

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



Союз  
педиатров  
России

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

# Педиатрическая фармакология

## *Pediatric Pharmacology*

2023 / том 20 / № 4

Online-версия журнала  
[www.pedpharma.ru](http://www.pedpharma.ru)



2023

# 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., академик 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 (499) 132-02-07

### Верстка

Игнащенко Ф.А.

### Корректор

Претро Э.Р.

### Перевод

Кравченко А.А., Сладков Д.Г.

### 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., академик 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.

Волгина С.Я. (Казань), д.м.н., проф.

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

Вурал М. (Стамбул, Турция), проф.

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

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

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

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

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Местрович Ю. (Сплит, Хорватия), проф.

Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

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.

Пашков А.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Поп Т. (Клуж-Напока, Румыния), проф.

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

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

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

Сомех Э. (Холон, Израиль), 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 30.08.2023

Тираж 3000 экземпляров.

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



# ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 20 / № 4 / 2023

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

296 Л.С. Намазова-Баранова

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

297 Н.Р. Пименова, Е.И. Каширская, А.В. Алексеева  
**КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ СЕМЕЙНЫХ СЛУЧАЕВ ВРОЖДЕННОГО ИХТИОЗА**

303 М.А. Шервашидзе, Д.С. Смирнова, Т.Т. Валиев, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева  
**АНТИЛЕЙКЕМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА**

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

309 А.А. Камалова, М.А. Ханафина, Г.А. Гарина  
**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

### КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

318 А.А. Баранов, Т.Т. Батышева, О.В. Быкова, Н.Д. Вашакмадзе, Е.В. Вислобокова, А.В. Витебская, Е.А. Вишнева, В.Ю. Воинова, Н.В. Журкова, Е.Ю. Захарова, Л.П. Кисельникова, М.М. Костик, С.И. Куцев, Т.В. Маргиева, Л.С. Намазова-Баранова, С.В. Михайлова, С.В. Моисеев, Т.С. Нагорнова, Л.Р. Селимзянова, А.Н. Семьякина, О.Я. Смирнова, М.В. Федосеенко, С.В. Пищальникова  
**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ДЕТЕЙ С ГИПОФОСФАТАЗИЕЙ**

337 И.В. Анисимова, М.Б. Албегова, М.Э. Багаева, Г.В. Байдакова, А.А. Баранов, Н.Д. Вашакмадзе, Е.А. Вишнева, О.С. Гундобина, А.В. Дегтярева, М.В. Ежов, М.С. Жаркова, Н.В. Журкова, Е.Ю. Захарова, В.Т. Ивашкин, Е.А. Каменец, С.И. Куцев, А.Е. Лаврова, И.А. Матинян, С.В. Михайлова, Л.С. Намазова-Баранова, И.Е. Пашкова, Е.Е. Петрайкина, Т.М. Первунина, Н.Л. Печатникова, Н.С. Погосян, С.А. Репина, Л.Р. Селимзянова, Т.А. Скворцова, Т.В. Строкова, Д.М. Субботин, А.Н. Сурков, Е.Л. Туманова, Е.Г. Цимбалова  
**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ДЕТЕЙ С ДЕФИЦИТОМ ЛИЗОСОМНОЙ КИСЛОЙ ЛИПАЗЫ**

### В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА

355 В.В. Язев, Д.С. Русинова, А.С. Безымянный  
**ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ПО ПРИМЕНЕНИЮ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ, ОГРАНИЧЕНИЙ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ЗДОРОВЬЯ, В ТОМ ЧИСЛЕ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, В МИРЕ И В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

### НОВОСТИ

364 **ЗАБОЛЕВАНИЕ SPINA BIFIDA ВКЛЮЧЕНО В ПЕРЕЧЕНЬ ОРФАННЫХ**

364 **FDA ОДОБРИЛО НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОДРОСТКОВ И ВЗРОСЛЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ОЧАГОВОЙ АЛОПЕЦИЕЙ**

364 **FDA ОДОБРИЛО ПЕРВУЮ ГЕННУЮ ТЕРАПИЮ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ ДЮШЕННА**

365 **ПРЕПАРАТ ДЛЯ ВОСПОЛНЕНИЯ НЕХВАТКИ ГОРМОНА РОСТА ПОЛУЧИЛ ОДОБРЕНИЕ В США**

### ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

366 **ТЕЗИСЫ КОНКУРСА МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ**

387 **II ВСЕРОССИЙСКАЯ ВАКЦИНАЛЬНАЯ АССАМБЛЕЯ «ЗАЩИЩАЯ ПОКОЛЕНИЯ»**

393 **РЕЗОЛЮЦИЯ НЕЗАВИСИМОГО ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА СОЮЗА ЭКСПЕРТОВ В СФЕРЕ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ**

### ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

399 **ВЫДАЮЩИЙСЯ ДЕТСКИЙ ХИРУРГ ЮРИЙ ФЕДОРОВИЧ ИСАКОВ (к 100-летию со дня рождения)**

# Pediatric Pharmacology



## 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, academicien 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

Arkhutik 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 (499) 132-02-07

### Designer

Ignashchenko F.A.

### Proof-reader

Pretro E.R.

### Translator

Kravchenko A.A., Sladkov D.G.

### 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, academicien  
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

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, academicien  
of RAS

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

Maslova O.I. (Moscow), PhD, professor

Mestrovic J. (Split, Croatia), PhD, professor

Murashkin N.N. (Moscow), PhD, professor

Nabiev Z.N. (Dushanbe, Tajikistan), PhD, professor

Nisevich L.L. (Moscow), PhD, professor

Novik G.A. (St. Petersburg), PhD, professor

Pashkov A.V. (Moscow), PhD, professor

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

Poliyakov V.G. (Moscow), PhD, professor, academicien of RAS

Pop T.L. (Cluj-Napoca, Romania), PhD

Rakhmanina N. (Washington, USA), MD, PhD, professor

Reshetko O.V. (Saratov), PhD, professor

Simakhodsky A.S. (St. Petersburg), PhD, professor

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

Somekh E. (Holon, Israel), PhD, professor

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

Volgina S.Ya. (Kazan'), PhD, prof.

Volodin N.N. (Moscow), PhD, professor,  
academicien 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 30.08.2023

Circulation 3000 copies.

Subscription indices are in catalogue

Ural-Press Okrug — 88005. Free price.



### EDITOR'S NOTE

- 296 Leyla S. Namazova-Baranova

### CLINICAL CASE

- 297 Nailya R. Pimenova, Elena I. Kashirskaya, Anastasiya V. Alekseeva  
**CLINICAL OBSERVATION OF FAMILIAL CASES OF CONGENITAL ICHTHYOSIS**

- 303 Meri A. Shervashidze, Daria S. Smirnova, Timur T. Valiev, Kirill I. Kirgizov, Svetlana R. Varfolomeeva  
**ANTILEUKEMIC IMPACT OF GLUCOCORTICOID USE IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKAEMIA TREATMENT**

### REVIEW

- 309 Aelita A. Kamalova, Marina A. Khanafina, Galina A. Garina  
**CLINICAL AND DIAGNOSTIC VALUE OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES' SEROLOGICAL MARKERS IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW)**

### CLINICAL RECOMMENDATIONS

- 318 Aleksander A. Baranov, Tatiana T. Batysheva, Olga V. Bykova, Nato D. Vashakmadze, Elena V. Vislobokova, Alisa V. Vitebskaya, Elena A. Vishneva, Victoria Yu. Voynova, Natalia V. Zhurkova, Ekaterina Yu. Zakharova, Larisa P. Kisel'nikova, Mikhail M. Kostik, Sergey I. Kutsev, Tea V. Margjeva, Leyla S. Namazova-Baranova, Svetlana V. Mikhaylova, Sergey V. Moiseev, Tatyana S. Nagornaya, Liliia R. Selimzyanova, Alla N. Semyachkina, Olga Ya. Smirnova, Marina V. Fedoseenko, Svetlana V. Pishchal'nikova  
**MODERN APPROACHES TO THE MANAGEMENT OF CHILDREN WITH HYPOPHOSPHATASIA**

- 337 Inga V. Anisimova, Marina B. Albegova, Madlena E. Bagaeva, Galina V. Baidakova, Aleksandr A. Baranov, Nato D. Vashakmadze, Elena A. Vishneva, Olga S. Gundobina, Anna V. Degtiareva, Marat V. Ezhov, Maria S. Zharkova, Nataliia V. Zhurkova, Ekaterina Yu. Zaharova, Vladimir T. Ivashkin, Elena A. Kamenets, Sergey I. Kutsev, Alla E. Lavrova, Irina A. Matinian, Svetlana V. Mikhailova, Leyla S. Namazova-Baranova, Irina E. Pashkova, Elena E. Petriaykina, Tatiana M. Pervunina, Nataliia L. Pechatnikova, Nelia S. Pogosian, Svetlana A. Repina, Lilia R. Selimzianova, Tamara A. Skvortsova, Tatiana V. Strokova, Dmitry M. Subbotin, Andrey N. Surkov, Elena L. Tumanova, Ekaterina G. Tzimbalo  
**CLINICAL GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF CHILDREN WITH LYSOSOMAL ACID LIPASE DEFICIENCY**

### FOR PEDIATRICIAN'S PRACTICE

- 355 Vyacheslav V. Yazev, Dina S. Rusinova, Alexey S. Bezmyanni  
**LITERATURE REVIEW ON THE APPLICATION OF INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF FUNCTIONING, DISABILITY AND HEALTH FOR CHILDREN AND ADOLESCENTS AROUND THE WORLD AND IN RUSSIAN FEDERATION**

### NEWS

- 364 **SPINA BIFIDA IS INCLUDED IN THE ORPHAN DISEASE LIST**  
364 **THE FDA HAS APPROVED A NEW DRUG FOR ADOLESCENTS AND ADULTS WITH SEVERE FOCAL ALOPECIA**  
364 **THE FDA HAS APPROVED THE FIRST GENE THERAPY FOR THE TREATMENT OF DUCHENNEL'S MUSCULAR DYSTROPHY**  
365 **THE DRUG FOR REPLETION OF THE LACK OF GROWTH HORMONE HAS BEEN APPROVED IN THE UNITED STATES**

### FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA

- 366 **ABSTRACTS OF THE YOUNG SCIENTISTS COMPETITION**  
387 **II ALL-RUSSIAN VACCINE ASSEMBLY "PROTECTING GENERATIONS"**  
393 **RESOLUTION OF THE INDEPENDENT EXPERT COUNCIL OF THE UNION OF EXPERTS IN THE FIELD OF IMMUNOPROPHYLAXIS**

### MEMORABLE DATES

- 399 **OUTSTANDING PEDIATRIC SURGEON YURI FEDOROVICH ISAKOV (ON THE 100TH ANNIVERSARY OF HIS BIRTH)**



### Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

Незаметно пролетело лето, многие родители успели съездить со своими отпрысками в отпуск, заболеть, вернуться и вновь обратиться к врачам, чтобы успеть выздороветь до начала нового учебного года. Поэтому привычное нам затишье конца июня — июля сменилось «активностью» второй половины августа (когда наши пациенты и их семьи вновь вспомнили про то, что педиатры помогают в трудных ситуациях), а мы и рады, потому что нет ничего лучше для истинного детского врача, чем помочь еще нескольким малышам или кому-то постарше вновь стать здоровыми и счастливыми!

И из этого следует совершенно конкретный вывод о том, что перед началом нового учебного и рабочего года нам вновь следует заняться обновлением знаний и навыков, и для этого мы с радостью приготовили для вас новый номер нашего журнала. И именно по этой же причине и новый цикл «педиатрических суббот» — вебинаров для педиатров, которые проводим каждую субботу и повторяем на следующей неделе, — подготовлен именно с таким подходом и открывается как раз 2 сентября заседаниями, посвященными теме наиболее часто интересующей родителей — как сохранить физическое и ментальное здоровье детей, а 9 сентября самой «горячей» теме для педиатров — респираторным инфекциям. А еще 30 августа будет онлайн конференция «Время жить», посвященная вопросам вакцинопрофилактики.

Мы трудимся, чтобы наши пациенты смогли достичь наилучшего уровня своего здоровья и развития, получить помощь наилучшего качества, причем независимо от региона своего проживания. И у нас это точно получится!

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

### Dear colleagues, dear friends!

The summer has slipped away, many parents managed to go on vacation with their children, get sick, return, and visit doctors again to recover before the new school year. Therefore, the usual calm end of June — July was replaced by the “activity” during the second half of August (when our patients and their families remembered that pediatricians could help in difficult situations). And we are glad as there is nothing better for real pediatrician than to help a few more kids or someone older to become healthy and happy again!

It results in very specific conclusion that we should again update our knowledge and skills before the start of the new school and working year. Thus, we are happy to share the new issue of our magazine with you. For the same, the new cycle of “Pediatric Saturdays” (as webinars for pediatricians, which were held every Saturday, and repeated next week) was prepared with this approach and opens just on September 2 with meetings dedicated to the topic most frequently asked by parents — how to maintain the physical and mental health of children, and on September 9, the most “hot” topic for pediatricians — respiratory infections. And on August 30, there will be an online conference “Time to Live”, dedicated to the issues of vaccine prevention.

We work so our patients can achieve the best level of their health and development, get the best quality care, and regardless of their region of residence. And we will definitely succeed!

**Your 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**

Н.Р. Пименова, Е.И. Каширская, А.В. Алексеева

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация

# Клиническое наблюдение семейных случаев врожденного ихтиоза

**Автор, ответственный за переписку:**

Каширская Елена Игоревна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Адрес:** 414000, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, **тел.:** +7 (960) 861-13-75, **e-mail:** kmn2001@mail.ru

**Обоснование.** Ихтиозы — это группа редких генетических заболеваний с широким фенотипическим спектром, характеризующихся чаще всего генерализованным гиперкератозом и шелушением с варибельной эритемой [1]. Диагноз в большинстве случаев устанавливается сразу после рождения на основании клинических данных. Основой лечения являются правильный уход за кожей, регулярное ее увлажнение, предупреждение инфицирования. **Описание клинических случаев.** В статье описаны клинические случаи врожденного ихтиоза у двух мальчиков из одной семьи, рожденных с разницей 8 лет. На момент рождения у обоих детей отмечались схожие клинические признаки и характер течения заболевания. **Заключение.** У детей в данной семье проявилась генетически близкая форма врожденного ихтиоза. Благодаря своевременно начатой комплексной терапии и правильному уходу отмечалась существенная положительная динамика.

**Ключевые слова:** кожа, врожденный ихтиоз, новорожденный ребенок, клинический случай**Для цитирования:** Пименова Н.Р., Каширская Е.И., Алексеева А.В. Клиническое наблюдение семейных случаев врожденного ихтиоза. *Педиатрическая фармакология.* 2023;20(4):297–302. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2604>

## ОБОСНОВАНИЕ

Ихтиоз (диффузная кератома, сауриаэ) — это генетически обусловленное наследственное заболевание, которое характеризуется диффузными гиперкератотическими изменениями кожного покрова [2]. В основе патогенеза врожденного ихтиоза лежат изменение структуры кератина и его гиперпродукция. Фенотипическая гетерогенность ихтиоза является результатом многочисленных вариантов генных мутаций, которые приводят к нарушению гомеостаза зернистого и рогового слоев, вызывая структурные и функциональные нарушения кожного барьера [3]. Все ихтиозы делятся на две большие группы: несиндромальные формы, ограничивающиеся только кожными изменениями, и синдромальные, когда ихтиоз является одним из симптомов [4, 5]. Частота встречаемости врожденного ихтиоза в популяции зависит от географической зоны и составляет при вульгарном ихтиозе 1 : 250–1000, при X-сцепленном — 1 : 2000–6000, при ламеллярном — 1 : 300 000, при ихтиозиформной эритродермии — 1 : 100 000 [6]. Изменения кожи появляются уже на 4-м мес внутриутробного развития.

Выраженные изменения в организме могут быть несовместимыми с жизнью и заканчиваться внутриутробной гибелью или летальным исходом в течение недели после рождения [2, 5, 7].

Клиническими проявлениями ихтиоза после рождения являются гиперемизированная, покрытая тонкой сухой желтовато-коричневой пленкой кожа, крупнопластинчатое шелушение, глубокие трещины различных участков кожного покрова, гиперкератоз, повышенная складчатость ладоней и стоп. В тяжелых случаях у больных ихтиозом отмечается выворот век (эктропион) и губ (эклабиум, «рыбий рот»).

Отдельно следует отметить такое наблюдаемое при рождении состояние, как коллодийный плод. Ребенок рождается в плотно прилегающей к коже прозрачной пленке, напоминающей вакуумную упаковку. При подсыхании пленка начинает растрескиваться, стягивание пленкой кожи вокруг глаз и губ вызывает их выворот (эктропион и эклабиум). Коллодиевая мембрана обычно отслаивается в течение 1–3 нед, демонстрируя лежащий в основе ламеллярный ихтиоз или врожденную ихтиозиформную эритродермию. Коллодиевая мембрана свя-

Nailya R. Pimenova, Elena I. Kashirskaya, Anastasiya V. Alekseeva

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

## Clinical observation of familial cases of congenital ichthyosis

**Background.** Ichthyosis is a group of rare genetic diseases with a wide phenotypic spectrum, characterized most often by generalized hyperkeratinization and desquamation with variable erythema [1]. In most cases, the diagnosis is established immediately after birth on the basis of clinical data. The basis of treatment is correct skin care, regular moisturizing, prevention of infection. **Case Reports.** The article describes clinical cases of congenital ichthyosis in two boys from the same family born 8 years apart. At the time of birth, both children had similar clinical signs and the disease progression types. **Conclusion.** Children in this family showed a genetically similar form of congenital ichthyosis. Due to timely initiation of complex treatment and correct skin care, there was a significant favourable evolution.

**Key words:** skin, congenital ichthyosis, newborn child, case report**For citation:** Pimenova Nailya R., Kashirskaya Elena I., Alekseeva Anastasiya V. Clinical observation of familial cases of congenital ichthyosis. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2023;20(4):297–302. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2604>

зана с нарушением барьерной функции кожи, с повышенной трансэпидермальной потерей воды. В связи с чем возможными осложнениями являются гипотермия, обезвоживание и гипернатриемия, обычно требующие наблюдения и лечения в интенсивном неонатальном отделении [8].

Диагноз в большинстве случаев ставится на основании клинических проявлений, так как генетические исследования не всегда бывают доступны. Для подтверждения диагноза можно провести гистологическое исследование кожи. Лечение новорожденных с ихтиозом требует комплексного подхода. Основными принципами терапии являются поддержание водно-электролитного баланса, регулярное увлажнение кожного покрова, регуляция температурного режима, контроль поступления с пищей белка и предупреждение инфекционных осложнений [7–10].

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Под наблюдением находилась семья, в которой двое детей страдают врожденным ихтиозом. Первый ребенок родился в 2014 г. от здоровых родителей, не состоящих в близкородственном браке, и с первых дней жизни в стационаре получал комплексное лечение. Мать обучалась правильному уходу за кожным покровом ребенка. В возрасте 1,5 мес ребенок в удовлетворительном состоянии был выписан домой. В настоящее время состоит на учете у дерматолога, осуществляется регулярный уход за кожей, постоянное ее увлажнение. Мальчик развивается соответственно возрасту, учится во 2-м классе школы и занимается спортом.

Спустя 8 лет женщина снова вновь забеременела. Вновь родился мальчик с врожденным ихтиозом. Ребенок получал необходимое лечение в стационаре, после чего со значительным улучшением был выписан домой под наблюдение специалистов. И в первом, и во втором случае генетическое обследование не проводилось.

### Пациент 1

Ребенок Р., мужского пола, рожден в ГБУЗ «Клинический родильный дом» г. Астрахани от первой беременности, первых срочных родов, с массой тела 3900 г, длиной тела — 55 см, окружностью головы — 36 см, оценкой по шкале APGAR — 8/8 баллов на 1-й и 5-й мин соответственно. Беременность протекала на фоне артериальной гипертензии, острой респираторной инфекции в 18 нед. В родах — преждевременное излитие околоплодных вод.

