инженерный биологический препарат, который создан специально для лечения СКВ, что по праву рассматривается как одно из наиболее крупных достижений ревматологии за последние 50 лет. В Российской Федерации препарат зарегистрирован в 2012 г. С 2019 г. белимумаб входит в перечень жизненно важных и необходимых лекарственных средств РФ. В сентябре 2019 г. рекомендован Минздравом России для снижения активности заболевания у пациентов в возрасте 5 лет и старше, получающих стандартную терапию, с активной СКВ и наличием аутоантител. В июне 2021 г. белимумаб одобрен Минздравом России для лечения активного ВН у пациентов старше 18 лет в комбинации с базисной иммуносупрессивной терапией.

Источник: <https://www.medscape.com/viewarticle/978193>

Топический рофлумаб одобрен для лечения псориаза

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило 0,3% крем рофлумаб для местного лечения бляшечного псориаза, «включая интертригинозные области», у пациентов в возрасте 12 лет и старше.

Рофлумаб является селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ4) — первым, одобренным для лечения псориаза. Пероральный рофлумаб (Далиресп) был одобрен в 2011 г. для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Одобрение FDA основано на данных двух рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований. Через 8 нед 42,4 и 37,5% пациентов, получавших местное лечение рофлумабом в этих испытаниях, достигли улучшения по сравнению с 6,1 и 6,9% в кон-

трольных группах соответственно ($P < 0,0001$). Кроме того, у некоторых получавших рофлумаб ко 2-й нед уменьшился зуд. Через 8 нед у 67 и 69% участников исследований с оценкой по шкале зуда WI-NRS 4 или выше на исходном уровне отмечалось снижение WI-NRS минимум на 4 балла.

Исследователи заявляют, что крем хорошо переносится. Среди побочных эффектов были сообщения о диарее (3%), головной боли (2%), бессоннице (1%), тошноте (1%), боли в месте нанесения (1%), инфекциях верхних дыхательных (1%) и мочевыводящих (1%) путей. Но эти явления наблюдались и в контрольной группе.

Источник: <https://www.medscape.com/viewarticle/978324>

Позиция экспертов Союза педиатров России в отношении ухудшения глобальной ситуации с вирусом полиомиелита Сентябрь 2022

Союз педиатров России

Ассоциация педиатров-инфекционистов

Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций (НАСКИ)

Национальная референс-лаборатория по полиомиелиту Российской Федерации

Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Баранов, Н.И. Брико, О.Е. Иванова,
М.П. Костинов, Р.В. Полибин, А.Ю. Ртищев, В.Ф. Учайкин, М.В. Федосеенко,
И.В. Фельдблюм, В.П. Чуланов, А.К. Шакарян, О.В. Шамшева

Стревожой отмечая ситуацию растущей угрозы распространения полиомиелита в мире и на территории Российской Федерации, эксперты Союза педиатров России, Ассоциации педиатров-инфекционистов и Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций (НАСКИ) настаивают на чрезвычайной важности полноценной и своевременной вакцинопрофилактики полиомиелита. Согласно позиции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время следует предпринять все возможные усилия для поддержания высокого уровня популяционного иммунитета против этой инвалидизирующей инфекции. Приостановка и многочисленные нарушения процесса плановой иммунизации в условиях пандемии COVID-19 могут привести к увеличению числа восприимчивых к инфекции лиц и угрожают развитием вспышек и даже эпидемий полиомиелита.

Полиомиелит — тяжелая, смертельно опасная инфекция, заразиться которой может невакцинированный человек любого возраста, но наиболее тяжелые формы развиваются у детей младше 5 лет. По статистике, примерно один из 100–200 случаев болезни приводит к необратимому параличу, а 5–10% парализованных умирают. Применение эффективных вакцин на протяжении нескольких десятилетий позволило достичь в мире высочайшего уровня контроля над инфекцией и даже полной элиминации вируса на отдельных континентах при соблюдении максимально высокого уровня иммунизации населения.