Состояние мальчика при рождении было расценено как тяжелое, обусловленное проявлениями врожденного ихтиоза, неврологической симптоматикой в виде угнетения центральной нервной системы (ЦНС). На 4-е сут жизни из родильного дома был переведен в отделение психоневрологического профиля детской городской клинической больницы № 1. Выбор отделения обусловлен неврологической симптоматикой в виде перинатального поражения ЦНС (перинатальная энцефалопатия, синдром угнетения).

Состояние при поступлении тяжелое. При осмотре были выявлены сниженная двигательная активность, мышечная гипотония, гипорефлексия. В правой теменной области определялась кефалогематома размером 4,0 × 3,0 см. Обращали на себя внимание выраженные изменения кожных покровов. Кожный патологический процесс представлен состоянием эритродермии, характеризовался крупнопластинчатым шелушением. На туло-

вище, конечностях и особенно в естественных складках кожи локализуется множество эрозий и трещин. На ладонях и подошвах явления гиперкератоза. Отмечены эктропион и эклабиум (рис. 1).

При аускультации легких отмечалось равномерно ослабленное дыхание, хрипы не выслушивались. Частота дыхательных движений — 48/мин. При аускультации сердца — тоны ритмичные, приглушенные. Частота сердечных сокращений — 134 уд./мин. Стул ежедневный, кашицеобразный. Мочеиспускание свободное, до 15 раз в сутки.

В условиях ДГКБ № 1 было проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование. Консультирован дерматологом, диагноз: «Врожденный ихтиоз. Несиндромальный ихтиоз. Аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз. Небуллезная врожденная ихтиозиформная эритродермия».

По данным гемограммы были выявлены лейкоцитоз со сдвигом влево, анемия легкой степени тяжести. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости патологии не выявлено. При эхокардиографии визуализировалось открытое овальное окно.

Выставлен клинический диагноз. Основной: «Врожденная ихтиозиформная эритродермия». Сопутствующий: «Кефалогематома правой теменной кости. Нормохромная анемия легкой степени. Малая аномалия развития сердца: открытое овальное окно. Недостаточность кровообращения 0 ст.».

Ребенку было назначено комплексное лечение, которое включало в себя гормональную терапию преднизолоном в дозировке 8 мг в течение 24 дней с последующим снижением дозы по 2 мг каждые 4–5 дней. Гормональная



**Рис. 1.** Внешний вид ребенка Р. на 4-е сут жизни. Патологический процесс представлен крупнопластинчатым шелушением. На туловище, конечностях и особенно в естественных складках кожи локализуется множество эрозий и трещин. Эктропион и эклабиум

**Fig. 1.** The external view of the child R. on the 4th day of life. The pathological process is represented by large-plate desquamation. Many erosions and fissures are localized on the body, limbs, and especially in the natural folds of the skin. Ectropion and eclabium



**Рис. 2.** Внешний вид ребенка Р. на 42-е сут жизни. Кожные покровы приобрели розовый цвет. Исчезло крупнопластинчатое шелушение, эпителизовались эрозии, трещины, регрессировали явления эктропиона и эклабиума

**Fig. 2.** The external view of the child R. on the 42th day of life. The skin has acquired a pink color. Large-plate desquamation disappeared, erosions and fissures were epithelized, the phenomena of ectropion and eclabium regressed

терапия продолжалась 38 дней. Местное лечение заключалось в гигиенической ежедневной обработке кожного покрова, использованием спрея на основе декспантенола, крема с высоким содержанием липидов (41%). В естественные складки закладывались текстильные основы из трикотажного полотна (салфетки), на которые наносилась композиция из биосовместимого гелеобразующего полимера-полисахарида и лекарственных препаратов, масла эвкалипта (хлорофиллипт) и фурагина. Для улучшения трофики кожи, процессов пролиферации эпителиоцитов, торможения кератинизации назначался ретинола ацетат. С целью коррекции анемии ребенок получал препарат железа.

На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика. Кожные покровы приобрели розовый цвет. Крупнопластинчатое шелушение разрешилось. Эрозии, трещины исчезли. Гиперкератоз ладоней и стоп значительно уменьшился. Явления эктропиона и эклабиума разрешились. На 42-е сут пребывания в стационаре ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение педиатра, дерматолога и кардиолога по месту жительства с рекомендациями (рис. 2).

Из катмнеза известно, что в настоящее время состояние мальчика удовлетворительное. Ребенок находится под диспансерным наблюдением педиатра и дерматолога, проводится постоянное увлажнение кожи. Физическое и психомоторное развитие ребенка соответствует возрасту (рис. 3).

## Пациент 2

Спустя 8 лет в данной семье родился второй ребенок, мальчик. Беременность протекала на фоне анемии, миопии, диффузной фиброзной мастопатии, диффузной струмы. Рожден от срочных родов с массой 3680 г, длиной тела — 53 см, окружностью головы — 36 см, оценкой по шкале APGAR — 8/9 баллов. Состояние ребенка при рождении тяжелое. Отмечались клиниче-



**Рис. 3.** Внешний вид ребенка Р. в 8 лет. Сохраняется выраженная сухость кожного покрова. Проводится постоянное увлажнение кожи

**Fig. 3.** The external view of the child R. at 8 years old. Pronounced xeroderma remains. Constant moisturizing of the skin is carried out

ские проявления врожденного ихтиоза, симптоматика угнетения ЦНС.

Из родильного дома переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии областной детской клинической больницы. При поступлении состояние тяжелое. Признаки врожденного ихтиоза в виде сухости, нарушения целостности кожного покрова на лице, животе, туловище и конечностях, глубоких трещин кожи, генерализованного крупнопластинчатого шелушения, эктропиона, эклабиума. Симптоматика угнетения ЦНС в виде снижения двигательной активности, мышечной гипотонии. Со стороны внутренних органов — без особенностей (рис. 4).

При обследовании выявлены лейкоцитоз нейтрофильного характера, повышение уровня щелочной фосфатазы, на нейросонограмме — признаки снижения индекса резистентности сопротивления сосудов головного мозга, при ультразвуковом исследовании внутренних органов — признаки пиелозктазии правой почки, при эхокардиографии — открытое овальное окно. Консультирован дерматологом, сделано заключение, что у ребенка имеет место нарушение целостности кожного покрова, сопровождающееся глубокими трещинами, крупнопластинчатым шелушением, эктропионом, эклабиумом.

Был выставлен клинический диагноз. Основной: «Врожденный ихтиоз. Несиндромальный ихтиоз. Аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз. Небуллезная врожденная ихтиозиформная эритродермия». Сопутствующий: «Пиелозктазия правой почки. Малая аномалия развития сердца: открытое овальное окно. Недостаточность кровообращения 0 ст.».

На 14-е сут пребывания в отделении обнаружены воспалительные изменения в общем анализе мочи в виде лейкоцитурии, бактериурии, при бактериологическом исследовании мочи — высеv *Klebsiella oxytoca*. Выставлен диагноз: «Инфекция мочевыводящих путей».



**Рис. 4.** Внешний вид второго ребенка на 2-е сут жизни. Признаки врожденного ихтиоза в виде сухости, нарушения целостности кожного покрова на лице, животе, туловище и конечностях, глубоких трещин кожи, генерализованного крупнопластинчатого шелушения, эктропиона, эклабиума

**Fig. 4.** The external view of the second child on the 2th day of life. Signs of congenital ichthyosis in the form of dryness, solution of continuity of skin integuments on the face, abdomen, trunk and limbs, deep skin fissures, generalized large-plate desquamation, ectropion, eclabium



**Рис. 5.** Внешний вид второго ребенка в 3 мес жизни. Сохраняется выраженная сухость кожного покрова. Проводится постоянное увлажнение кожи

**Fig. 5.** The external view of the second child on the 3th month of life. Pronounced xeroderma remains. Constant moisturizing of the skin is carried out

Пациент получал комбинированную антибактериальную терапию по поводу инфекции мочевыводящих путей, местное лечение, которое заключалось в обработке кожных покровов кремом на основе декспантенола, трещин — кремом, содержащим декспантенол с хлоргексидином, обработке перианальной области после дефекации и половых органов после мочеиспускания раствором антисептика, содержащего 0,1% ундециле-

нового амидопропилбетаина и 0,1% полиаминопропила бигуанида. От гормональной терапии было решено воздержаться, поскольку в течении заболевания отмечалась выраженная положительная динамика на терапии топическими средствами.

На 26-е сут жизни с положительной динамикой ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных детей, где продолжал получать лечение.

На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика: крупнопластинчатое шелушение и явления гиперкератоза разрешились, трещины эпителизировались, эктропион и эклабиум регрессировали. В возрасте 1 мес жизни ребенок в удовлетворительном состоянии был выписан с рекомендациями под наблюдением педиатра и дерматолога. В настоящее время так же, как и первый, находится под постоянным наблюдением дерматолога.

### ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день известно более 50 генетических мутаций, лежащих в основе развития различных форм ихтиоза. По данным литературных источников, существует большое количество классификаций ихтиозиформных дерматозов, основанных на различных критериях. В современных условиях наиболее актуальной считается клинко-генетическая классификация, согласно которой выделяются несиндромальные формы, при которых патологический процесс охватывает только кожу и ее придатки, и синдромальные формы, характеризующиеся поражением не только кожи, но и внутренних органов [5, 11, 12].

В представленных клинических случаях у обоих детей сходная генетическая мутация клинически проявилась в виде редкой формы врожденного ихтиоза — врожденной ихтиозиформной эритродермии, которая наследуется преимущественно по аутосомно-рецессивному типу. В обоих случаях диагноз был выставлен клинически, генетическое обследование не проводилось.

Известно, что течение и прогноз заболевания зависят от своевременно начатой комплексной терапии и правильного ухода за кожным покровом. Лечение ихтиоза требует сочетания терапевтических методов, в основе которых лежат частое купание, увлажнение окружающей среды, ежедневное применение смягчающих средств местного действия и кератолитических средств. Ретиноиды, как местные, так и системные, являются ключевым компонентом лечения ихтиоза и используются десятилетиями [13]. Они являются аналогами витамина А, которые действуют главным образом за счет «антикератинизирующего» эффекта. В жизни многих пациентов с тяжелой формой ихтиоза, особенно с ихтиозом Арлекина и пластинчатым ихтиозом, ретиноиды произвели революцию [14]. Системные ретиноиды, такие как этретинат и его активный метаболит ацитретин, дают хорошие результаты в лечении ихтиоза, поскольку могут избирательно действовать на нарушения кератинизации [15]. Местное лечение заключается в ежедневном увлажнении кожи средствами на основе декспантенола. С целью профилактики инфекционных осложнений в первые дни после рождения назначается антибактериальная терапия. В тяжелых случаях применяются глюкокортикостероиды и генно-инженерные биологические препараты. Биологическая терапия включает в себя широкий спектр продуктов, таких как моноклональные антитела, нацеленные на специфические метки, например

фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-13, интерлейкин-17 и интерлейкин-23. Генная терапия, а также недавние открытия, касающиеся иммунного профиля пациентов с ихтиозом, дали новую почву для перепрофилирования биологических препаратов [16]. Важными аспектами комплексного подхода являются поддержание оптимальной влажности и температуры воздуха, контроль поступления жидкости и белка. Безусловно, дети с ихтиозом должны находиться под диспансерным наблюдением специалистов с целью уменьшения количества обострений заболевания и улучшения качества жизни [7, 9].

Следует отметить, что в представленных клинических случаях благодаря комплексному лечению, начатому с первых суток жизни, удалось избежать инфекционных осложнений и добиться значительной положительной динамики.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует наследственный характер врожденного ихтиоза, который проявился у двоих детей в одной семье.

Несомненно, ведение новорожденных с ихтиозом требует комплексного подхода с активным участием медицинского персонала и членов семьи. Приведенные случаи отражают важность ранней диагностики, своевременного лечения и правильного ухода за кожей, а также психологической поддержки семей с детьми, страдающими данной патологией, что способствует благоприятному течению заболевания и позволяет профилировать осложнения.

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Информированное согласие на использование медицинских данных получено от матери пациентов.

## INFORMED CONSENT

Informed consent for the use of medical data was obtained from the mother of the patients.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Paller AS, Butala S, Mazereeuw-Hautier J. Ichthyosis: presentation and management. *Curr Opin Pediatr*. 2023;35(4):467–474. doi: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000001264>
2. Мурашкин Н.Н., Аветисян К.О., Иванов Р.А., Макарова С.Г. Врожденный ихтиоз: клинико-генетические характеристики заболевания // *Вопросы современной педиатрии*. — 2022. — Т. 21. — № 5. — С. 362–377. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2459> [Murashkin NN, Avetisyan KO, Ivanov RA, Makarova SG. Congenital Ichthyosis: Clinical and Genetic Characteristics of the Disease. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(5):362–377. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2459>]
3. Kawilarang B. Congenital harlequin ichthyosis: A rare case report and literature review. *Indian J Case Reports*. 2020;6(1):10–12. doi: <https://doi.org/10.32677/IJCR.2020.v06.i01.004>
4. Вассерман Н.Н., Баязутдинова Г.М., Браславская С.И. и др. Спектр мутаций при аутосомно-рецессивном врожденном ихтиозе у больных в Российской Федерации // *Медицинская генетика*. — 2015. — Т. 14. — № 11. — С. 23–28. [Wasserman NN, Bayazutdinova GM, Braslavskaya SI, et al. Spectrum of mutations in autosomal recessive congenital ichthyosis in patients in the Russian Federation. *Meditsinskaya genetika = Medical genetics*. 2015;14(11):23–28. (In Russ).]
5. Тальникова Е.Е., Шерстнева В.Н., Моррисон А.В., Утц С.Р. Ихтиоз: к вопросу наследования (обзор) // *Саратовский научно-медицинский журнал*. — 2016. — Т. 12. — № 3. — С. 513–517. [Talnikova EE, Sherstneva VN, Morrison AV, Utts SR. Ichthyosis: on the issue of inheritance (review). *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal = Saratov Scientific and Medical Journal*. 2016;12(3):513–517. (In Russ).]

## ВКЛАД АВТОРОВ

Н.Р. Пименова — курация пациентов, изучение и анализ отечественной и зарубежной литературы, систематизация полученных результатов, итоговая переработка статьи.

Е.И. Каширская — концепция работы, итоговая переработка статьи, окончательное утверждение версии для публикации.

А.В. Алексеева — изучение и анализ отечественной и зарубежной литературы, сбор и анализ данных медицинской документации, составление статьи.

## AUTHORS' CONTRIBUTION

Nailya R. Pimenova — patient management, study and analysis of Russian and foreign literature, results systematization, final revision of the manuscript.

Elena I. Kashirskaya — study concept, final revision of the manuscript, its final approval for publication

Anastasiya V. Alekseeva — study and analysis of Russian and foreign literature, medical documentation data collection and analysis, manuscript drafting.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

## DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

## ORCID

Н.Р. Пименова

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

Е.И. Каширская

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

А.В. Алексеева

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

6. Алексеева С.Н., Саввина Н.А., Белолоубская Е.И. и др. Врожденный ихтиоз: клинический случай // *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки*. — 2020. — Т. 19. — № 2. — С. 22–30. — doi: <https://doi.org/10.25587/SVFU.2020.19.2.011> [Alekseyeva SN, Savvina NA, Belolyubskaya EI, et al. Congenital ichthyosis: a case study. *Vestnik of North-Eastern Federal University. Medical Sciences*. 2020;(2):22–30. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25587/SVFU.2020.19.2.011>]
7. Васильченко Т.С., Габдракипова А.А. Врожденный ихтиоз // *Вестник науки и образования*. — 2020. — № 24. — С. 50–52. [Vasilchenko TS., Gabdrakipova AA. Congenital ichthyosis. *Vestnik nauki i obrazovaniya = Bulletin of Science and Education*. 2020;(24):50–52. (In Russ).]
8. Vahlquist A, Bygum A, Ganemo A, et al. Genotypic and clinical spectrum of self-improving collodion ichthyosis: ALOX12B, ALOXE3, and TGM1 mutations in Scandinavian patients. *J Invest Dermatol*. 2010;130(2):438–443. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2009.346>
9. Shibata A, Akiyama M. Epidemiology, medical genetics, diagnosis and treatment of harlequin ichthyosis in Japan. *Pediatr Int*. 2015;57(4):516–522. doi: <https://doi.org/10.1111/ped.12638>
10. Glick JB, Craiglow BG, Choate KA, et al. Improved Management of Harlequin Ichthyosis with Advances in Neonatal Intensive Care. *Pediatrics*. 2017;139(1):1–9. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2016-1003>
11. Hand JL, Runke CK, Hodge JC. The phenotype spectrum of Xlinked ichthyosis identified by chromosomal microarray. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(4):617–627. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.12.020>

12. Oji V, Tadini G, Akiyama M, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: Results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Soreze 2009. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(4):607–641. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.11.020>
13. Zaenglein AL, Levy ML, Stefanko NS, et al. Consensus recommendations for the use of retinoids in ichthyosis and other disorders of cornification in children and adolescents. *Pediatr Dermatol.* 2021;38(1):164–180. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.14408>
14. Mazereeuw-Hautier J, Vahlquist A, Traupe H, et al. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part one. *Br*

*J Dermatol.* 2019;180(2):272–281. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.17203>

15. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней / под ред. А.Д. Кацамбаса, Т.М. Лотти; пер. с англ. — 3-е изд. — М.: МЕДпресс-информ; 2014. — 736 с. [*Evropeiskoe rukovodstvo po lecheniyu dermatologicheskikh boleznei.* Katsambas AD, Lotti TM, eds.; transl. from English. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2014. 736 p.]

16. Joosten MDW, Clabbers JMK, Jonca N, et al. New developments in the molecular treatment of ichthyosis: review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):269. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02430-6>

Статья поступила: 04.06.2023, принята к печати: 11.08.2023

The article was submitted 04.06.2023, accepted for publication 11.08.2023

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Каширская Елена Игоревна**, д.м.н., доцент [**Elena I. Kashirskaya**, MD, PhD, Associate Professor];  
**адрес:** 414000, г. Астрахань, Бакинская, 121 [**address:** 121 Bakinskaya Str., Astrakhan, 414000, Russian Federation];  
**телефон:** +7 (960) 861-13-75; **e-mail:** kmn2001@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 5826-6740

**Пименова Наиля Рафаильевна**, к.м.н., доцент [**Nailya R. Pimenova**, MD, PhD]; **e-mail:** pimenova.nellya@yandex.ru;  
**eLibrary SPIN:** 6772-4058

**Алексеева Анастасия Васильевна**, студентка [**Anastasiya V. Alekseeva**, student]; **e-mail:** ms-ava@mail.ru;  
**eLibrary SPIN:** 1899-6764

М.А. Шервашидзе, Д.С. Смирнова, Т.Т. Валиев, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

# Антилейкемические эффекты глюкокортикоидов при лечении острого лимфобластного лейкоза

**Автор, ответственный за переписку:**

Валиев Тимур Теймуразович, доктор медицинских наук, заведующий детским отделением химиотерапии гемобластозов НИИ ДООИ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России  
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, тел.: +7 (499) 324-42-87, e-mail: timurvaliev@mail.ru

Глюкокортикоиды (ГК) на протяжении нескольких десятилетий используются в клинической медицине в качестве противовоспалительных, иммуносупрессивных и противоопухолевых агентов благодаря их свойству ингибировать клеточный цикл и индуцировать апоптоз, однако точный механизм их действия не изучен до конца. Ключевую роль препараты ГК играют в лечении острого лимфобластного лейкоза, занимая одну из базовых позиций на этапе индукции и реиндукции ремиссии. Ответ опухолевого клона на ГК детерминирует группу риска и прогноз заболелания. Ряд механизмов антилейкемического действия ГК и факторов резистентности к ним будут рассмотрены в настоящей статье.

**Ключевые слова:** глюкокортикоиды, антилейкемический эффект, острый лимфобластный лейкоз, лечение

**Для цитирования:** Шервашидзе М.А., Смирнова Д.С., Валиев Т.Т., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Антилейкемические эффекты глюкокортикоидов при лечении острого лимфобластного лейкоза. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(4):303–308. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2603>

## ВВЕДЕНИЕ

Глюкокортикоиды (ГК) одними из первых были использованы для лечения пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и до сих пор являются базовым компонентом индукционной терапии. В 1920-х гг. лечение преднизолоном в течение 4 нед в монорежиме позволило достичь ремиссии почти у 60% детей с ОЛЛ [1]. Дальнейший поиск оптимальной терапии ОЛЛ, расширение представлений о биохимических и иммунобиологических особенностях лейкемической клетки привели к современному многокомпонентному лечению ОЛЛ с включением 6-меркаптопурина, метотрексата, L-аспарагиназы, винкристина, цитарабина, даунорубицина/доксорубицина, циклофосамида/ифосфамида, но ГК (пред-

низолон и дексаметазон) по-прежнему являются основой лечения ОЛЛ [2]. Кроме того, элиминация бластных клеток из периферической крови в ответ на терапию преднизолоном является важным фактором прогноза. Так, в VFM<sup>1</sup>-ориентированных протоколах терапии ОЛЛ первая неделя индукции представляет собой монотерапию преднизолоном в сочетании с однократным интратекальным введением метотрексата. Пациенты, у которых получен неудовлетворительный ответ на преднизолон (абсолютное число бластных клеток в периферической крови превышает 1000/мкл), стратифицируются в группу высокого риска (наряду с другими критериями — возрастом, инициальным лейкоцитозом, превышающим  $20 \times 10^9/\text{л}$ , обнаружением транслокаций t(9;22) и t(4;11)) и имеют худшие результаты терапии.

<sup>1</sup> Berlin-Frankfurt-Munster.

Meri A. Shervashidze, Daria S. Smirnova, Timur T. Valiev, Kirill I. Kirgizov, Svetlana R. Varfolomeeva

N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russian Federation

## Antileukemic impact of glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia treatment

Glucocorticoids (GC) are used as anti-inflammatory, immunosuppressive and anti-tumor agents for several decades due to their ability to cell cycle inhibition and apoptosis induction but mechanism of action is not fully explored. Glucocorticoids play one of the key roles in acute lymphoblastic leukaemia treatment and are at the forefront in induction and reinduction phases. The response of tumor clone to GC determines a risk group and prognosis. A number of mechanisms of antileukemic action and resistance factors will be describe in this article.

**Key words:** glucocorticoid, antileukemic effect, acute lymphoblastic leukemia, treatment

**For citation:** Shervashidze Meri A., Smirnova Daria S., Valiev Timur T., Kirgizov Kirill I., Varfolomeeva Svetlana R. Antileukemic impact of glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia treatment. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(4):303–308. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2603>

Результаты лечения ОЛЛ в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России подтверждают неблагоприятное прогностическое влияние неудовлетворительного ответа на преднизолон. Так, при анализе бессобытийной выживаемости (БСВ) 122 детей с впервые установленным диагнозом ОЛЛ неудовлетворительный ответ на 8-й день терапии преднизолоном отмечен у 9 (7,4%), и БСВ в данной небольшой группе больных составила  $47,1 \pm 9,9\%$  (медиана наблюдения —  $104,8 \pm 9,6$  мес) (рис. 1).

В случаях хорошего ответа на преднизолон (снижение числа бластных клеток в крови до уровня менее 1000/мкл), отмеченного у 113 (92,6%) больных, БСВ составила  $88,8 \pm 3,1\%$  (медиана наблюдения —  $109,9 \pm 5,4$  мес).

В первых экспериментальных работах по противоопухолевому действию ГК показано, что кортизон вызывает регрессию лимфосаркомы у мышей. В дальнейшем было продемонстрировано, что ГК подавляют жизнеспособность большого числа опухолей лимфоидного происхождения [3]. Было подтверждено *in vitro* и *in vivo*, что лимфоидные клетки наиболее чувствительны к ГК: в них наблюдается значительное снижение синтеза нуклеиновых кислот и белков, за которым следует гибель клеток [4].

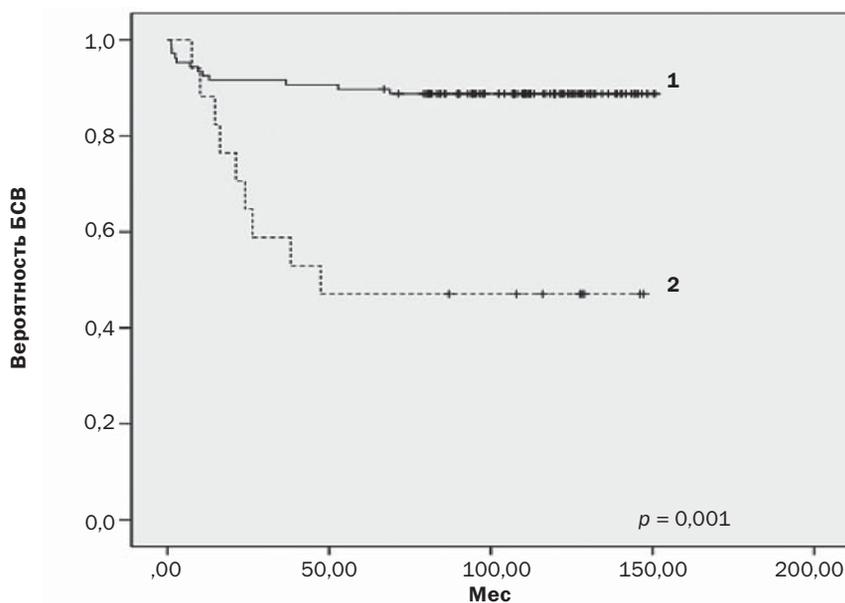
Первоначально было высказано предположение о том, что механизм снижения жизнеспособности бластных клеток основан на нарушении энергетического обмена за счет снижения транспорта и/или фосфорилирования глюкозы [5]. Однако современные данные демонстрируют, что антилейкемический эффект ГК реализуется через индукцию апоптоза и блокирование пролиферации бластных лимфоидных клеток. Важным преимуществом апоптотического разрушения клеток является тот факт, что это не приводит к накоплению погибших клеток в органах или тканях за счет их эли-

минации макрофагами. Апоптотические клетки обладают интактной цитоплазматической мембраной, и, соответственно, их гибель, индуцированная действием ГК, не вызывает системного иммунного ответа.

### МЕХАНИЗМЫ АНТИЛЕЙКЕМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Определяющим этапом для цитотоксического действия является связывание ГК с глюкокортикоидными рецепторами (ГР) в цитоплазме лейкемических клеток [6]. Эти рецепторы могут образовывать комплекс с молекулой ГК, который транслоцируется в ядро клетки, реализуя свой эффект посредством трансрегуляции экспрессии генов. Трансрегуляцией называют влияние на активность генов регуляторной молекулы, значительно удаленной от места транскрипции. Эффекты ГК могут быть осуществлены также через непосредственное межбелковое взаимодействие и подавление факторов транскрипции, таких как активирующий протеин-1 (AP-1) или ядерный фактор каппа-би (NF-κB). Оба пути подавляют выработку цитокинов, влияют на экспрессию различных онкогенов, таких как Rb, p53, E2F, вызывая остановку клеточного цикла в фазе G1 [6].

Транскрипционный фактор NF-κB находится в цитоплазме клеток в составе транскрипционно-неактивного комплекса с его ингибитором IκB-α. Посредством внеклеточных сигналов различной природы происходит активация NF-κB, которая индуцирует протеолиз IκB-α, вследствие чего NF-κB перемещается в ядро, запуская процесс транскрипции. Результатом транскрипции является в том числе ресинтез белка IκB-α и вновь образование транскрипционно-неактивного комплекса с NF-κB. Реализация антипролиферативного действия ГК происходит как через индукцию синтеза IκB-α, так и путем непосредственного ингибирующего межбелкового взаимодействия с фактором транскрипции NF-κB.



**Рис. 1.** Бессобытийная выживаемость больных острым лимфобластным лейкозом в зависимости от ответа на преднизолон на 8-й день терапии по протоколу ALL-IC BFM 2002

Примечание. 1 — группа больных с количеством бластов менее 1000/мкл, 2 — группа больных с количеством бластов более 1000/мкл. БСВ — бессобытийная выживаемость.

**Fig. 1.** Event-free survival of patients with acute lymphoblastic leukemia depending on the response to prednisone on the 8th day of therapy according to the ALL-IC BFM 2002 protocol

Note. 1 — group of patients with the number of blasts less than 1000/mcl, 2 — group of patients with the number of blasts more than 1000/mcl. EFS (БСВ) — event-free survival.

Другой мишенью ГК является транскрипционный фактор AP-1, с которым происходит непосредственное взаимодействие молекулы ГК и взаимное ингибирование транскрипции друг друга. Это взаимодействие блокирует дальнейшую транскрипцию AP-1 и пропролиферативных генов ГР [7].

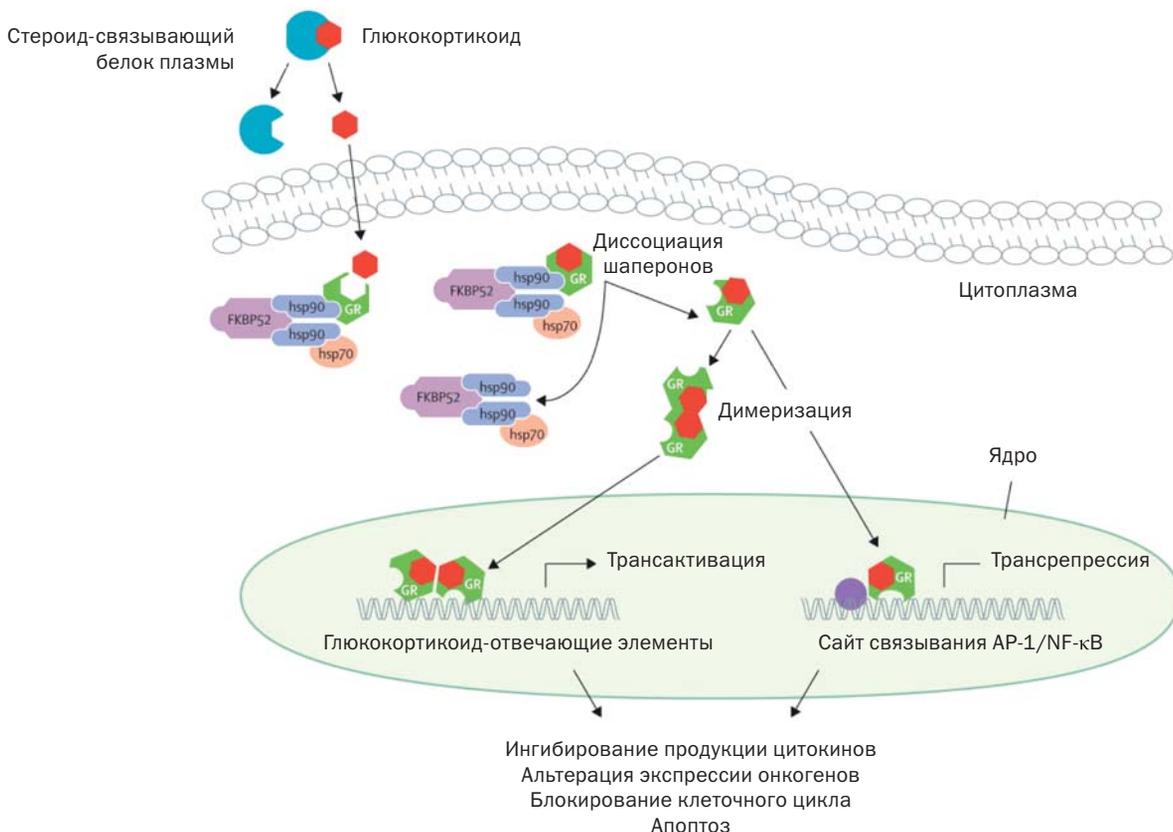
Внеклеточный ГК попадает в клетку путем пассивного транспорта из-за своего небольшого размера и липофильности. Свободный ГР образует гетерокомплексы с шаперонными белками теплового шока 90 (hsp90) и 70 (hsp70) и кошапероном иммунофилином FK506 binding protein (FKBP) 52, которые необходимы для оптимального связывания с молекулой ГК. После связывания ГР диссоциирует от своих белков-шаперонов, раскрывая домен ГР, что приводит к ядерной транслокации. ГР могут образовывать гомодимеры и взаимодействовать с элементами глюкокортикоидного ответа, вызывая транскрипцию генов (трансактивацию), или они могут оставаться в виде мономеров и взаимодействовать с факторами транскрипции, такими как AP-1 или NF-κB [8]. Оба механизма вызывают клинические эффекты ГК (антипролиферативный, циторедуктивный) (рис. 2).

Хотя ГК достаточно давно используются в качестве противовоспалительных и противоопухолевых средств благодаря своей способности вызывать остановку клеточного цикла и гибель клеток, точный механизм их действия продолжает изучаться. Были выдвинуты две гипотезы, объясняющие ГК-индуцированную гибель клетки. Первая заключается в том, что ГК инициируют апоптотический каскад через активацию транскрипции генов, специфичных для «рецепторов смерти» (рецепторы Fas (индуктор апоптоза) и TNF — фактора некроза опухоли), в результате чего активированные лигандами ГР напря-

мую связываются с *цис*-активируемыми последовательностями ДНК (участками ДНК, регулирующими экспрессию генов, находящихся на той же хромосоме), которые функционируют как промоторные и энхансерные элементы. Индукция транскрипции приводит к усилению экспрессии гена (генов), вызывающего апоптоз, который генерирует апоптотический сигнал и запускает каскад [4]. Однако до настоящего времени не было выявлено ни одного проапоптотического гена в качестве мишени ГК-опосредованной транскрипции. В настоящее время считается, что гены, индуцируемые ГК, ответственны за огромное количество побочных эффектов, связанных с лечением ГК, а не за цитотоксическое и иммуносупрессивное действия [9].

Вторая теория предполагает, что апоптоз инициируется через негативную модуляцию провоспалительных цитокинов или так называемых генов выживания, что происходит через ингибирование транскрипции, а не трансактивацию [10].

Кроме того, есть некоторые доказательства того, что апоптоз, индуцированный ГК, является лишь следствием остановки клеточного цикла. Многие гены, на которые влияет лечение ГК, являются критическими для реализации клеточного цикла, особенно для перехода от G1 к S-фазе. Но для поддержания клеточного и тканевого гомеостаза необходимы как апоптоз, так и пролиферация. Роль регуляторов клеточного цикла циклина D3 и протоонкогена *c-MYC* была изучена в исследовании действия ГК на модифицированной клеточной линии CCRF-CEM T-линейного острого лимфобластного лейкоза человека M.J. Ausserlechner и соавт. При инкубации клеток CCRF-CEM с ГК отмечалось накопление клеток в G1-фазе в течение 36 ч. При этом происходило снижение активности циклина D3 до неопределяемых уровней.



**Рис. 2.** Молекулярно-биологические основы клинических эффектов глюкокортикоидов [7]

**Fig. 2.** Molecular biological basis of clinical effects of glucocorticoids [7]

Одновременно почти полностью подавлялась экспрессия протоонкогена *c-MYC*, другого важного регулятора G1-фазы и роста клеток [11]. Остановка клеточного цикла сама по себе может служить апоптотическим сигналом, особенно в высокопролиферирующих опухолевых клетках. Еще одним механизмом остановки клеточного цикла под действием ГК является индукция экспрессии *p21Waf1*, что было показано при раке легкого и раке прямой кишки. Другие регуляторы клеточной фазы G1, такие как *E2F*, *p53* и *Rb*, также были вовлечены в апоптоз, обусловленный ГК, что еще больше связывает клеточный цикл с запрограммированной клеточной смертью. В совокупности эти данные позволяют предположить, что индуцированное ГК прекращение клеточного цикла опосредовано репрессией факторов выживания и пролиферации [12].

Критически важная роль белков *BIM* и *BCL2*, принадлежащих к семейству *BCL2*, в ГК-индуцированном апоптозе лейкоэмических клеток была изучена *D. Jing* и соавт. [2]. Проапоптотический белок *BIM* является важным медиатором индуцируемого ГК апоптоза в нормальных лимфоцитах и лейкоэмических клетках, тогда как антиапоптотический *BCL2* обуславливает их устойчивость. Дисбаланс в системе про- и антиапоптотических представителей белков семейства *BCL2* приводит к активации *BAX*, вследствие чего нарушается трансмембранный потенциал митохондрий и происходит активация каспаз.

Большинство исследователей обнаружили, что, хотя остановка клеточного цикла, вызванная применением цитостатических агентов, повышает чувствительность клеток к ГК и потенцирует апоптоз, сама по себе она не является сигналом смерти. Поэтому маловероятно, что ГК-опосредованный апоптоз является лишь следствием ГК-индуцированного прекращения клеточного цикла [5].

Еще одним регулятором пролиферативной активности клеток является концентрация внутриклеточных ионов

$Ca^{2+}$ . Многочисленные исследования показали, что мобилизация  $Ca^{2+}$  является критическим этапом на пути апоптоза в тимоцитах, клетках лимфомы и В-лимфоцитах. Исследование *J.P. Gardner* и *L. Zhang* показало, что ГК модулируют гомеостаз  $Ca^{2+}$  в В-лимфоцитах человека [13]. В нормальных В-клетках повышение внутриклеточного  $Ca^{2+}$  служит сигналом дифференцировки для антителосекретирующих клеток, секреции интерлейкина 2 и клеточной пролиферации. Ингибирование притока  $Ca^{2+}$  с помощью ГК повышает восприимчивость этих клеток к апоптозу. Таким образом, потеря  $Ca^{2+}$  может служить сигналом для клетки к запуску апоптотического пути [14].

Исследования *C.W. Distelhorst* показали, что два гена, кодирующих каналы  $Ca^{2+}$ , активируются ГК. Один ген кодирует пуринергический рецептор (*P2Xi*), действующий как канал  $Ca^{2+}$ . Второй ген кодирует инозитолтрифосфатный рецептор (*IP3R*), который функционирует как *IP3*-связанный  $Ca^{2+}$ -канал, что приводит к снижению внутриклеточного уровня  $Ca^{2+}$  и затем к снижению пролиферативной активности клетки [15].

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ДЕТЕРМИНИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Развитие биологических эффектов ГК в организме (как терапевтических, так и нежелательных) индивидуальны и детерминированы множеством факторов. Интересно, что обнаружена связь многочисленных полиморфных участков в гене *GP (NR3C1)* с прогнозом при ОЛЛ (см. таблицу). Полиморфизмы *-627A/G*, интрон 2 *+646C/G* и *9bT/C NR3C1* были связаны с бессобытийной выживаемостью при ОЛЛ у пациентов детского возраста. Обнаружение генотипа *NR3C1 AG (1088A>G)* достоверно ассоциировано с костномозговым рецидивом — в отличие от генотипа *NR3C1 AA* при ОЛЛ у детей. Делеционный полиморфизм в глутатион-S-трансферазе тета-1 (*GSTT1*) ассоциирован с ранним ответом на ГК при ОЛЛ: у пациентов с *GSTT1\*0/0* ран-

**Таблица.** Прогностические ассоциации полиморфизмов генов глюкокортикоидных рецепторов и результатов лечения острого лейкобластного лейкоза [17]

**Table.** Prognostic associations of gene polymorphisms of glucocorticoid receptors and results of acute leukoblastic leukemia treatment [17]

Генетические полиморфизмы	Прогностическое и клиническое значение
<i>NR3C1</i> ( 627 AA по сравнению с AG или GG, интрон 2 +646 CG или GG по сравнению с CC и 9b TT по сравнению с CC или TC)	БСВ при ОЛЛ хуже
<i>NR3C1</i> (1088 AG против AA)	Повышен риск костномозгового рецидива ОЛЛ у пациентов с генотипом <i>GSTM null</i>
<i>GSTT1</i> (*0/0 по сравнению с *A/A)	Ранний ответ на преднизолон при ОЛЛ лучше
<i>GSTP1</i> (кодон 105 Val/Val или Val/Ile по сравнению с Ile/Ile, кодон 114 Ala/Ala по сравнению с Ala/Val или Val/Val)	Повышен риск ЦНС-рецидива ОЛЛ
<i>GSTM1</i> (нулевой или нормальный)	Тяжелые инфекции у пациентов с ОЛЛ
SNP в <i>CNTNAP2</i> , <i>LEPR</i> , <i>CRHR1</i> , <i>NTAN1</i> , <i>SLC12A3</i> , <i>ALPL</i> , <i>BGLAP</i> и <i>APOB</i>	Ассоциированы с развитием артериальной гипертензии на этапе индукции ремиссии ОЛЛ
<i>ACP1</i> (rs12714403 AA или AG против GG)	Чаще развитие клинически выраженного остеонекроза при ОЛЛ
<i>TYMS</i> (2/2 по сравнению с 3/3 или 2/3), <i>VDR</i> (rs2228570, CC по сравнению с TT или CT) и <i>PAI-1</i> (rs6092, AA или GA по сравнению с GG)	Чаще развитие остеонекроза при ОЛЛ

*Примечание.* БСВ — бессобытийная выживаемость; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ЦНС — центральная нервная система.