В 1988 г., когда была запущена Глобальная инициатива по ликвидации полиомиелита (GPEI/ГИЛП), вирус циркулировал более чем в 125 странах мира и был причиной около 1000 случаев паралича в день. Благодаря усилиям глобальной иммунизации, которые охватили почти 3 млрд детей, заболеваемость полиомиелитом снизилась более чем на 99%. К сегодняшнему дню успешная ликвидация болезни, вызванной дикими полиовирусами, произошла в большинстве стран мира, а 5 регионов ВОЗ были сертифицированы как свободные от полиомиелита: Американский регион (в 1994 г.), Регион стран Западной части Тихого океана (в 2000 г.), Европейский регион (в 2002 г.), Регион Юго-Восточной Азии (в 2014 г.), Африка (в 2020 г.). Более того, ликвидированы два из трех типов диких полиовирусов (типы 2 и 3). Вместе с тем **эндемическая передача дикого полиовируса типа 1 все еще продолжается в неко-**

торых районах Афганистана и Пакистана и создает предпосылки к глобальному возрождению болезни. Так, если в 2021 г. было зарегистрировано только 6 случаев, то за первые 8 мес 2022 г. инфекция, вызванная диким полиовирусом типа 1, была диагностирована у 21 пациента. Причем за последние 12 мес заболевшие были выявлены не только на территории эндемичных стран, но и в Малави и Мозамбике. Все дети мира остаются подверженными риску заболевания полиомиелитом, пока вирус не будет искоренен повсеместно. До тех пор наилучший способ для стран минимизировать риск и последствия заражения полиомиелитом — это поддерживать высокий уровень рутинной иммунизации и усиленного эпиднадзора для быстрого выявления заболевания и принятия адекватных ответных мер. Иными словами, **стратегия искоренения полиомиелита основана на предотвращении заболевания путем иммунизации каждого ребенка до тех пор, пока передача вирусов не прекратится и мир не станет свободным от этой инфекции.**

При применении оральной полиомиелитной вакцины (ОПВ) с недостаточным охватом (менее 95%) формируются цепочки передачи вакцинных полиовирусов между непривитым контингентом с формированием крайне опасных мутантных штаммов, способных вызывать паралитическое заболевание. В частности, к таким мутантам относятся **циркулирующие полиовирусы вакцинного происхождения (цПВВП)**. Особую тревогу вызывает тот факт, что в некоторых регионах мира продолжается выявление случаев инфекции, вызванной цПВВП. Сам факт появления цПВВП — важный объективный индикатор недостаточного уровня привитости населения. Полностью иммунизированное население защищено от изменений и распространения цПВВП. В связи с этим крайне настораживает тот факт, что за последние 12 мес из разных стран мира активно поступает информация о регистрации случаев паралитического полиомиелита, вызванного цПВВП, причем всех трех типов полиовирусов. Глобально в 2022 г. (данные ВОЗ на 30 августа 2022 г.) был зарегистрирован 261 случай паралитического полиомиелита, вызванного цПВВП типа 2, 10 случаев, вызванных цПВВП типа 1, и один случай цПВВП типа 3.

В Таджикистане с 2020 г. цПВВП типа 2 был выявлен в общей сложности у 35 детей с клинической картиной острого вялого паралича (ОВП). Кроме того, вирус был

выделен в образцах, взятых у 22 детей без каких-либо симптомов. В ответ на эту вспышку было проведено 3 раунда дополнительной иммунизации, охвачено 99% целевой группы детей в возрасте младше 6 лет. В 2021 г. на территории Украины на фоне стабильно низкого уровня охвата вакцинацией подтверждена циркуляция цПВВП в двух областях страны: Ровненской — на северо-западе и Закарпатской — на юго-западе. Случаи паралитического полиомиелита, вызванные цПВВП типа 2, были диагностированы в октябре 2021 г. у непривитой девочки 17 мес и в январе 2022 г. у непривитого мальчика 2 лет. Также цПВВП типа 2 были выделены от 18 здоровых детей. В марте 2022 г. случай паралитического полиомиелита, вызванного цПВВП типа 3, был подтвержден у непривитой девочки 3 лет 9 мес в Иерусалиме (Израиль). Заболевание, вызванное цПВВП типа 2, было подтверждено в июле 2022 г. у непривитого взрослого из американского штата Нью-Йорк, в котором отмечается самый низкий уровень охвата прививками. При этом штамм вируса был генетически схож с двумя изолятами полиовирусов, выделенных из проб окружающей среды в июне 2022 г. в Нью-Йорке, а также с образцами из окружающей среды, обнаруженными в июне 2022 г. в Лондоне. С учетом этой находки Объединенный комитет по вакцинации и иммунизации Великобритании срочно рекомендовал проведение бустеризации детям в возрасте от 1 года до 9 лет во всех районах Лондона с использованием инактивированной полиовирусной вакцины (ИПВ). Ожидается, что эта мера обеспечит высокий уровень защиты и поможет снизить риск дальнейшего распространения полиовирусов.