*Note.* EFS (БСВ) — event-free survival; ALL (ОЛЛ) — acute lymphoblastic leukemia; CNS (ЦНС) — central nervous system.

ний ответ на преднизолон был чаще, чем у пациентов с GSTT1\*А/А.132. Полиморфизмы в кодоне 105 (Ile/Val) и кодоне 114 (Ala/Val) глутатион-S-трансферазы рi-1 (GSTP1) были связаны преимущественно с ЦНС-рецидивом ОЛЛ [14, 16].

Проводимые исследования, анализирующие полиморфизмы генов ГР, позволяют не только прогнозировать эффективность противоопухолевой терапии, но и вероятность развития осложнений инфекционного, сердечно-сосудистого, обменного генеза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГК занимают ключевую позицию в комплексной терапии ОЛЛ за счет их мультифакторного антилейкемического действия. Согласно BFM-ориентированным программам терапии ОЛЛ, неудовлетворительный ответ на монотерапию преднизолоном в течение первой недели индукции является важнейшим фактором, позволяющим стратифицировать пациента в группу высокого риска. Подобный подход позволяет провести максимально раннюю интенсификацию терапии и повысить выживаемость больных.

Благодаря молекулярно-биологическим и фармакогенетическим исследованиям были определены ключевые пути антилейкемических эффектов ГК, реализуемые через AP-1, NF-κB, белки семейства BCL2 и внутриклеточный кальциевый гомеостаз.

Дальнейшее изучение механизмов противоопухолевого действия ГК и расширение наших представлений о фармакогенетических основах токсичности станет базисом для оптимизации и индивидуализации терапии ОЛЛ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hunger SP. Glucocorticoid selection for pediatric ALL. *Blood*. 2016;127(17):2049–2051. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-02-701664>
2. Jing D, Bhadri VA, Beck D, et al. Opposing regulation of BIM and BCL2 controls glucocorticoid-induced apoptosis of pediatric acute lymphoblastic leukemia cells. *Blood*. 2015;125(2):273–283. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-576470>
3. Inaba H, Pui CH. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1096–1106. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70114-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70114-5)
4. Gruber G, Carlet M, Türtscher E, et al. Levels of glucocorticoid receptor and its ligand determine sensitivity and kinetics of glucocorticoid-induced leukemia apoptosis. *Leukemia*. 2009;23(4):820–823. doi: <https://doi.org/10.1038/leu.2008.360>
5. Gross KL, Lu NZ, Cidlowski JA. Molecular mechanisms regulating glucocorticoid sensitivity and resistance. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;300(1-2):7–16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.10.001>
6. Carlet M, Manjetovic K, Rainer J, et al. Expression, regulation and function of phosphofructo-kinase/fructose-biphosphatases (PFKFBs) in glucocorticoid-induced apoptosis of acute lymphoblastic leukemia cells. *BMC Cancer*. 2010;10:638. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-638>
7. Vandewalle J, Luybaert A, De Bosscher K, Libert C. Therapeutic Mechanisms of Glucocorticoids. *Trends Endocrinol Metab*. 2018;29(1):42–54. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.10.010>
8. Catts VS, Farnsworth ML, Haber M, et al. High level resistance to glucocorticoids, associated with a dysfunctional glucocorticoid receptor, in childhood acute lymphoblastic leukemia cells selected for methotrexate resistance. *Leukemia*. 2001;15(6):929–935. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2402128>
9. Sun F, Zhou JL, Wei SX, et al. Glucocorticoids induce osteonecrosis of the femoral head in rats via PI3K/AKT/FOXO1 signaling

## ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы внесли равный вклад в поиск, анализ и интерпретацию литературных данных по теме статьи, в написание текста статьи, коррекцию и редактирование, а также в финальное одобрение рукописи.

## AUTHORS' CONTRIBUTION

All the authors have made an equal contribution to the search, the data analysis, the text writing, correction, editing and final approval of the manuscript.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

## DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

## ORCID

**М.А. Шервашидзе**

<https://orcid.org/0000-0002-8350-4153>

**Д.С. Смирнова**

<https://orcid.org/0009-0007-2171-1951>

**Т.Т. Валиев**

<https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

**К.И. Киргизов**

<https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

**С.Р. Варфоломеева**

<https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

pathway. *PeerJ*. 2022;10:e13319. doi: <https://doi.org/10.7717/peerj.13319>

10. Schmidt S, Rainer J, Ploner C, et al. Glucocorticoid-induced apoptosis and glucocorticoid resistance: molecular mechanisms and clinical relevance. *Cell Death Differ*. 2004;11(Suppl 1):S45–S55. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401456>

11. Ausserlechner MJ, Obexer P, Böck G, et al. Cyclin D3 and c-MYC control glucocorticoid-induced cell cycle arrest but not apoptosis in lymphoblastic leukemia cells. *Cell Death Differ*. 2004;11(2):165–174. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.44013281>

12. Mansha M, Carlet M, Ploner C, et al. Functional analyses of Src-like adaptor (SLA), a glucocorticoid-regulated gene in acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res*. 2010;34(4):529–534. doi: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2009.06.029>

13. Gardner JP, Zhang L. Glucocorticoid modulation of Ca<sup>2+</sup> homeostasis in human B lymphoblasts. *J Physiol*. 1999;514(Pt 2):385–396. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1999.385ae.x>

14. Durmaz B, Bagca BG, Cogulu O, et al. Antileukemic Effects of Anti-miR-146a, Anti-miR-155, Anti-miR-181a, and Prednisolone on Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biomed Res Int*. 2021;2021:3207328. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/3207328>

15. Distelhorst CW. Recent insights into the mechanism of glucocorticosteroid-induced apoptosis. *Cell Death Differ*. 2002;9(1):6–19. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4400969>

16. Schmidt S, Rainer J, Rimi S, et al. Identification of glucocorticoid-response genes in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2006;107(5):2061–2069. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2005-07-2853>

17. Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, et al. Nathan and Oskis Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 8th edition. Elsevier Saunders, 2015, 2752p

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

---

**Валиев Тимур Теймуразович**, д.м.н. [**Timur T. Valiev**, MD, PhD]; **адрес:** 115478, г. Москва, Каширское ш., д. 24 [**address:** 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation]; **телефон:** +7 (905) 797-70-06; **e-mail:** timurvaliev@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 9802-8610

**Шервашидзе Мери Алексеевна** [**Meri A. Shervashidze**, MD]; **e-mail:** shervashidze85@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 2343-7985

**Смирнова Дарья Сергеевна** [**Daria S. Smirnova**, MD]; **e-mail:** stratostat55@gmail.com

**Киргизов Кирилл Игоревич**, к.м.н. [**Kirill I. Kirgizov**, MD, PhD]; **e-mail:** k.kirgizov@ronc.ru; **eLibrary SPIN:** 3803-6370

**Варфоломеева Светлана Рафаэлевна**, д.м.н., профессор [**Svetlana R. Varfolomeeva**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** s.varfolomeeva@ronc.ru; **eLibrary SPIN:** 5177-1073

А.А. Камалова<sup>1, 2</sup>, М.А. Ханафина<sup>1</sup>, Г.А. Гарина<sup>1</sup><sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация<sup>2</sup> Детская республиканская клиническая больница, Казань, Российская Федерация

# Клинико-диагностическая ценность серологических маркеров воспалительных заболеваний кишечника у детей (обзор литературы)

**Автор, ответственный за переписку:**

Ханафина Марина Алексеевна, ординатор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Адрес:** 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, **тел.:** +7 (986) 931-79-46, **e-mail:** marinaakhan@mail.ru

Распространенность воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) растет во всем мире. Болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) характеризуются хроническим прогрессирующим течением, высокой частотой осложнений и повышенным риском оперативного вмешательства. До 50% пациентов с БК умирают от ее осложнений, а четверть пациентов нуждается как минимум в одной операции в течение жизни. У людей, страдающих ВЗК, в 8 раз выше риск колоректального рака и рака тонкой кишки. В 25% случаев диагноз ВЗК выставляется в детском возрасте. Ранняя интенсифицированная терапия отдельных групп пациентов могла бы значительно снизить частоту осложнений и хирургических вмешательств. Однако в настоящее время не существует достоверных прогностических критериев неблагоприятного течения ВЗК. Цель данного обзора — охарактеризовать наиболее изученные на данный момент серологические маркеры ВЗК и оценить вклад иммунореактивности в течение БК и ЯК у детей.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), серологические маркеры, биомаркеры, дети**Для цитирования:** Камалова А.А., Ханафина М.А., Гарина Г.А. Клинико-диагностическая ценность серологических маркеров воспалительных заболеваний кишечника у детей (обзор литературы). *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(4):309–317. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2605>

## ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — это группа заболеваний, характеризующихся хроническим прогрессирующим течением, необходимостью длительной ступенчатой терапии и высоким риском осложнений и хирургического вмешательства. Заболеваемость ВЗК неуклонно растет во всем мире, в том числе и в детском возрасте [1–3]. Примерно в 25% случаев ВЗК дебютирует в возрасте до 17 лет [3–5]. Около 10% детей с язвенным колитом (ЯК) нуж-

даются в колэктомии, а 25% пациентов с болезнью Крона (БК) — как минимум в одной операции в течение жизни, что существенно влияет на качество жизни [6, 7]. ВЗК, дебютирующее в детском возрасте, ассоциировано с повышенным риском возникновения рака желудочно-кишечного тракта [5].

В настоящее время в педиатрии для достижения ремиссии ВЗК широко применяются глюкокортикоиды, имеющие множество серьезных побочных эффектов [3]. Применение биологической терапии в качестве первой

Aelita A. Kamalova<sup>1, 2</sup>, Marina A. Khanafina<sup>1</sup>, Galina A. Garina<sup>1</sup><sup>1</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation<sup>2</sup> Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russian Federation

## Clinical and Diagnostic Value of Inflammatory Bowel Diseases' Serological Markers in Children (Literature Review)

The prevalence of inflammatory bowel diseases (IBD) is increasing worldwide. Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are characterized by chronic progressive course, high frequency of complications, and high risk of surgical treatment. Up to 50% of CD patients die due to its complications, and quarter of these patients require at least one surgery during their lifetime. IBD patients have 8 times higher risk of colorectal and small intestine cancer. IBD diagnosis can be established during childhood in 25% of cases. Early intensified therapy of individual patient groups could significantly reduce complications and surgical treatment rates. However, nowadays there are no reliable prognostic criteria for the unfavorable course of IBD. The aim of this review is to define the most studied IBD serological markers and to evaluate immune reactivation role in CD and UC course in children.

**Keywords:** inflammatory bowel diseases (IBD), serological markers, biomarkers, children**For citation:** Kamalova Aelita A., Khanafina Marina A., Garina Galina A. Clinical and Diagnostic Value of Inflammatory Bowel Diseases' Serological Markers in Children (Literature Review). *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(4):309–317. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2605>

линии для индукции ремиссии может быть эффективным, но отсутствие достоверных неблагоприятных прогностических критериев, в частности при ЯК, затрудняет отбор пациентов для ранней биологической терапии [8, 9]. Создание подгрупп пациентов на основе надежных предикторов неблагоприятного течения заболевания может помочь в разработке более стандартизированных терапевтических подходов. Возможность стратифицировать эти подгруппы относительно риска прогрессирования заболевания с момента постановки диагноза имеет огромное значение для разработки плана лечения и для понимания соотношения риска и пользы этих методов лечения.

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики ВЗК являются инструментальные методы. Однако их применение в педиатрии ограничено из-за ряда недостатков: инвазивность, необходимость общего обезболивания, лучевая нагрузка. В последнее время для диагностики заболеваний кишечника успешно применяется видеокапсульная эндоскопия, но и ее применение ограничено такими факторами, как высокая стоимость, невозможность забора материала для биопсии и возможная задержка капсулы [4, 10, 11]. Лабораторные исследования помогают выявить пациентов, подлежащих углубленному инструментальному обследованию; с помощью лабораторных биомаркеров мы можем оценить состояние пациента до и во время лечения, предварительно провести дифференциальную диагностику, оценить активность заболевания и риск осложнений [12–14]. Таким образом, лабораторное обследование важно и должно являться частью комплексного ведения пациентов с ВЗК [4, 14, 15].

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель данного исследования — анализ литературных данных о диагностической, клинической и прогностической ценности серологических маркеров ВЗК у детей.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Авторы провели комплексный обзор статей в электронных базах PubMed, «Электронная библиотека», РИНЦ, Scopus, National Library of Medicine и Google Scholar по интересующей тематике. Было отобрано 50 работ, включающих первичные и вторичные исследования, обзоры публикаций на изучаемую тему среди взрослых пациентов и фундаментальные руководства по детской гастроэнтерологии.

### Серологические маркеры ВЗК: классификация и краткая характеристика

Различные биомаркеры ВЗК активно изучаются в течение последних десятилетий. Идеальный биомаркер должен быть неинвазивным, чувствительным, специфичным и экономически эффективным [14]. На сегодняшний день маркера, обладающего всеми вышеперечисленными качествами, не существует, и поэтому при ведении пациентов с ВЗК специалисты руководствуются совокупностью клинико-anamnestических данных и результатов доступных методов инструментальной и лабораторной диагностики.

Серологические маркеры, как и другие лабораторные показатели, являются дополнительным инструментом в постановке диагноза ВЗК и определении прогноза заболевания [13]. Включение в диагностический алгоритм дополнительных серологических маркеров могло бы способствовать улучшению ранней диагностики ВЗК, определению фенотипа заболевания и, соответственно, повышению эффективности лечения.

В последние десятилетия активно изучается роль иммунореактивности в формировании и прогрессировании ВЗК. Все большее число наблюдений показывает, что пациенты с ВЗК, экспрессирующие различные серологические маркеры в высоких титрах, с большей вероятностью будут иметь осложненное течение заболевания и повышенный риск хирургического вмешательства, чем пациенты без антител или с низким титром [16–20].

В клинической практике оцениваются титры антител к перинуклеарным нейтрофильным антигенам (pANCA) и маннановому полисахариду клеточной стенки *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). Все известные на сегодня серологические маркеры ВЗК можно разделить на три группы: аутоантитела, антитела к микробным антигенам и антитела к пептидам (табл. 1).

Важно отметить, что серологические маркеры у пациентов с ЯК изучены гораздо меньше, чем у пациентов с БК. Несмотря на повышенный в последние десятилетия интерес к иммунореактивности при ВЗК, при ЯК наиболее часто изучаемым серологическим маркером остается pANCA.

### Перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies; pANCA)

pANCA представляют собой группу аутоантител, реагирующих с лизосомными ферментами в цитоплазме нейтрофилов. pANCA являются хорошо изученными и признаны характерными для ЯК — он выявляется у 60–70% больных [17, 19, 20, 31]. Данные антитела имеют высокую специфичность, но низкую чувствительность — почти у 25% пациентов с БК с левосторонним колитом и с симптомами, сходными с ЯК, обнаруживаются повышенные уровни pANCA [32], что ограничивает возможности pANCA в дифференциальной диагностике ВЗК. Титры pANCA изменяются в зависимости от активности заболевания у пациентов с ЯК [15, 28]; это может использоваться для мониторинга течения заболевания и ответа на терапию, но в то же время говорит о низком прогностическом потенциале данной группы аутоантител. Среди pANCA выделяют подгруппы аутоантител, которые могут быть более информативными при дифференциальной диагностике ВЗК. Так, аутоантитела к нейтрофильной протеиназе 3 (PR3) выявляются у пациентов с ЯК в 15–40% случаев, тогда как у пациентов с БК — в 0–10% [32]. Существуют исследования, указывающие на то, что диагностический титр pANCA чаще определяется в случаях тяжелого течения ЯК [13, 19]. Но несмотря на это, вопрос о том, связаны ли уровни pANCA у пациентов с ЯК с тяжестью заболевания, остается спорным [19].

### Антитела к гликопротеину 2 ацинарных клеток поджелудочной железы (anti-pancreatic antibodies; PAB)

Главным антигеном данных антител является гликопротеин 2 (GP2). GP2 представлен на мембране микроскладчатых клеток (М-клеток) пейеровых бляшек. GP2 распознает и взаимодействует с фимбриями (fimH) бактерий и обеспечивает их фагоцитоз, таким образом, М-клетки играют важную роль в мукозальном иммунном ответе [33]. Богатые GP2 М-клетки в большом количестве расположены в тонкой кишке, в толстой же кишке их значительно меньше, что может объяснять более высокую экспрессию GP2 в сыворотке у детей

**Таблица 1.** Классификация биомаркеров воспалительных заболеваний кишечника (адаптировано из [21–30])  
**Table 1.** Classification of inflammatory bowel diseases' biomarkers (adapted from [21–30])

		БК, %	ЯК, %	Здоровые, %	
Аутоантитела	pANCA	< 25	75	3	
	GAB	1,9	12,2	1,9	
	Anti-GM-CSF	Н/д	Н/д	Н/д	
	PAB	GP2	34	20,4	0
		Anti-MZGP2	Н/д	Н/д	Н/д
	Anti-SNRPB	Н/д	Н/д	Н/д	
	Anti-MAA	Н/д	Н/д	Н/д	
	Anti- $\alpha\beta 6$ -IgG	21,1*	76,3*	Н/д	
Антитела к микробным антигенам	Антигликановые антитела	ASCA	40–80	0	< 1
		ACCA	29,1	29,9	16
		ALCA	18	9,5	11
		AMCA	37,4	32	30
		Anti-L	9,4	7,5	7
		Anti-C	11,7	10,7	8
	Anti-OmpC	18–24	11	5	
	Anti-I2	56	< 42	< 15	
	Anti-cBir1	52	6–36*	8*	
	Антитела к <i>C. elegans</i>	Н/д	Н/д	Н/д	
	Anti-MAP	44*	0*	0*	
Антитела к пептидам	Anti-cocktail MAP	57*	0*	6*	
	Anti-TCP	61,7*	7,3*	2,8*	

*Примечание.* БК — болезнь Крона; ЯК — язвенный колит. Н/д — нет данных. <\*> — у взрослых; у детей не изучалось. pANCA (perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies) — перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела; GAB (goblet-cells antibodies) — антитела к бокаловидным клеткам; Anti-GM-CSF (antibodies against granulocyte-macrophage-colony stimulating factor) — антитела к гранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору; PAB (anti-pancreatic antibodies) — антитела к гликопротеину 2 ацинарных клеток поджелудочной железы; GP2 (glycoprotein 2) — гликопротеин 2; Anti-MZGP2 (GP2 main zymogen's antibodies) — антитела к основному гликопротеину зимогена GP2; Anti-SNRPB (antibodies against human small nuclear ribonucleoprotein polypeptides B and B1) — антитела к белкам В и В1, ассоциированным с малыми ядерными рибонуклеопротеинами; Anti-MAA (antibodies against malondialdehyde-acetaldehyde adducts) — антитела к малоновому диальдегиду-ацетальдегиду; Anti- $\alpha\beta 6$ -IgG ( $\alpha\beta 6$ -IgG antibodies) — антитела к интегрину  $\alpha\beta 6$ ; ASCA (anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies, ASCA) — антитела к *Saccharomyces cerevisiae*; ACCA (anti-chitobioside carbohydrate antibodies) — антихитобиозидные антитела; ALCA (anti-laminaribioside carbohydrate antibodies) — антиламинарибиозидные антитела; AMCA (anti-mannobioside carbohydrate antibodies) — антиманнобиозидные антитела; Anti-L (anti-laminarin carbohydrate antibodies) — антиламинариновые антитела; Anti-C (anti-chitin carbohydrate antibodies) — антихитиновые антитела; Anti-OmpC (antibodies against outer membrane porin C of *E. coli*) — антитела к порину С мембраны *Escherichia coli*; Anti-I2 — антитела к компонентам *Pseudomonas fluorescens*; Anti-cBir1 — антитела к бактериальному флагеллину *Clostridium cBir1*; антитела к *C. elegans* — антитела к *Caenorhabditis elegans*; Anti-MAP (*Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* antibodies) — антитела к *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis*; Anti-cocktail MAP (multiple antigenic peptides cocktail antibodies) — антитела к совокупности множественных антигенных пептидов; Anti-TCP (anti-TCP antibodies) — антитела к пептиду TCP.

*Note.* CD (БК) — Crohn's disease; UC (ЯК) — ulcerative colitis. NA (Н/д) — not available. <\*> — in adults; has not been studied in children. pANCA — perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies; GAB — goblet-cells antibodies; Anti-GM-CSF — antibodies against granulocyte-macrophage-colony stimulating factor; PAB (anti-pancreatic antibodies) — antibodies against glycoprotein 2 from pancreas acinar cells; GP2 — glycoprotein 2; Anti-MZGP2 — GP2 main zymogen's antibodies; Anti-SNRPB — antibodies against human small nuclear ribonucleoprotein polypeptide B and B1; Anti-MAA — antibodies against malondialdehyde-acetaldehyde adducts; Anti- $\alpha\beta 6$ -IgG —  $\alpha\beta 6$ -IgG antibodies; ASCA — anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies; ACCA — anti-chitobioside carbohydrate antibodies; ALCA — anti-laminaribioside carbohydrate antibodies; AMCA — anti-mannobioside carbohydrate antibodies; Anti-L — anti-laminarin carbohydrate antibodies; Anti-C — anti-chitin carbohydrate antibodies; Anti-OmpC — antibodies against outer membrane porin C of *E. coli*; Anti-I2 — antibodies against *Pseudomonas fluorescens* components; Anti-cBir1 — antibodies against bacterial flagellin of *Clostridium cBir1*; антитела к *C. elegans* — antibodies against *Caenorhabditis elegans*; Anti-MAP — *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* antibodies; Anti-cocktailMAP — multiple antigenic peptides cocktail antibodies; Anti-TCP — anti-TCP antibodies.

с БК (анти-GP2-IgG — 97,9%) по сравнению с пациентами с ЯК [31, 34]. Ряд авторов выделяют дополнительно антитела к основному гликопротеину зимогена GP2 (MZGP2) [31]. Anti-MZGP2 были положительными у 31% пациентов с БК и только у 4% пациентов с ЯК [21]. Также было обнаружено, что высокие уровни anti-GP2 ассоциированы с ранним началом заболевания, тотальным поражением кишечника, подвздошно-толстокишечной локализацией, большей продолжительностью заболевания, перианальным поражением, умеренной или тяжелой эндоскопической активностью и наличием внекишечных проявлений БК (первичный склерозирующий холангит и идиопатический хронический панкреатит) [22, 31, 35].

#### **Антитела к гранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору (antibodies against granulocyte-macrophage-colony stimulating factor; anti-GM-CSF)**

GM-CSF играет важную роль в поддержании функциональной активности мукозального иммунитета кишечника, отсутствие или снижение данного цитокина может иметь отношение к развитию БК [36]. Следовательно, продукция антител к GM-CSF является характерным серологическим признаком БК [36, 37].

#### **Антитела к бокаловидным клеткам (goblet-cells antibodies; GAB)**

Количество бокаловидных клеток увеличивается от тонкой к толстой кишке, соответственно, GAB являются специфическим маркером ЯК. GAB продуцирует муцин, который выполняет несколько функций: увлажняет слизистую оболочку кишечника, облегчая продвижение химуса, обеспечивает неспецифическую защиту от патогенов и способствует поддержанию нормальной бактериальной флоры кишечника. К сожалению, эти антитела являются малоизученными и достоверно их связь с клиническим течением ЯК не установлена.

M. Kovacs и соавт. установили, что PAB и GAB являются специфичными для ВЗК, но имеют ограниченную чувствительность; также не была доказана их связь с клиническим фенотипом заболевания [23]. Комбинация этих антител с обычными серологическими маркерами повышает их чувствительность; так, pANCA и GAB вместе имели чувствительность примерно 80% для ЯК у детей [23].

Комбинация GAB с ASCA/pANCA повышала чувствительность этих серологических маркеров при БК (87,4%) и ЯК (79,6%); специфичность составила 89,3 и 93,2% соответственно [23]. Следовательно, диагностическая ценность GAB при ВЗК у детей ограничена.

#### **Антитела к белкам В и В1, ассоциированным с малыми ядерными рибонуклеопротеинами (antibodies against human small nuclear ribonucleoprotein polypeptides B and B1; anti-SNRPB)**

SNRPB является главным компонентом малых ядерных рибонуклеопротеинов и играет важную роль в сплайсинге пре-мРНК. Anti-SNRPB-IgG изначально были описаны у пациентов с системной красной волчанкой (так называемый антиген Смита — Sm). У пациентов с БК наблюдается повышение титров Anti-SNRPB-IgA. Чувствительность anti-SNRPB составляет 24,0%, специфичность — 95%. Однако не наблюдалось значимой связи между anti-SNRPB и клиническими фенотипами БК [22].

#### **Антитела к малоновому диальдегиду-ацетальдегиду (antibodies against malondialdehyde-acetaldehyde adducts; anti-MAA)**

Малоновый диальдегид является продуктом перекисного окисления липидов, он представляет собой природный иммунный адъювант, участвующий в развитии аутовоспаления. Малоновый диальдегид может вызывать провоспалительные и профибротические реакции; исследования на животных показали, что MAA способен генерировать продукцию антител и ответ Т-клеток на белок-носитель, обеспечивая механизм, приводящий к срыву иммунологической толерантности к собственным белкам, что может привести к аутоиммунным реакциям [38]. Ряд исследований подтверждают повышенный уровень MAA у пациентов с ВЗК — как у детей, так и у взрослых [38]. Anti-MAA-IgG являются высокоспецифичными для ЯК, что может помочь нам дифференцировать ЯК и БК (в том числе и БК толстой кишки) [38].

#### **Антитела к интегрину $\alpha\beta6$ ( $\alpha\beta6$ -IgG antibodies; anti- $\alpha\beta6$ -IgG)**

Интегрины представляют собой рецепторы клеточной поверхности, состоящие из  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц. Интегрины участвуют в клеточной передаче сигналов, пролиферации, клеточной адгезии и миграции, могут играть ключевую роль в патогенезе ЯК, и существуют данные, свидетельствующие о положительном эффекте блокирования интегрин, предотвращающего опосредованную интегрином миграцию лимфоцитов в слизистую оболочку кишечника [18, 24]. Интегрин  $\alpha\beta6$  ограничен эпителиальными клетками и играет роль в поддержании функций эпителиального барьера. Кроме того, интегрин  $\alpha\beta6$  может активировать трансформирующий фактор роста  $\beta1$ , чтобы модулировать врожденный иммунный ответ в желудочно-кишечном тракте [35]. Anti- $\alpha\beta6$  преимущественно наблюдались у пациентов с ЯК (76,3%) [35, 39].

#### **Антигликановые антитела**

Серологическими сывороточными маркерами, направленными против микробных антигенов, являются антигликановые антитела. Наиболее изученные из них, несомненно, ASCA и недавно описанные антиманнобиозидные (anti-mannobioside carbohydrate antibody; AMCA), антиламинарибиозидные (anti-laminaribioside carbohydrate antibody; ALCA), антихитобиозидные (anti-chitobioside carbohydrate antibody; ACCA), антихитиновые (anti-chitin carbohydrate antibodies; anti-C) и антиламинариновые (anti-laminarin carbohydrate antibodies; anti-L). Гликаны являются преобладающими олигосахаридами клеточной стенки бактерий, грибов и дрожжей. Присутствие антигликановых антител — результат взаимодействия между иммунной системой пациента и гликозилированными компонентами клеточной стенки патогенов [25].

Почти три четверти пациентов с БК демонстрируют серопозитивность по крайней мере на одно из шести вышеупомянутых антигликановых антител (не считая ASCA). Антигликановые антитела могут быть особенно важны для ASCA-негативных пациентов с БК — 40,9% ASCA-негативных педиатрических пациентов с БК были положительными по крайней мере по одному другому антигликановому маркеру. Таким образом, предполагается, что эти новые антитела могут дополнительно улучшить серологическую диагностику БК [26].

### **Антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies; ASCA)**

ASCA представляют собой антитела к маннановому белку *S. cerevisiae* и являются высокоспецифичным сывороточным маркером БК [20, 40]. Высокие титры ASCA ассоциированы с риском раннего начала заболевания, стенозирующей и пенетрирующей формами заболевания и повышенным риском хирургического вмешательства [17, 41]. Несмотря на то, что данный маркер является более надежным предиктором неблагоприятного течения заболевания, чем pANCA, он также имеет свои недостатки. Во-первых, экспрессия ASCA относительно низка у пациентов с изолированной БК толстой кишки [41]. Во-вторых, экспрессия ASCA различается в разных этнических популяциях [42, 43]. В-третьих, 25 и 30% пациентов меняют свой серологический статус ASCA-IgA и ASCA-IgG соответственно в ходе течения заболевания и в ходе терапии [44]. Очевидно, что pANCA и ASCA в совокупности более полезны в дифференциальной диагностике ВЗК, чем каждый из них в отдельности, но низкая чувствительность этих маркеров ограничивает их клиническую ценность. Установлено, что дети с БК, имеющие диагностические титры ASCA, нуждаются в более раннем хирургическом вмешательстве по поводу осложнений заболевания [45].

### **Антитела к бактериальному флагеллину *Clostridium* cBir1 (anti-cBir1)**

cBir1 является первым бактериальным антигеном, достоверно индуцирующим воспаление слизистой оболочки кишечника [18]. cBir1-специфичная линия CD4<sup>+</sup> Т-клеток, пересаженная мышам с тяжелым комбинированным иммунодефицитом, индуцировала колит у всех мышей-реципиентов [18]. При измерении уровня антител против cBir1 в сыворотках этих животных было обнаружено, что повышенный титр антифлагеллина IgG положительно коррелирует с ухудшением гистологической картины ВЗК. Впоследствии были протестированы сыворотки пациентов с ВЗК на реактивность против cBir1 — был обнаружен более высокий уровень анти-cBir1 у пациентов с БК (у 50% протестированных), чем у пациентов с ЯК (6%). Иммунный ответ на cBir1 наблюдался у пациентов с БК, но не с ЯК; на основании этого можно предположить, что антифлагеллиновые ответы могут помочь в дифференциальной диагностике ВЗК. До 66% детей с БК имеют антитела к cBir1 [46].

### **Антитела к порину С мембраны *Escherichia coli* (antibodies against outer membrane porin C of *E. coli*; anti-OmpC)**

Anti-OmpC представляет собой антитело к белку наружной мембраны *Escherichia coli*. В исследованиях у детей anti-OmpC в качестве отдельно взятого показателя имел низкую чувствительность как для БК (24%), так и для ЯК (11%), а уровень ложноположительных результатов составлял 5%. Тем не менее, anti-OmpC выявил некоторое количество пациентов с ВЗК, которые не были обнаружены другими серологическими тестами [21].

### **Антитела к компонентам *Pseudomonas fluorescens* (anti-I2)**

Антигеном для anti-I2 является микробная последовательность I2 *Pseudomonas fluorescens*. Микроорганизмы, экспрессирующие I2, локализованы в пораженных участках слизистой оболочки у пациентов с БК, а белок, кодируемый I2, является соответственно мишенью для anti-I2

[27]. У детей с ЯК уровни anti-I2 существенно не отличались от таковых у детей без воспаления кишечника [16, 27].

### **Антитела к *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* (*Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* antibody; anti-MAP)**

*Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* (MAP) является возбудителем болезни Йоне у коров, при которой в терминальном отделе подвздошной кишки и толстой кишке образуются неказеозные гранулемы. MAP был выделен и культивирован из тканей кишечника у пациентов с БК; также титр антител к MAP-специфическим белкам (p35 и p36) был повышен у пациентов с БК [27]. Однако MAP был выделен и у здоровых людей, поэтому на данный момент роль этого микроорганизма в этиопатогенезе БК достоверно не установлена.

### **Антитела к *Caenorhabditis elegans***

*C. elegans* — это нематода, широко распространенная в почве; антигены этого червя могут быть случайно проглочены человеком. Как *S. cerevisiae*, так и *C. elegans* могут проникать в слизистую оболочку кишечника через поврежденный кишечный барьер и подвергаться фагоцитозу. Как следствие, В-клетки, ставшие плазматическими клетками, секретируют антитела против *S. cerevisiae* и *C. elegans*. Соответственно повышенные титры антител против *C. elegans* обнаруживаются в сыворотке крови пациентов с БК или ЯК [27].

### **Антитела к пептидам**

Антитела к пептидам являются наименее изученными биомаркерами ВЗК. Описаны 4 различных пептида (так называемый коктейль множественных антигенных пептидов — multiple antigenic peptides cocktail; cocktail MAP), которые реагировали с сывороткой крови пациентов с БК в 44% случаев [27]. К. Mitsuyama и соавт. описали пептид TCP (ранее не описанную последовательность аминокислот), который специфически связывался с высоким процентом образцов сыворотки крови пациентов с БК (61,7%) [27]. Однако специфический антиген для всех этих антител на данный момент не идентифицирован.

### **Клиническая роль серологических маркеров при ВЗК у детей**

Впервые роль иммунного ответа в патогенезе ВЗК и его связь с фенотипами заболевания были описаны Е.А. Vasiliauskas и соавт. в 1996 г. Подобное исследование в педиатрической когорте было впервые проведено М.С. Dubinsky и соавт. в 2006 г.

В 2008 г. М.С. Dubinsky и соавт. было проведено исследование в большой когорте педиатрических пациентов с БК ( $n = 795$ ), в ходе которого оценивались качественные и количественные значения ASCA, anti-OmpC, anti-cBir1 и ANCA и их взаимосвязь с течением заболевания [16].

### **Связь с локализацией патологического процесса**

Исследования указывают на связь локализации процесса в тонкой кишке с диагностическими титрами ASCA (отношение шансов (ОШ) [95% доверительный интервал (ДИ)]; 2,3 [1,6–3,2];  $p < 0,0001$ ) и anti-cBir1 (ОШ 1,5 [95% ДИ 1–1,2];  $p = 0,03$ ); поражение толстой кишки ожидаемо ассоциировано с pANCA (ОШ 2,8 [95% ДИ 1,4–5,4];  $p < 0,004$ ) [12, 13, 27]. ASCA-положительные пациенты, в отличие от ASCA-отрицательных, с большей вероятно-

стью имели заболевание подвздошной кишки или подвздошной кишки и правого отдела толстой кишки (58% против 18%,  $p < 0,001$ ) [17, 31].

Подвздошная локализация заболевания чаще встречалась у педиатрических пациентов с БК с высоким уровнем антител к GM-CSF ( $> 1,6$  мкг/мл) [47].

#### Связь с осложненным течением заболевания

Наличие диагностических титров anti-OmpC ( $p = 0,0006$ ) и anti-I2 ( $p = 0,0034$ ) достоверно связано с осложненными формами БК, такими как стенозирующая и пенетрирующая формы [16, 48] (табл. 2). Связь с осложненными фенотипами имеет не только качественное обнаружение данных антител, но и количественные значения титров [16].

Высокие уровни ASCA связаны с более ранним дебютом БК и более частым возникновением как стенозирующей, так и пенетрирующей форм заболевания [16]. Среди других антигликановых антител ALCA и anti-L имели самую сильную связь с осложнениями [35].

При исследовании кумулятивного влияния антител на течение заболевания было установлено, что по мере увеличения суммы антител повышается частота осложненных форм [16, 48] (рис. 1). У пациентов, имеющих антитела более чем к одному из трех антигенов, чаще развивалась стенозирующая и/или пенетрирующая фор-

мы заболевания, чем у пациентов с антителами только к одному антигену или их отсутствием.

Наличие антител к GM-CSF у детей с БК ассоциировано с большей вероятностью развития стриктур кишечника, требующих хирургического вмешательства [49].

#### Серологические маркеры как предикторы неблагоприятного течения заболевания

Наличие диагностических титров ASCA (ASCA-IgA), anti-cBir1, anti-OmpC и anti-GM-CSF рассматривается как предиктор прогрессирования БК до пенетрирующих и стенозирующих форм [28, 50]. В целом наличие антител к  $\geq 1$  антигену рассматривается как неблагоприятный прогностический признак; чем выраженнее иммунный ответ и выше титры, тем больше риск осложнений [16].

В другом исследовании было установлено, что титры ASCA-IgA/IgG, anti-cBir1, антитела к гранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору и anti-OmpC являются предикторами перианального поражения, в то время как с титрами pANCA такой связи выявлено не было [28].

Клинически значимой связи экспрессии антигликановых антител и внекишечных проявлений, ответа на кортикостероиды, семейного анамнеза ВЗК, уровней С-реактивного белка или активности заболевания обнаружено не было [26].

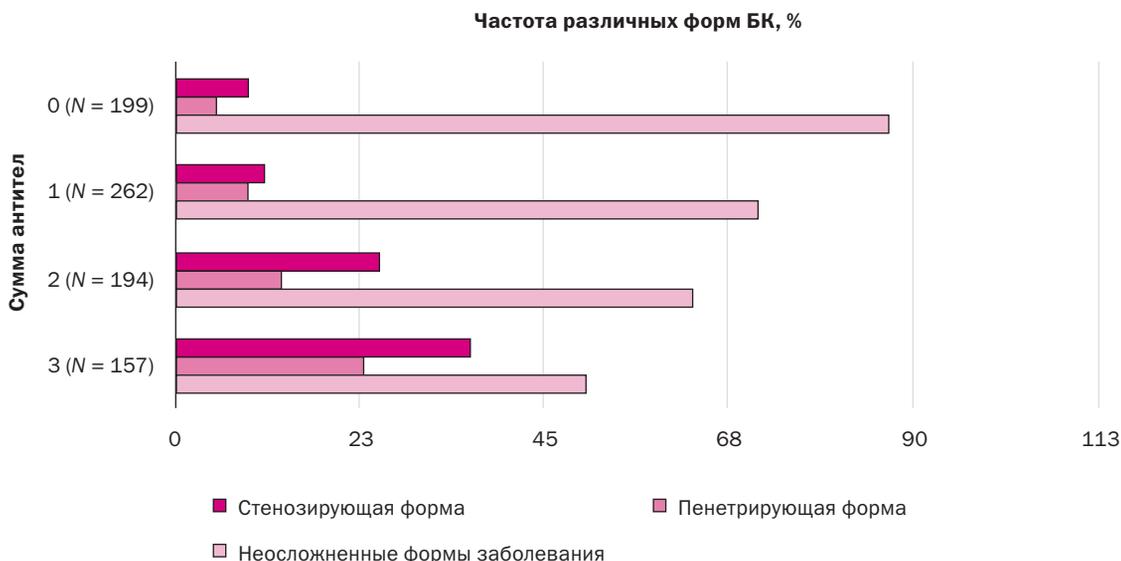
**Таблица 2.** Процентное соотношение фенотипов болезни Крона среди серопозитивных и серонегативных пациентов (адаптировано из [48])

**Table 2.** Crohn's disease phenotypes rate among seropositive and seronegative patients (adapted from [48])

	ASCA, % $P = 0,46$		Anti-cBir1, % $P = 0,36$		Anti-I2, % $P = 0,003$		Anti-OmpC, % $P = 0,0006$	
	ASCA+	ASCA-	Anti-cBir1+	Anti-cBir1-	Anti-I2+	Anti-I2-	Anti-OmpC+	anti-OmpC-
Неосложненная БК	65,9	73,9	68,1	12,8	54,4	76,6	51,1	76,5
Перианальные поражения	12,9	10,8	12,8	10,8	14	10,9	12,8	11,4
Пенетрирующая/стенозирующая БК	21,2	15,3	19,2	12,1	31,6	12,4	36,1	12,1

Примечание. БК — болезнь Крона.