В марте 2022 г. Европейское региональное бюро ВОЗ (ЕРБ ВОЗ) призвало все страны Европейского региона принять меры общественного здравоохранения для профилактики, выявления и оперативного реагирования на сигналы о вспышках болезней, которые можно предотвратить с помощью вакцин, усилить эпиднадзор за полиовирусом, в том числе активный поиск незарегистрированных случаев ОВП и активное выявление случаев в местных медицинских учреждениях, а также расширение отбора проб у лиц, контактировавших со всеми больными с ОВП; усилить дополнительный надзор за полиомиелитом, в частности надзор за окружающей средой для выявления любой скрытой передачи вируса. Также **ЕРБ ВОЗ призвало страны Европейского региона пересмотреть и обновить национальные планы готовности и реагирования на случаи вирусного полиомиелита; пересмотреть охват иммунизацией на субнациональном уровне и среди групп высокого риска и принять меры для его повышения при выявлении такой необходимости.** ЕРБ ВОЗ призвало к обеспечению полного охвата беженцев, рассмотрению возможности вакцинации против полиомиелита с использованием ИПВ прибывающих детей-беженцев в возрасте до 6 лет, которые в прошлом пропустили какие-либо плановые прививки.

Ситуация по полиомиелиту в России в настоящее время оценивается как благополучная, однако сохраняющиеся высокие риски появления полиомиелита на территории сопредельных государств (Таджикистан, Украина и др.) вызывают серьезные опасения в связи с растущей возможностью завоза этой инфекции на территорию Российской Федерации.

Эксперты подчеркивают **важность поддержания высокого охвата вакцинацией** для профилактики паралитического полиомиелита у детей в соответствии

со всеми регламентирующими документами и правилами, определяющими борьбу с вирусом полиомиелита.

Вакцинация против полиомиелита в России должна проводиться **в соответствии с рекомендованным графиком национального календаря профилактических прививок**: в 3 мес, 4,5 и 6 мес жизни с последующей ревакцинацией в 18 и 20 мес, а также в 6 лет. Причем для выполнения первичной вакцинации и первой ревакцинации у всех детей должна применяться **ИПВ**, формирующая иммунную защиту ко всем трем типам вируса полиомиелита.

Очень важно, чтобы врач любой специальности был внимателен к процессу вакцинации своего пациента. Так, необходимо вести постоянный контроль вакцинального анамнеза у пациента на приеме любого специалиста с последующим безотлагательным проведением догоняющей иммунизации, если это необходимо. Рекомендовано пересмотреть все случаи медицинских отводов и отказов от профилактических прививок и настоятельно рекомендовать скорейшее проведение вакцинации.

Следует помнить, что наибольшему риску заболевания полиомиелитом подвержены дети, получившие менее 3 прививок или привитые с нарушением схемы иммунизации, рекомендованной национальным календарем профилактических прививок.

Стоит также напомнить, что отсрочка при проведении очередной плановой вакцинации в детском возрасте приводит к нарушению рекомендованной схемы, следовательно, и к снижению ее эффективности. Вакцинация должна быть возобновлена и продолжена введением оставшегося количества рекомендованных доз вакцины.

Необходимым условием успешной вакцинопрофилактики являются активная информационно-просветительская деятельность — как в обществе, так и среди медицинских специалистов — по вопросам угрожаемой распространяющейся инфекции и жизненно важного проведения иммунизации.

Серьезное беспокойство вызывают все еще существующие многочисленные отказы родителей от вакцинации против полиомиелита, особенно в некоторых регионах Северного Кавказа. По этой причине образуется популяция детей с повышенным риском формирования и циркуляции цПВВП, риском реализации заноса дикого полиовируса. В данной ситуации как никогда необходима четкая профессиональная позиция медицинских работников в отношении иммунизации, причем формирование этой позиции следует начинать в медицинских вузах. Как никогда возрастает роль религиозных лидеров, педагогов образовательных организаций, которые вместе с медицинскими работниками должны взаимодействовать с родителями для обеспечения иммунизации детей.

Кроме того, в соответствии с нормативными документами, необходимо осуществлять мероприятия не только по организации вакцинопрофилактики, но и по мониторингу за возбудителем в объектах окружающей среды и за проведением подчищающих туровых вакцинаций в регионах или сообществах с высоким риском распространения полиомиелита. Первостепенное внимание должно уделяться детям, прибывшим из неблагополучных по полиомиелиту регионов (Таджикистан, Украина, беженцы из ДНР, ЛНР, Харьковская и Запорожская области и др.). Следует помнить, что, в соответствии с рекомендациями ЕРБ ВОЗ и с Постановлением Главного санитарного врача Российской Федерации, детей, въехавших на территорию РФ с территорий ЛНР, ДНР, Харьковской и Запорожской областей и т.д. и проживающих в пунктах

временного размещения, непривитых и не имеющих сведений о прививках, **необходимо прививать против полиовируса с использованием ИПВ**, а также против других вакцинопредотвратимых инфекций с использованием соответствующих вакцин.