Note. CD (БК) — Crohn's disease.



**Рис. 1.** Частота неосложненных и осложненных форм болезни Крона при различных суммах антител ( $P < 0,0001$ ) [16]

**Fig. 1.** Incidence of uncomplicated and complicated forms of Crohn's disease at different antibodies levels ( $P < 0,0001$ ) [16]

### Частота хирургического вмешательства

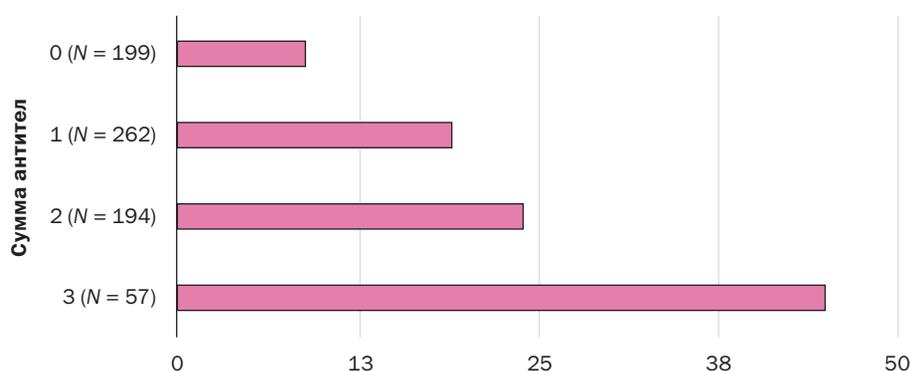


Рис. 2. Частота хирургического вмешательства у пациентов с различной суммой антител [16]

Fig. 2. Rates of surgeries in patients with different antibodies levels [16]

В единичных исследованиях у детей было установлено, что РАВ и GAB не были связаны с клинической картиной, медикаментозной терапией или необходимостью хирургического вмешательства при БК или ЯК [23]. Поэтому эти антитела имеют диагностическую ценность исключительно в совокупности с другими серологическими маркерами [26].

В исследовании прогностической ценности антител при ВЗК у взрослых было установлено, что выявление специфических серологических маркеров ВЗК значительно превышало показатели их распространенности, что говорит о том, что эти маркеры уже существуют в сыворотке крови больных до постановки диагноза и могут быть использованы в качестве обследования «подозрительных» пациентов [20, 29]. Следовательно, частота выявления ВЗК может быть повышена за счет расширения показаний для серологического обследования. Аналогичных исследований в педиатрических когортах, к сожалению, не проводилось.

Граница между серологическими маркерами как предикторами неблагоприятного течения и как маркерами осложненных форм условна, так как фенотип ВЗК — понятие непостоянное, которое может меняться в ходе заболевания. В первом случае мы говорим о пациентах, которые на момент постановки диагноза и на момент исследования имеют неосложненный фенотипический вариант; во втором же случае мы имеем в виду пациентов, которые на момент исследования уже имеют осложнения или изначально имеют неблагоприятный фенотип ВЗК.

#### Связь с частотой хирургического вмешательства

Частота хирургических вмешательств значительно увеличивалась ( $p < 0,0001$ ) по мере возрастания суммарного количества антител [16, 48] (рис. 2). Если говорить об отдельных антителах, то существуют данные, указывающие на то, что диагностический титр ASCA ассоциирован с необходимостью хирургического вмешательства (ОШ [95% ДИ]: 2,31 [1,74–3,06],  $p < 0,0001$ ;  $n = 1128$ ) [21, 50].

Пациентам с ASCA-положительным статусом также чаще требовалась илеоцекальная резекция (36% против 13%,  $p < 0,05$ ) [9].

Среди антигликановых антител ALCA были ассоциированы с хирургическим вмешательством, связанным с БК [26].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На данный момент имеется мало научных работ, изучающих связь серологического статуса и течения ВЗК

у детей. Резюмируя данные проанализированных исследований, можно констатировать, что, как и во взрослых когортах, высокая степень иммунологической реактивности у педиатрических пациентов сопряжена с агрессивным и осложненным течением ВЗК. Каждое из вышеописанных антител по отдельности имеет ограниченный потенциал, однако использование комбинаций серологических маркеров может значительно повысить их клинико-диагностическую ценность.

Использование иммуномодуляторов и/или биологических препаратов на ранних стадиях ВЗК может быть оправданно для пациентов с более высоким риском быстрого прогрессирования заболевания. Углубленное изучение серологических маркеров при ВЗК сделает возможным использование их в качестве одного из критериев, определяющих прогноз заболевания и тактику ведения пациентов, следовательно, можно будет выявлять тех детей, которые, скорее всего, выиграют от раннего интенсифицированного лечения и избегут побочных эффектов от терапии глюкокортикоидами, осложнений заболевания, хирургического вмешательства и послеоперационных рисков.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы настоящей работы внесли непосредственный и равнозначный вклад в написание статьи.

#### AUTHORS' CONTRIBUTION

All authors had direct and equal contribution to the manuscript writing.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

#### DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

#### ORCID

А.А. Камалова

<https://orcid.org/0000-0002-2957-680X>

М.А. Ханафина

<https://orcid.org/0009-0009-0814-0773>

Г.А. Гарина

<https://orcid.org/0000-0002-4333-8779>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hammer T, Langholz E. The epidemiology of inflammatory bowel disease: balance between East and West? A narrative review. *Dig Med Res.* 2020;3:48. doi: <https://doi.org/10.21037/dmr-20-149>
2. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(8):942–951. doi: <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e32836229fb>
3. Корниенко Е.А., Хавкин А.И., Федулова Е.Н. и др. Проект рекомендаций российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике и лечению болезни Крона у детей // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2019. — № 11. — С. 100–134. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-171-11-100-134> [Kornienko EA, Khavkin AI, Fedulova EN, et al. Draft recommendations of the Russian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition on diagnosis and treatment of Crohn's disease in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;(11):100–134. (In Russ). doi: [10.31146/1682-8658-ecg-171-11-100-134](https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-171-11-100-134)]
4. Алхасов А.Б., Батаев С.М., Бельмер С.В. и др. *Детская гастроэнтерология: национальное руководство.* — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. — С. 391–433. — (Национальные руководства). — doi: <https://doi.org/10.33029/9704-6990-3-GAS-2022-1-864> [Alhasov AB, Bataev SM, Belmer SV, et al. *Detskaya gastroenterologiya: National guide.* Series "National guides". Moscow: GEOTAR-Media; 2022. pp. 391–433. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.33029/9704-6990-3-GAS-2022-1-864>]
5. Вахитов Т.Я., Кононова С.В., Демьянова Е.В. и др. Выявление потенциальных биомаркеров воспалительных заболеваний кишечника с помощью нецелевой метаболомики сыворотки крови // *Вопросы детской диетологии.* — 2022. — Т. 20. — № 6. — С. 21–32. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2022-6-21-32> [Vakhitov TYa, Kononova SV, Demyanova EV, et al. Identification of candidate biomarkers for inflammatory bowel disease using non-targeted serum metabolomics. *Pediatric Nutrition.* 2022;20(6):21–32. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2022-6-21-32>]
6. Ashton JJ, Versteegh HP, Batra A, et al. Colectomy in pediatric ulcerative colitis: A single center experience of indications, outcomes, and complications. *J Pediatr Surg.* 2016;51(2):277–281. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.10.077>
7. Loftus EV Jr, Feagan BG, Panaccione R, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(8):1353–1365. doi: <https://doi.org/10.1111/apt.16060>
8. Conrad MA, Kelsen JR. The Treatment of Pediatric Inflammatory Bowel Disease with Biologic Therapies. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020;22(8):36. doi: <https://doi.org/10.1007/s11894-020-00773-3>
9. Aardoom MA, Veereman G, de Ridder L. A Review on the Use of Anti-TNF in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(10):2529. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20102529>
10. Akpunonu B, Hummell J, Akpunonu JD, Ud Din S. Capsule endoscopy in gastrointestinal disease: Evaluation, diagnosis, and treatment. *Cleve Clin J Med.* 2022;89(4):200–211. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20102529>
11. Ликутев А.А., Веселов В.В., Питула Н.А. и др. Возможности видеокапсульной эндоскопии в диагностике воспалительных заболеваний кишечника // *Эндоскопическая хирургия.* — 2017. — № 2. — С. 23–28. — doi: <https://doi.org/10.17116/endoskop201723223-27> [Likutov AA, Veselov VV, Pritula NA, et al. Possibilities of videocapsule endoscopy in the diagnosis of inflammatory bowel diseases. *Endoscopic Surgery.* 2017;23(2):2327. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/endoskop201723223-27>]
12. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis.* 2019;13(2):144–164. doi: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jyy113>
13. Совалкин В.И., Бикбавова Г.Р., Емельянова Ю.А. Современный взгляд на патогенез и лабораторную диагностику язвенного колита (обзор литературы) // *Архив внутренней медицины.* — 2017. — Т. 7. — № 4. — С. 252–259. — doi: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-4-252-259> [Sovalkin VI, Bikbavova GR, Emel'yanova YuA. The modern view of the pathogenesis and laboratory diagnostics of ulcerative colitis (literature review). *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2017;7(4):252–259. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-4-252-259>]
14. Sakurai T, Saruta M. Positioning and Usefulness of Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion.* 2023;104(1):30–41. doi: <https://doi.org/10.1159/000527846>
15. Алхасов А.Б., Бехтерева М.К., Волынец Г.В. и др. *Болезни кишечника у детей / под общ. ред. С.В. Бельмера, А.Ю. Разумовского, А.И. Хавкина.* — М.: Медпрактика-М; 2018. — Т. 1. — 435 с. [Alhasov AB, Bekhtereva MK, Volynets GV, et al. *Bolezni kishechnika u detei.* Bel'mer SV, Razumovskii AYU, Khavkin AI, eds. Moscow: Medpraktika-M; 2018. Vol. 1. 435 p. (In Russ).
16. Dubinsky MC, Kugathasan S, Mei L, et al. Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(10):1105–1111. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.04.032>
17. Steiner CA, Berinstein JA, Louissaint J, et al. Biomarkers for the Prediction and Diagnosis of Fibrotic Crohn's Disease: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(4):817–846.e10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.05.054>
18. Yang W, Yu T, Cong Y. Induction of Intestinal Inflammation by Adoptive Transfer of CD4<sup>+</sup> TCR Transgenic CD4<sup>+</sup> T Cells to Immunodeficient Mice. *J Vis Exp.* 2021;(178). doi: <https://doi.org/10.3791/63293>
19. Pang Y, Ruan H, Wu D, et al. Assessment of clinical activity and severity using serum ANCA and ASCA antibodies in patients with ulcerative colitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020;16:37. doi: <https://doi.org/10.1186/s13223-020-00433-1>
20. Liu X, Guo D, Li X, et al. Value of combined detection of PCA, ANCA, ASCA, AGA and ANA in early diagnosis of Gastrointestinal Diseases. *Pak J Med Sci.* 2022;38(1):227–231. doi: <https://doi.org/10.12669/pjms.38.1.4682>
21. Iltanen S, Tervo L, Halttunen T, et al. Elevated serum anti-I2 and anti-OmpW antibody levels in children with IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(5):389–394. doi: <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000218765.84087.42>
22. Wang H, Demirkan G, Bian X, et al. Identification of Antibody Against SNRPB, Small Nuclear Ribonucleoprotein-Associated Proteins B and B', as an Autoantibody Marker in Crohn's Disease using an Immunoproteomics Approach. *J Crohns Colitis.* 2017;11(7):848–856. doi: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx019>
23. Kovacs M, Lakatos PL, Papp M, et al. Pancreatic autoantibodies and autoantibodies against goblet cells in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(4):429–435. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318256b516>
24. Hanzel J, Ma C, Castele NV, et al. Vedolizumab and Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Drugs.* 2021;81(3):333–347. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01460-3>
25. Rieder F, Hahn P, Finsterhoelzl L, et al. Clinical utility of anti-glycan antibodies in pediatric Crohn's disease in comparison with an adult cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(7):1221–1231. doi: <https://doi.org/10.1002/ibd.21854>
26. Tian Y, Wang HH. The application value of serological detection of ASCA and ANCA serum level in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Chinese J Lab Med.* 2018;41(10):708–711. doi: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2018.10.002>
27. Mitsuyama K, Niwa M, Takedatsu H, et al. Antibody markers in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2016;22(3):1304–1310. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i3.1304>
28. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Лукина Г.В., Парфенов А.И. Клиническое значение антител при воспалительных заболеваниях кишечника // *Терапевтический архив.* — 2021. — Т. 93. — № 2. — С. 228–235. — doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.200610> [Aleksandrova EN, Novikov AA, Lukina GV, Parfenov AI. Clinical value of antibodies in inflammatory bowel diseases. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2021;93(2):228–235 (In Russ). doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.200610>]
29. Кузнецова Д.А., Лапин С.В., Щукина О.Б. Диагностическая и прогностическая значимость серологических маркеров воспалительных заболеваний кишечника (обзор литературы) // *Альманах клинической медицины.* — 2020. — Т. 48. — № 6. — С. 364–374. — doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-061> [Kuznetsova DA, Lapin SV, Shchukina OB.

- The diagnostic and prognostic value of serological markers of inflammatory bowel diseases (a literature review). *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(6):364–374. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-061>
30. Hashash JG, Koutroumpakis F, Anderson AM, et al. Elevated serum globulin fraction as a biomarker of multiyear disease severity in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2022;35(6):609–617. doi: <https://doi.org/10.20524/aog.2022.0748>
31. Chen P, Zhou G, Lin J, et al. Serum Biomarkers for Inflammatory Bowel Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:123. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00123>
32. Smids C, Horjus Talabur Horje CS, Groenen MJM, et al. The value of serum antibodies in differentiating inflammatory bowel disease, predicting disease activity and disease course in the newly diagnosed patient. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(10):1104–1112. doi: <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1344875>
33. Быков А.С., Караулов А.В., Цомартова Д.А. и др. М-клетки — один из важных компонентов в инициации иммунного ответа в кишечнике // *Инфекция и иммунитет*. — 2018. — Т. 8. — № 3. — С. 263–272. — doi: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2018-3-263-272>
34. Shpoliansky M, Roggenbuck D, Pinsker M, et al. Antibodies Against Glycoprotein 2 Are Specific Biomarkers for Pediatric Crohn's Disease. *Dig Dis Sci*. 2021;66(8):2619–2626. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06589-5>
35. Kuwada T, Shiokawa M, Kodama Y, et al. Identification of an Anti-Integrin  $\alpha\beta 6$  Autoantibody in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2021;160(70):2383-2394.e21. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.02.019>
36. Venkateswaran S, Denson LA, Jurickova I, et al. Neutrophil GM-CSF signaling in inflammatory bowel disease patients is influenced by non-coding genetic variants. *Sci Rep*. 2019;9(1):9168. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45701-2>
37. Зурочка А.В., Зурочка В.А., Добрынина М.А., Гриценко В.А. Иммунобиологические свойства гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и синтетических пептидов его активного центра // *Медицинская иммунология*. — 2021. — Т. 23. — № 5. — С. 1031–1054. — doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-IP0-2216> [Zurochka AV, Zurochka VA, Dobrynina MA, Gritsenko VA. Immunobiological properties of granulocytemacrophage colony-stimulating factor and synthetic peptides of his active center. *Medical Immunology (Russia)*. 2021;23(5):1031–1054. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-IP0-2216>]
38. Duryee MJ, Ahmad R, Eichele DD, et al. Identification of Immunoglobulin G Autoantibody Against Malondialdehyde-Acetaldehyde Adducts as a Novel Serological Biomarker for Ulcerative Colitis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2022;13(4):e00469. doi: <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000469>
39. Kovács M, Müller KE, Papp M, et al. New serological markers in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(17):4873–4882. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i17.4873>
40. Ricciuto A, Aardoom M, Orlanski-Meyer E, et al. Predicting Outcomes in Pediatric Crohn's Disease for Management Optimization: Systematic Review and Consensus Statements From the Pediatric Inflammatory Bowel Disease-Ahead Program. *Gastroenterology*. 2021;160(1):403–436. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.07.065>
41. Abu-Freha N, Badarna W, Sigal-Batikoff I, et al. ASCA and ANCA among Bedouin Arabs with inflammatory bowel disease, the frequency and phenotype correlation. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):153. doi: <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0884-x>
42. Li BH, Guan X, Vittinghoff E, Gupta N. Comparison of the presentation and course of pediatric inflammatory bowel disease in South Asians with Whites: a single center study in the United States. *J Pediatr*. 2013;163(4):1211–1213. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.04.017>
43. Duarte-Silva M, Afonso PC, de Souza PR, et al. Reappraisal of antibodies against *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) as persistent biomarkers in quiescent Crohn's disease. *Autoimmunity*. 2019;52(1):37–47. doi: <https://doi.org/10.1080/08916934.2019.1588889>
44. Yorulmaz E, Adali G, Yorulmaz H, et al. The Correlation between New Serological Markers and Disease Phenotype and Activation in Inflammatory Bowel Disease. *Middle East J Dig Dis*. 2022;14(3):294–303. doi: <https://doi.org/10.34172/mejdd.2022.286>
45. Chandrakumar A, Georgy M, Agarwal P, et al. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* Antibodies as a Prognostic Biomarker in Children With Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69(1):82–87. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002311>
46. Olbjørn C, Cvancarova Småstuen M, Thiis-Evensen E, et al. Serological markers in diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease and as predictors for early tumor necrosis factor blocker therapy. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(4):414–419. doi: <https://doi.org/10.1080/00365521.2016.1259653>
47. Kugathasan S, Denson LA, Walters TD, et al. Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: a multicentre inception cohort study. *Lancet*. 2017;389(10080):1710–1718. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30317-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30317-3)
48. Torres J, Petralia F, Sato T, et al. Serum Biomarkers Identify Patients Who Will Develop Inflammatory Bowel Diseases Up to 5 Years Before Diagnosis. *Gastroenterology*. 2020;159(1):96–104. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.007>
49. Dykes DM, Towbin AJ, Bonkowski E, et al. Increased prevalence of luminal narrowing and stricturing identified by enterography in pediatric Crohn's disease patients with elevated granulocyte-macrophage colony stimulating factor autoantibodies. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(10):2146–2154. doi: <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e31829706e0>
50. Kristensen VA, Cvancarova M, Høivik ML, et al. Serological antibodies and surgery in a population-based inception cohort of Crohn's disease patients — the IBSEN study. *Scand J Gastroenterol*. 2020;55(4):436–441. doi: <https://doi.org/10.1080/00365521.2020.1745879>

Статья поступила: 22.05.2023, принята к печати: 11.08.2023  
The article was submitted 22.05.2023, accepted for publication 11.08.2023

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Ханафина Марина Алексеевна [Marina A. Khanafina, MD]; адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49 [address: 49 Butlerova Str., Kazan, 420012, Russian Federation]; **телефон:** +7 (986) 931-79 46; **e-mail:** marinaakhan@mail.ru

**Камалова Аэлиа Асхатовна, д.м.н., профессор [Aelita A. Kamalova, MD, PhD, Professor]; e-mail:** aelitakamalova@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 3922-1391

**Гарина Галина Алексеевна [Galina A. Garina, MD]; e-mail:** galinagalina.gala@yandex.ru; **SPIN-код:** 9227-1828

А.А. Баранов<sup>1, 2</sup>, Т.Т. Батышева<sup>3, 4</sup>, О.В. Быкова<sup>3, 4</sup>, Н.Д. Вашакмадзе<sup>1, 5</sup>, Е.В. Вислобокова<sup>6</sup>, А.В. Витебская<sup>2</sup>, Е.А. Вишнева<sup>1, 5</sup>, В.Ю. Воинова<sup>5, 7</sup>, Н.В. Журкова<sup>1</sup>, Е.Ю. Захарова<sup>8</sup>, Л.П. Кисельникова<sup>6</sup>, М.М. Костик<sup>9, 10</sup>, С.И. Куцев<sup>8</sup>, Т.В. Маргиева<sup>2, 11</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 5</sup>, С.В. Михайлова<sup>5, 12</sup>, С.В. Моисеев<sup>2</sup>, Т.С. Нагорнова<sup>8</sup>, Л.Р. Селимзянова<sup>1, 2, 5</sup>, А.Н. Семячкина<sup>13</sup>, О.Я. Смирнова<sup>1</sup>, М.В. Федосеенко<sup>1, 5</sup>, С.В. Пищальникова<sup>14</sup>

- 1 НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация
- 2 Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
- 3 НПЦ детской психоневрологии ДЗМ, Москва, Российская Федерация
- 4 ФНМО МИ РУДН, Москва, Российская Федерация
- 5 РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация
- 6 МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация
- 7 НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Москва, Российская Федерация
- 8 МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация
- 9 СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- 10 НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- 11 НИКИ детства, Москва, Российская Федерация
- 12 РДКБ, Москва, Российская Федерация
- 13 Московский НИИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Москва, Российская Федерация
- 14 Всероссийского общества орфанных заболеваний, Москва, Российская Федерация

## Современные подходы к ведению детей с гипофосфатазией

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

Гипофосфатазия — редкое генетическое заболевание, обусловленное дефицитом тканенеспецифической щелочной фосфатазы в результате мутации в гене *ALPL*. В зависимости от формы и тяжести болезнь может дебютировать внутриутробно, в детском возрасте или у взрослых. В статье представлены современные сведения об эпидемиологии, этиологии и клинических проявлениях гипофосфатазии у детей, подробно освещаются этапы дифференциально-диагностического поиска, приведены рекомендации по лечению, основанные на принципах доказательной медицины. При отсутствии своевременного лечения прогноз болезни в большинстве случаев неблагоприятный для жизни. Пациенты нуждаются в наблюдении мультидисциплинарной командой врачей. Единственным эффективным методом лечения является ферментозаместительная терапия асфотазой альфа; необходимо также проводить симптоматическую терапию, а при реабилитации пациентов использовать физиотерапевтические процедуры и лечебные физкультурные комплексы упражнений.

**Ключевые слова:** гипофосфатазия, щелочная фосфатаза, нефрокальциноз, лечение, дети

**Для цитирования:** Баранов А.А., Батышева Т.Т., Быкова О.В., Вашакмадзе Н.Д., Вислобокова Е.В., Витебская А.В., Вишнева Е.А., Воинова В.Ю., Журкова Н.В., Захарова Е.Ю., Кисельникова Л.П., Костик М.М., Куцев С.И., Маргиева Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Михайлова С.В., Моисеев С.В., Нагорнова Т.С., Селимзянова Л.Р., Семячкина А.Н., Смирнова О.Я., Федосеенко М.В., Пищальникова С.В. Современные подходы к ведению детей с гипофосфатазией. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(4):318–336. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2601>

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гипофосфатазия (ГФФ) — прогрессирующее наследственное метаболическое заболевание, вызванное дефицитом тканенеспецифической щелочной фосфатазы (ТНЩФ) в результате мутации в гене *ALPL*. Болезнь может проявиться внутриутробно, в детстве или во взрослом возрасте. Ранний возраст дебюта обычно связан с более тяжелым, а поздний — с легким течением заболевания. Снижение активности ТНЩФ в первую очередь проявляется нарушением минерализации костей и развитием рахитических изменений.

ГФФ характеризуется широкой вариабельностью клинических проявлений и прогноза для пациента — от легкого течения с незначительным поражением костей или исключительно зубочелюстной системы до тяжелых форм с выраженными деформациями скелета, поражением нервной системы, легких, почек, приводящих к инвалидизации и смерти, в том числе внутриутробной [1].

### ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

ГФФ развивается в результате мутации в гене *ALPL*, кодирующем фермент ТНЩФ. Ген *ALPL* располагается на коротком плече 1-й хромосомы (1p36.12), включает

12 экзонов; известно более 400 мутаций. Большинство дефектов представлено миссенс-мутациями, но встречаются также делеции и инсерции, мутации со сдвигом рамки считывания (in-frame) и интронные мутации.

Тяжелые формы ГФФ возникают, как правило, при наличии гомозиготной или компаунд-гетерозиготной мутации в гене *ALPL* (OMIM \*171760), легкие формы — вследствие гетерозиготной мутации данного гена. Это определенные мутации, для которых доказано значительное влияние на функцию белка. ТНЩФ экспрессируется на поверхности клеток как гомодимер, поэтому некоторые гетерозиготные мутации могут приводить к доминантно-негативному эффекту, снижая активность всего гомодимера. Наличие мутации даже в одном аллеле способно провоцировать развитие болезни. Подавляющее большинство гетерозиготных носителей не имеют симптомов заболевания.

Наиболее изученная функция ТНЩФ заключается в обеспечении процесса формирования гидроксиапатита — основного минерального компонента костной ткани.

ТНЩФ катализирует отщепление фосфата от ряда субстратов, функционально наиболее важными из которых являются неорганический пирофосфат и пиридоксаль-5-фосфат. ТНЩФ генерирует аденозин из аденозинмо-

нофосфата в нейронах дорсальных корешковых ганглиев [1]. Аденозин обладает антиноцицептивным действием, играет ключевую роль в передаче сигналов боли; его дефицит провоцирует сильные боли в костях и мышцах у пациентов с ГФФ (роль других субстратов в патогенезе не изучена). При отщеплении фосфатной группы от неорганического пирофосфата при участии ТНЩФ высвобождающийся фосфат связывается с кальцием с формированием кристаллов гидроксиапатита, необходимых для увеличения минеральной плотности костной ткани.

При ГФФ неорганический пирофосфат не расщепляется, его концентрация во внеклеточной жидкости значительно увеличивается, а кристаллы гидроксиапатита не образуются. Это приводит к нарушению формирования костной ткани и скелетным деформациям. Накапливающийся в плазме и тканях неорганический пирофосфат, в свою очередь, является сильным ингибитором минерализации, что еще более усугубляет нарушение процесса формирования костей. Кроме того, неорганический пирофосфат, соединяясь с аморфным фосфатом кальция, образует кристаллы пирофосфата кальция, которые могут откладываться в почечной ткани (вызывая нефрокальциноз) или суставах (являясь причиной кристаллического артрита и псевдоподагры).

Aleksander A. Baranov<sup>1, 2</sup>, Tatiana T. Batysheva<sup>3, 4</sup>, Olga V. Bykova<sup>3, 4</sup>, Nato D. Vashakmadze<sup>1, 5</sup>, Elena V. Vislobokova<sup>6</sup>, Alisa V. Vitebskaya<sup>2</sup>, Elena A. Vishneva<sup>1, 5</sup>, Victoria Yu. Voynova<sup>5, 7</sup>, Natalia V. Zhurkova<sup>1</sup>, Ekaterina Yu. Zakharova<sup>8</sup>, Larisa P. Kisel'nikova<sup>6</sup>, Mikhail M. Kostik<sup>9, 10</sup>, Sergey I. Kutsev<sup>8</sup>, Tea V. Margieva<sup>2, 11</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 5</sup>, Svetlana V. Mikhaylova<sup>6, 12</sup>, Sergey V. Moiseev<sup>2</sup>, Tatyana S. Nagornaya<sup>8</sup>, Liliia R. Selimzyanova<sup>1, 2, 5</sup>, Alla N. Semyachkina<sup>13</sup>, Olga Ya. Smirnova<sup>1</sup>, Marina V. Fedoseenko<sup>1, 5</sup>, Svetlana V. Pishchal'nikova<sup>14</sup>

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

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology of Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Russian People's Friendship University, Moscow, Russian Federation

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

<sup>6</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

<sup>7</sup> Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Moscow, Russian Federation

<sup>8</sup> Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

<sup>9</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>10</sup> Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>11</sup> Research and Clinical Institute for Children, Moscow, Russian Federation

<sup>12</sup> Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>13</sup> Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>14</sup> All-Russian Society of Orphan Diseases, Moscow, Russian Federation

## Modern Approaches to the Management of Children with Hypophosphatasia

*Hypophosphatasia is rare genetic disease caused by tissue-nonspecific alkaline phosphatase deficiency due to the mutation in the ALPL gene. Disease can manifest in utero, in childhood or in adults depending on its form and severity. This article presents modern data on the epidemiology, etiology, and clinical signs of hypophosphatasia in children, covers in details differential diagnostic search, and gives guidelines for its evidence-based treatment. Without timely treatment the prognosis of the disease is unfavorable in most cases. Such patients require follow-up by multidisciplinary team of physicians. The only effective method of treatment is enzyme replacement therapy with asfotase alfa. Symptomatic therapy is also crucial as well as physiotherapeutic procedures and therapeutic exercise programs (at rehabilitation stage).*

**Keywords:** hypophosphatasia, alkaline phosphatase, nephrocalcinosis, treatment, children

**Forcitation:** Baranov Aleksander A., Batysheva Tatiana T., Bykova Olga V., Vashakmadze Nato D., Vislobokova Elena V., Vitebskaya Alisa V., Vishneva Elena A., Voynova Victoria Yu., Zhurkova Natalia V., Zakharova Ekaterina Yu., Kisel'nikova Larisa P., Kostik Mikhail M., Kutsev Sergey I., Margieva Tea V., Namazova-Baranova Leyla S., Mikhaylova Svetlana V., Moiseev Sergey V., Nagornaya Tatyana S., Selimzyanova Liliia R., Semyachkina Alla N., Smirnova Olga Ya., Fedoseenko Marina V., Pishchal'nikova Svetlana V. Modern Approaches to the Management of Children with Hypophosphatasia. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(4):318–336. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2601>

Гипоминаерализация костей грудной клетки приводит к интранатальному нарушению развития легких (вторичной гипоплазии), что обуславливает развитие дыхательной недостаточности, определяя прогноз у новорожденных и детей грудного возраста. Другой важной функцией ТНЦФ является регулирование поступления витамина В<sub>6</sub> в головной мозг путем отщепления фосфата от пиридоксаль-5-фосфата. Это способствует проникновению пиридоксала через гематоэнцефалический барьер в центральную нервную систему, где происходит повторное присоединение фосфата к пиридоксалу с образованием пиридоксаль-5-фосфата. Последний является кофактором многих нейротрансмиттеров, например серотонина, допамина, гамма-аминомасляной кислоты и др., его дефицит в центральной нервной системе приводит к развитию судорог, которые купируются введением пиридоксина. Наличие судорог при ГФФ является прогностическим признаком более тяжелого течения и высокой вероятности летального исхода [1, 2].

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Точная распространенность заболевания остается неизвестной и может варьировать в зависимости от популяции, метода оценки и формы ГФФ. Этническая группа с самым высоким уровнем заболеваемости ГФФ — это меннониты в Манитобе, Канада. Сообщается, что в этой популяции 1 из 25 человек несет мутацию *ALPL* и примерно у 1 из 2500 новорожденных имеется летальная форма ГФФ. Распространенность тяжелых форм ГФФ оценивается в 1 на 100 000 рождений в Канаде. Молекулярное исследование показало, что частота тяжелых форм ГФФ в Европе составляет 1 на 300 000, но умеренные формы ГФФ, по результатам того же исследования, встречаются в 50 раз чаще. Данные о распространенности в России отсутствуют, однако предполагаемая частота появления тяжелых форм — 1 на 100 000 [2–4].

### ОСОБЕННОСТИ КОДИРОВАНИЯ ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ СТАТИСТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ И ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ СО ЗДОРОВЬЕМ

E83.3 Нарушение обмена фосфора и фосфатазы  
Гипофосфатазия

### КЛАССИФИКАЦИЯ

В зависимости от времени дебюта ГФФ выделяют следующие формы:

- перинатальная (развитие симптомов внутриутробно или при рождении);
- младенческая, или инфантильная (до 6-месячного возраста);
- детская (6 мес – 18 лет);
- взрослая (старше 18 лет).

Как правило, форма болезни определяет и тяжесть течения — от самого тяжелого при перинатальной форме до относительно легкого при взрослой.

Отдельной формой является одонтогипофосфатазия, при которой наблюдается только поражение зубов [1].

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

**Перинатальная форма** (иногда называемая перинатальной летальной) характеризуется самым тяжелым течением, высокой летальностью, может диагностироваться пренатально при ультразвуковом исследовании внутриутробного ребенка или сразу после рождения. У новорожденных отмечаются:

- гипоминаерализация скелета с укорочением конечностей и тяжелыми деформациями ребер, позвоночника, грудной клетки;
- гипоплазия легких, дыхательная недостаточность, необходимость кислородной поддержки;
- выраженная мышечная гипотония, вялое сосание;
- рвота, дегидратация, лихорадка, анорексия, запоры;
- мембранозный череп;
- внутричерепное кровоизлияние;
- судороги (витамин-В<sub>6</sub>-зависимые);
- миелофтизная анемия (вероятно, вследствие уменьшения объема функционирующего костного мозга);
- задержка роста, плохая прибавка массы тела;
- гиперкальциурия;
- нефрокальциноз;
- переломы, возникшие внутриутробно.

При **инфантильной форме** также отмечается тяжелое течение, характерны:

- выраженная гипоминаерализация костной ткани;
- выраженные скелетные деформации, схожие с таковыми при перинатальной форме;
- гипоплазия легких, дыхательная недостаточность, требующая кислородной поддержки;
- повышенная нервно-рефлекторная возбудимость, витамин-В<sub>6</sub>-зависимые судороги;
- мышечная гипотония;
- гиперкальциемия и нефрокальциноз;
- отставание в физическом и моторном развитии;
- боли в мышцах и костях;

У детей с **перинатальной и инфантильной формами** болезни неправильное формирование костей черепа зачастую приводит к краниосиностозу и повышению внутричерепного давления, что может потребовать нейрохирургического лечения.

В раннем возрасте летальный исход чаще всего наступает в результате тяжелой гипоминаерализации костей скелета, обуславливающей деформации грудной клетки, гипоплазию легких, дыхательную недостаточность.

При **детской форме** отмечается более благоприятное течение. Рахитические деформации скелета (чаще по типу *genu valgum*) развиваются постепенно и варьируют по степени выраженности, для них характерны:

- рахитическое поражение конечностей в виде укорочения и деформаций;
- краниосиностоз;
- повторные переломы;
- боли в костях и мышцах;
- скованность движений в суставах;
- задержка начала ходьбы и «утиная» походка;
- уменьшение грудной клетки в объеме за счет укорочения ребер;
- отставание физического и моторного развития;
- непрогрессирующая миопатия;
- гиперкальциемия и нефрокальциноз (реже, чем при инфантильной форме);
- преждевременное выпадение временных и постоянных зубов без кровотечения с несформированными или сформированными корнями (иногда с признаками наружной резорбции цемента и дентина корня).

Также имеются данные, что при сочетании ГФФ с тяжелой неврологической патологией, например ДЦП у детей, состояние может быть ошибочно расценено как тяжелый остеопороз, что приводит к неправильной тактике лечения [5].

Для **взрослой формы** ГФФ характерны псевдопереломы, а также многократные плохо заживающие переломы костей, нередко требующие хирургического

вмешательства. Преимущественно поражаются нижние конечности, возникают укорочение и деформации длинных трубчатых костей, походка пациентов нарушена, рост снижен. Нередко обнаруживаются хондрокальциоз, псевдоподагра и артропатии, сопровождаемые сильной болью, приводящие к нарушению трудоспособности и инвалидизации.

Если выпадение зубов (с интактным корнем) является единственным проявлением болезни, устанавливается диагноз **одонтогипофосфатазии** [1, 6–16].

## ДИАГНОСТИКА

Диагноз ГФФ устанавливается на основании совокупности клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований, а также молекулярно-генетического анализа.

### Критерии установления диагноза

Диагноз ГФФ может быть подтвержден на основании:

- характерных клинических проявлений в виде рахитических изменений скелета, неврологических, дыхательных расстройств, повреждения почек, задержки роста и развития;
- стойкого снижения уровня активности щелочной фосфатазы (ЩФ) (с учетом возраста и пола пациента) при отсутствии других возможных причин снижения активности;
- характерной рентгенологической картины нарушения формирования и роста костей — расширения метафизов, неравномерности оссификации, участков просветления, проецирующихся от зон роста в диафизы, истончения и гипоминерализации костной ткани.

Дифференциальная диагностика проводится с другими дисплазиями костной ткани, а также с болезнями, протекающими с рахитическими деформациями и/или остеомалацией.

### Жалобы и анамнез

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

- отягощенный семейный анамнез (сходные симптомы у родных братьев и сестер пробанда, близкородственный брак);
- задержка роста, плохая прибавка массы тела;
- деформации скелета;
- задержка психомоторного развития;
- снижение переносимости физических нагрузок;
- слабость в конечностях;
- изменение походки;
- болезненность в мышцах, костях и суставах;
- преждевременное выпадение зубов.

### Физикальное обследование

При осмотре необходимо обратить внимание на основные клинические проявления ГФФ:

- отставание физического и моторного развития;
- рахитические деформации скелета;
- деформации черепа;
- уменьшение грудной клетки в объеме за счет укорочения ребер;
- мышечная гипотония;
- скованность движений в суставах;
- задержка начала ходьбы и «утиная» походка.

### Лабораторные диагностические исследования

В лабораторной диагностике используют **определение активности щелочной фосфатазы и показателей**

**кальций-фосфорного обмена (кальций, фосфор, витамин D, паратиреоидный гормон).**

- Всем пациентам при подозрении на ГФФ рекомендовано проведение общего (клинического) анализа крови с целью оценки формулы крови исходно и в дальнейшем в динамике на фоне терапии асфотазой альфа [17]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

При подозрении на ГФФ всем пациентам необходимо определять активность щелочной фосфатазы в крови как основного диагностического биохимического маркера двукратно с интервалом 1 нед [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Определение активности щелочной фосфатазы в крови проводится стандартными методами. При ГФФ выявляют снижение активности щелочной фосфатазы ниже нижней границы нормы, при этом интерпретация результатов обязательно должна проводиться с учетом возраста и пола пациента, а также используемого реактива и его референсных значений [19].

Кроме того, важно исключить другие факторы, способные модулировать активность щелочной фосфатазы как в сторону снижения (гипотиреоз, интоксикация витамином D, нарушения правил забора образцов крови и др.), так и повышения (рахит, гиперпаратиреоз, болезнь Педжета, заболевания желчевыводящих путей и др.) [1].

Врач должен убедиться в корректности предоставляемых лабораторией результатов измерения активности фермента [20].

- Всем пациентам с низким уровнем активности щелочной фосфатазы показано проведение молекулярно-генетической диагностики (определение мутаций в гене *ALPL*) с целью верификации диагноза [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Молекулярно-генетическая диагностика помогает верифицировать диагноз, однако стандартные методы генетической диагностики имеют ограничения, и у 10% пациентов с ГФФ мутации не выявляют [21]. Частых мутаций для гена *ALPL* не описано, поэтому необходимо проведение полного анализа гена *ALPL* методом прямого секвенирования. На сегодняшний день обнаружено и описано более 400 мутаций, в основном миссенс-варианты (74%) [15], ведущих к дебюту заболевания в разном возрасте и с разной степенью тяжести. Также описаны крупные делеции и инсерции в гене, детекцию которых проводят с помощью MLPA (мультиплексная лигазная реакция). Заболевание может передаваться по аутосомно-доминантному или рецессивному типу. Более тяжелые клинические фенотипы (перинатальный летальный / младенческий) наследуются по аутосомно-рецессивному типу, более легкие формы могут быть вызваны доминантно-негативным эффектом (ДНЭ).