Именно своевременная вакцинация в соответствии с национальным календарем прививок и поддержание широкого охвата позволит установить иммунологический щит против грозной инфекции и обеспечит надежный контроль за распространением возбудителя.

Источники

1. Global Polio Eradication Initiative (GPEI): <https://polioeradication.org>
2. WHO. Poliomyelitis (polio): https://www.who.int/health-topics/poliomyelitis#tab=tab_1
3. GPEI. Circulating vaccine-derived poliovirus: <https://polioeradication.org/polio-today/polio-now/this-week/circulating-vaccine-derived-poliovirus/>
4. Пресс-релиз ЕРБ ВОЗ от 28 апреля 2022 г.: <https://www.who.int/europe/ru/news/item/28-04-2022-comprehensive-outbreak-response-successfully-stops-spread-of-polio-in-tajikistan>
5. Приказ Минздрава России от 6 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок»
6. Письмо Минздрава России от 21 января 2022 г. № 15-2/И/2-806 «О направлении методических рекомендаций по проведению профилактических прививок в соответствии с приказом Минздрава России от 6 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок»
7. ЕРБ ВОЗ. Обеспечение беженцев услугами по иммунизации: руководство для принимающих стран в условиях массового перемещения населения из Украины, март 2022: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/352501>
8. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 05 апреля 2022 г. № 11 «О проведении подчищающей иммунизации против полиомиелита в 2022 году»
9. ECDC. Update on the polio situation in the EU/EEA and the world, 16 Aug 2022: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/update-polio-situation-eueea-and-world>
10. UKHSA. All children aged 1 to 9 in London to be offered a dose of polio vaccine, 10 August 2022: <https://www.gov.uk/government/news/all-children-aged-1-to-9-in-london-to-be-offered-a-dose-of-polio-vaccine>
11. Public Health Response to a Case of Paralytic Poliomyelitis in an Unvaccinated Person and Detection of Poliovirus in Wastewater — New York, June–August 2022. Weekly / August 19, 2022 / 71(33);1065–1068 <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7133e2.htm>
12. GPEI. Updated statement on report of polio detection in United States, 29 July 2022: <https://polioeradication.org/news-post/report-of-polio-detection-in-united-states/>
13. Hill M, Bandyopadhyay AS, Pollard AJ. Emergence of vaccine-derived poliovirus in high-income settings in the absence of oral polio vaccine use. The Lancet. 2022 Sep 3;400(10354):713–715. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01582-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01582-3)

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна — руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России, Президент Союза педиатров России, председатель Независимого экспертного союза в области иммунопрофилактики (NITAG) РФ, паст-президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA), член бюро Исполкома Международной педиатрической ассоциации (IPA), академик РАН, д.м.н., профессор

Баранов Александр Александрович — главный внештатный специалист педиатр Минздрава России, почетный президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), академик РАН, д.м.н., профессор

Брико Николай Иванович — директор Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, д.м.н., профессор

Иванова Ольга Евгеньевна — ведущий научный сотрудник ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), профессор кафедры организации и технологии производства иммунобиологических препаратов Института фармации и трансляционной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет), руководитель референс-центра ВОЗ по полиомиелиту и энтеровирусам, член Чрезвычайного комитета ММСР по полиовирусу (ВОЗ), д.м.н.

Костинов Михаил Петрович — главный научный сотрудник, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», заслуженный деятель науки РФ, член-корр. РАН, д.м.н., профессор

Полибин Роман Владимирович — главный внештатный специалист эпидемиолог Минздрава России, заместитель директора по научной работе Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет), к.м.н.

Ртищев Алексей Юрьевич — доцент кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей в ЦАО ДЗ г. Москвы, ведущий научный сотрудник отдела разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, к.м.н.

Учайкин Василий Федорович — президент Ассоциации педиатров-инфекционистов, академик РАН, д.м.н., профессор

Федосеенко Марина Владиславовна — заведующая отделом разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями, ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, к.м.н.

Фельдблюм Ирина Викторовна — заведующая кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, член-корр. РАН, д.м.н., профессор

Чуланов Владимир Петрович — главный внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава России, заместитель директора по научной работе и инновационному развитию ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, д.м.н., профессор

Шакарян Армен Каренович — научный сотрудник клинического отдела ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), председатель комиссии по диагностике полиомиелита и острых вялых парезов Роспотребнадзора РФ, эксперт ВОЗ по полиомиелиту, к.м.н.

Шамшева Ольга Васильевна — генеральный директор Ассоциации педиатров-инфекционистов, заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, д.м.н., профессор