Мутации, вызывающие ДНЭ, локализованы в трех доменах: области связывания гомодимера, активном сайте и краун-домене. Следовательно, мутация, расположенная за пределами этих доменов, не проявляет ДНЭ [22]. Часто встречающийся вариант с.571G>A (*p.Glu191Lys*) является функциональным полиморфизмом, исследования *in vitro* показали остаточную активность фермента 68% и отсутствие ДНЭ [23]. Необходимо отметить также и высокую вариабельность фенотипических проявлений заболевания (аллельную гетерогенность), т.е. одни и те же мутации в гене *ALPL* могут иметь

различные фенотипические проявления у разных носителей даже внутри одной семьи [23]. На сегодняшний день нет убедительных данных, позволяющих провести жесткую корреляцию между мутациями и тяжестью заболевания. Обширная фенотипическая изменчивость описана для носителей с одинаковыми генотипами, поэтому выраженность эффекта мутаций необходимо рассматривать в совокупности с различными дополнительными факторами — эпигенетическими и факторами внешней среды [24]. Таким образом, постановка диагноза не может основываться исключительно на анализе мутаций гена *ALPL*, необходима комплексная оценка клинических и лабораторно-инструментальных данных.

Наличие одной мутации в гене не является строгим основанием для подтверждения или исключения диагноза. Если мутация выявлена в гетерозиготном состоянии, необходимо принимать во внимание ее тип и влияние на функцию белка.

- С целью оценки кальциевого обмена проводят исследование уровня общего и ионизированного кальция в крови [17]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**
- Для оценки кальций-фосфорного обмена всем пациентам с подозрением на ГФФ проводят исследование уровня неорганического фосфора, 25-ОН витамина D, паратиреоидного гормона в крови [17, 18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**
- Всем пациентам с клиническими признаками ГФФ с целью оценки функции почек проводят исследование уровня креатинина, мочевины в крови; с целью своевременной диагностики нефрокальциноза — исследование соотношения кальций/креатинин; взрослым пациентам с ГФФ с целью оценки функции почек — определение скорости клубочковой фильтрации [17]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**
- Всем пациентам с клиническими признаками ГФФ с целью оценки состояния печени исходно и в дальнейшем на фоне терапии асфотазой альфа показано определение активности аспаргатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, уровня свободного и связанного билирубина в крови [17]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**
- Всем пациентам с подозрением на ГФФ с целью исключения гиперкальциурии рекомендовано проводить исследование уровня кальция в моче (обязательно при наличии гиперкальциемии и/или признаков нефрокальциноза) [17]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**
- Пациентам с подозрением на ГФФ с диагностической целью показано проведение исследования фосфоэтанолamina (ФЭА) мочи [17, 18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

#### **Инструментальные диагностические исследования**

- Всем пациентам с подозрением на ГФФ показана рентгенография пораженной части костного скелета (рентгенографии черепа, грудной клетки, длинных трубчатых костей верхних и нижних конечностей, включая кости кисти, коленный сустав, лучезапяст-

ный сустав и др. в зависимости от клинической ситуации) с целью оценки состояния костной ткани [18].

**Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Характерные рентгенографические изменения костной ткани включают деформации и укорочение трубчатых костей, остеохондральные выросты длинных трубчатых костей — шпоры Боудлера. Можно выявить расширение зон роста, неравномерность зоны временной кальцификации и расширение метафизов с чередованием участков остеопороза и остеосклероза. Так называемые «языки пламени» или просветления, которые проецируются от зон роста в диафизы, отличают ГФФ от рахита и/или метафизарной остеодисплазии. Костный возраст, как правило, отстает от паспортного. При исследовании черепа выявляют гипоминерализацию костной ткани (мембранозный череп), краниосинозозы и симптом «пальцевых вдавлений» — характерный признак, наблюдаемый на рентгенограммах при повышении внутричерепного давления. У взрослых пациентов могут выявляться хондрокальциноз, псевдопереломы и псевдоподагра.

- Пациентам с ГФФ при необходимости диагностики патологических переломов, отека костного мозга, контроля состояния суставов **показано проведение** магнитно-резонансной томографии костной ткани с контрастированием [17]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**
- Всем пациентам с подозрением на ГФФ с 5-летнего возраста проводят рентгеноденситометрию для оценки минеральной плотности костной ткани [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**
- Для выявления нефрокальциноза — проведение ультразвукового исследования почек [17, 18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**
- Электроэнцефалография, в том числе амплитудно-интегрированная электроэнцефалография, электроэнцефалография с видеомониторингом, рекомендована пациентам с подозрением на ГФФ с наличием неврологической симптоматики для выявления эпилептической активности [25, 26]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**
- При наличии у пациента с подозрением на ГФФ краниосинозоза, неврологической симптоматики с целью диагностики патологии черепных швов, прогрессирующих изменений белого вещества мозга показана нейросонография и/или компьютерная томография головного мозга / рентгенография всего черепа в одной или более проекциях и/или магнитно-резонансная томография головного мозга [26–30]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.** При возникновении подозрений на наличие у пациента повышенного внутричерепного давления целесообразны выполнение любого доступного метода нейровизуализации, а также консультация врача-нейрохирурга. До настоящего момента «золотым стандартом» в диагностике поражений черепных швов является компьютерная томография. Она позволяет не только точно верифицировать пораженный шов, но и оценить другие признаки формирующейся краниocereбральной диспропорции (истончение костей черепа, рисунок «пальцевых вдавлений»). Информативным

при выполнении компьютерной томографии является выявление кальцификации участков твердой мозговой оболочки, что также патогномично для ГФФ.

Существенным минусом радиологических методов диагностики является лучевая нагрузка. С целью ее уменьшения пациентам раннего возраста возможно выполнение нейросонографии с визуализацией черепных швов и определением диастаза между костями черепа. При невозможности визуализации черепного шва либо выявлении значительной асимметрии между парными швами рекомендована консультация врача-нейрохирурга.

Наименее информативным при краниосиностозе методом нейровизуализации является магнитно-резонансная томография, которая не позволяет выявить пораженный шов, но с помощью которой можно оценить положение миндалин мозжечка относительно большого затылочного отверстия, сопутствующие нарушения ликвородинамики, деформацию ликворосодержащих пространств (желудочки мозга, цистерны основания черепа и субарахноидальные пространства). Немаловажным критерием оценки клинического состояния пациента является нейроофтальмологический статус — выявление отека диска зрительного нерва. Наркоз — по показаниям.

- Пациентам с подозрением на ГФФ старше 5 лет при отсутствии противопоказаний с целью оценки функции дыхательной системы проводят определение функции внешнего дыхания [18, 31, 32]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Возможно проведение пульсоксиметрии по показаниям.
- Пациентам с инфантильной формой ГФФ при необходимости продолжения респираторной поддержки после острой фазы (т.е. при неполном ответе на терапию) рекомендовано обследование для подтверждения/исключения трахеобронхомаляции — проведение трахеобронхоскопии (видеотрахеобронхоскопии) и компьютерной томографии органов грудной полости (компьютерной томографии грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием, мультипланарной и трехмерной реконструкцией) [26, 33]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**
- Всем пациентам с подозрением на ГФФ при первичном стоматологическом обследовании проводят конусно-лучевую томографию или панорамную томографию челюстей для оценки минеральной плотности и снижения уровня альвеолярной кости [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**
- Необходимо рассмотреть проведение биопсии кости при постановке диагноза ГФФ и при плановом ведении на фоне терапии, в основном у взрослых пациентов, если на необходимость данного исследования указывают маркеры метаболизма костной ткани [17]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Проводится с осторожностью, на усмотрение врача, в основном у пациентов с дополнительным риском переломов, например с хронической болезнью почек, частыми переломами в анамнезе или очень низким индексом массы тела.

Исследование на фоне терапии асфотазой альфа может быть полезным при необходимости определения эффективности терапии в отношении качественных и структурных характеристик костной ткани. Возможен

риск перелома в области взятия биоптата. Нельзя проводить перед тестами по исследованию мобильности пациента. Оценка должна проводиться опытными специалистами.

#### **Иные диагностические исследования Консультации и наблюдение специалистов**

- Пациентов с ГФФ необходимо вести мультидисциплинарной командой специалистов с целью оказания качественной медицинской помощи [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Ввиду того что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей, пациентам с ГФФ, имеющим нарушения функций соответствующих органов и систем, показаны первичные и повторные консультации врача-генетика, врача-невролога, врача-нейрохирурга, врача-эндокринолога, врача детского эндокринолога, врача травматолога-ортопеда, врача-стоматолога, врача-нефролога, врача-пульмонолога, врача сурдолога-оториноларинголога, врача-офтальмолога, врача-педиатра/врача-неонатолога/врача-терапевта / врача общей практики (семейного врача), специалиста по медицинской реабилитации (врача по медицинской реабилитации / врача физической и реабилитационной медицины / врача по лечебной физкультуре / врача-физиотерапевта или др.), а также врачей других специальностей. Кратность консультаций определяется индивидуально с учетом возраста и тяжести заболевания.
- Пациентам с клиническими признаками ГФФ и при необходимости родственникам / законным представителям при диагностике показана консультация врача-генетика с проведением медико-генетического консультирования (и проведение необходимого обследования по его рекомендации) с целью информирования о заболевании, разъяснения генетического риска при диагностике и в дальнейшем при решении вопросов деторождения [34]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**
- Всем пациентам с подозрением на ГФФ следует проводить 6-минутный тест ходьбы с целью оценки двигательной активности [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

#### **Дифференциальная диагностика**

Клинические проявления ГФФ необходимо дифференцировать с другими дисплазиями костной ткани, а также с болезнями, протекающими с рахитом и/или остеомалицией, в том числе:

- витамин-D-дефицитный рахит;
- тубулопатии, протекающие с рахитическими изменениями костей (в первую очередь гипофосфатемический рахит);
- почечная остео дистрофия;
- клейдокраниальная дисплазия;
- идиопатический ювенильный остеопороз;
- несовершенный остеогенез (табл. 1).

Преждевременное выпадение зубов при ГФФ дифференцируют с травматическим вывихом зуба, синдромом Папийона – Лефевра. Преждевременное выпадение временных зубов, а также раннее выпадение или удале-

**Таблица 1.** Дифференциальная диагностика гипофосфатазии

**Table 1.** Hypophosphatasia differential diagnosis

Показатель \ Заболевание	Гипофосфатазия	Рахит	Фосфат-диабет	Несовершенный остеогенез
Щелочная фосфатаза в крови	↓	↑	↑	Норма
Пиридоксаль-5-фосфат в крови	↑	↓	↓	Норма
Фосфоэтаноламин в моче	↑	↓	↓	Норма
Кальций/фосфор	↑ или норма	↓	↓	Норма
Паратгормон	↓ или норма	↑	↑	Норма
Витамин D	Норма	↓	↑	Норма

ние постоянных зубов может быть ранним (иногда единственным) признаком ГФФ. При этом характерно выпадение зубов без кровотечения. Зубы при ГФФ имеют следующие морфометрические особенности: полость зуба увеличена, корневые каналы расширены, отмечается гипоплазия цемента зуба. Ранняя потеря зубов сопровождается снижением высоты альвеолярной кости (особенно нижней челюсти). Постоянные зубы часто прорезываются с гипоплазией эмали [35, 36].

## ЛЕЧЕНИЕ

### Консервативное лечение

#### Патогенетическая терапия

Пациентам с подтвержденным диагнозом ГФФ при наличии скелетных проявлений и дебютом в перинатальном периоде и в детском возрасте проводят ферментную заместительную терапию асфотазой альфа [18, 35, 37, 38]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.**

На сегодняшний день единственным патогенетическим методом лечения ГФФ является длительная ферментная заместительная терапия лекарственным препаратом асфотаза альфа, который представляет собой человеческий рекомбинантный тканенеспецифический химерный Fc-дека-аспартатный гликопротеин щелочной фосфатазы. На фоне лечения у пациентов достигается положительная динамика по таким признакам, как уровни биохимических субстратов ТНЩФ (неорганического пирофосфата и пиридоксаль-5-фосфата), минерализация костной ткани, структура костей, рост, мышечная сила, потребность в кислородной поддержке, болевой синдром, толерантность к физическим нагрузкам.

Клиническая эффективность и безопасность асфотазы альфа продемонстрирована в открытых нерандомизированных исследованиях с участием 69 пациентов (в основном с детской и инфантильной формами ГФФ).

У пациентов на фоне лечения асфотазой альфа отмечена положительная рентгенологическая динамика на протяжении первых 6 мес терапии (оценки +2 — значительное улучшение; +3 — полное или почти полное восстановление); по данным биопсии кости констатирована положительная динамика показателей минерализации костной ткани (толщина остеоида, отношение объема остеоида и объема костной ткани и время задержки минерализации костной ткани, увеличение показателя роста, приближающегося к возрастной норме). При применении пациентами асфотазы альфа продемонстрирована их лучшая выживаемость по сравнению с группой исторического контроля: 95% против 42% в возрасте одного года, 84% против 27% в возрасте 5 лет соответственно ( $p < 0,0001$  в модели Каплана – Мейера). По сравнению с группой исторического контроля, в которой выжил только 1 пациент из 20 (5%), нуждающихся

в искусственной вентиляции легких, в группе получающих терапию и нуждающихся в искусственной вентиляции легких выжили 76% (16/21) пациентов.

На фоне лечения асфотазой альфа (1 год и более ферментной заместительной терапии) у детей в возрасте от 2,5 до 7 лет отмечалась положительная динамика состояния стоматологического статуса (тканей пародонтального комплекса) — стабилизация временных зубов с подвижностью 1-й степени, несмотря на наличие рецессии десны в области этих зубов.

Рекомендованная схема применения асфотазы альфа — 2 мг/кг массы тела подкожно 3 раза/нед либо 1 мг/кг массы тела подкожно 6 раз/нед. Объем вводимого за 1 инъекцию лекарственного препарата не должен превышать 1 мл. При необходимости введения большего объема делают несколько инъекций в разные места.

Наиболее частые нежелательные явления — местные реакции, связанные с введением препарата, которые наблюдались у 73% пациентов в рамках клинических исследований. Большинство реакций со стороны места инъекции — легкие, самоограничивающиеся и не приводят к отмене терапии (табл. 2).

#### Симптоматическая терапия (табл. 3)

- При ГФФ не рекомендовано рутинное назначение препаратов группы «Витамин D и его аналоги»: его избыток может вызвать или усугубить гиперкальциемию, гиперкальциурию и нефрокальциноз [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Препараты группы «Витамин D и его аналоги» могут назначаться в случаях подтверждения его дефицита и при регулярном контроле уровня 25-OH витамина D в крови.
- В начале лечения асфотазой альфа применяют препараты кальция для коррекции гипокальциемии пациентам с ГФФ, у которых она наблюдается [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Гипокальциемия может наблюдаться в начале терапии асфотазой альфа.
- Необходимо соблюдение диеты с низким содержанием кальция наряду с увеличением объема выпиваемой жидкости с целью уменьшения гиперкальциурии пациентам с ГФФ, у которых она наблюдается [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**
- Пациентам с ГФФ не рекомендовано назначение препаратов из группы бисфосфонатов во избежание усугубления гипоминерализации костей [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Препараты из группы бисфосфонатов являются синтетическими

**Таблица 2.** Нежелательные явления на фоне терапии асфотазой альфа и принципы коррекции (по [17])

**Table 2.** Asfotase alfa adverse events and its correction (according to [17])

Нежелательное явление	Мониторинг и рекомендации
Местная реакция в местах введения препарата	<ul style="list-style-type: none"> <li>Регулярный мониторинг</li> <li>Соблюдение техники введения — инъекция подкожно, ротация мест введения</li> <li>В случае умеренной/средней степени выраженности возможно применение антигистаминных средств системного действия</li> </ul>
Липодистрофия	<ul style="list-style-type: none"> <li>Регулярный мониторинг</li> <li>Соблюдение техники введения — инъекция подкожно, ротация мест введения</li> </ul>
Гипер-/гипокальциемия	<ul style="list-style-type: none"> <li>Контроль диеты (пониженное содержание кальция)</li> <li>Контроль уровня паратиреоидного гормона в крови, уровня общего и ионизированного кальция в крови, уровня неорганического фосфора в крови, исследование уровня 25-ОН витамина D в крови</li> <li>Может потребоваться введение в рацион препаратов кальция, а также препаратов группы «Витамин D и его аналоги» при их дефиците</li> </ul>
Краниосиностоз	<ul style="list-style-type: none"> <li>Регистрировался в клинических исследованиях у пациентов на терапии асфотазой альфа</li> <li>Мониторинг исходно, каждые 3 мес в первый год, далее каждые 6 мес до 3 лет и каждые 12 мес после 3 лет</li> <li>Контроль диска зрительного нерва</li> <li>Оценка неврологической симптоматики</li> <li>Компьютерная томография головного мозга / рентгенография всего черепа в одной или более проекциях и/или магнитно-резонансная томография головного мозга при подозрении на развитие краниосиностоза</li> <li>Решение вопроса об оперативном лечении при подтверждении краниосиностоза</li> </ul>
Нефрокальциноз	<ul style="list-style-type: none"> <li>Регистрировался в клинических исследованиях у пациентов на терапии асфотазой альфа</li> <li>Ультразвуковое исследование почек и кальций-креатининовое соотношение в разовой порции мочи</li> <li>Оценка признаков исходно и каждые 3 мес при перинатальной/инfantильной формах; исходно и каждые 6 мес при детской/взрослой формах</li> </ul>
Гиперчувствительность	<ul style="list-style-type: none"> <li>Просвещать / обсуждать с пациентом (родителями) при каждом посещении</li> <li>Избегать инъекций, если пациенту проводится вакцинация или анестезия в тот же день</li> <li>При развитии реакции гиперчувствительности прекратить введение асфотазы альфа и рассмотреть вопрос о начале соответствующего лечения, включая: <ul style="list-style-type: none"> <li>введение эпинефрина</li> <li>введение антигистаминного средства системного действия</li> <li>в/в введение кортикостероидов системного действия</li> <li>инфузионную терапию для управления гипотензией и коррекции объема</li> <li>при респираторных симптомах — применение ингаляционных селективных бета-2-адреномиметиков</li> <li>при тяжелых нарушениях функции дыхания и появлении цианоза — применение кислорода (маска, носовые канюли)</li> <li>при необходимости — сердечно-легочная реанимация</li> </ul> </li> <li>Оценить риски и преимущества, связанные с продолжением лечения асфотазой альфа; если принято решение о продлении — мониторинг признаков и симптомов реакции гиперчувствительности; доступ к препаратам и оборудованию для купирования повторных реакций</li> </ul>

**Таблица 3.** Сопутствующая и симптоматическая терапия при гипофосфатазии

**Table 3.** Concomitant and symptomatic hypophosphatasia therapy

Препараты	Мониторинг и рекомендации
Противосудорожная терапия	<ul style="list-style-type: none"> <li>Требуется подбор в специализированных центрах</li> </ul>
Пиридоксин	<ul style="list-style-type: none"> <li>Необходимо назначение при развитии витамин-В<sub>6</sub>-зависимых судорог при перинатальной/инfantильной формах в максимальных терапевтических дозах</li> <li>Длительность терапии определяется индивидуально</li> </ul>
Антигистаминные средства системного действия	<ul style="list-style-type: none"> <li>Возможно назначение при развитии умеренных/средних реакций в местах введения препарата</li> </ul>
Препараты, обладающие обезболивающим действием (нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Возможно курсовое назначение для купирования болевого синдрома</li> </ul>
Препараты кальция	<ul style="list-style-type: none"> <li>Назначение должно проводиться при строгом контроле уровня кальция. Противопоказаны при гиперкальциемии</li> </ul>
Бисфосфонаты	<ul style="list-style-type: none"> <li>Противопоказаны, поскольку могут ухудшить течение гипофосфатазии</li> </ul>
Витамин D и его аналоги	<ul style="list-style-type: none"> <li>Противопоказано назначение препаратов группы «Витамин D и его аналоги» в высоких дозах</li> <li>Назначение должно проводиться под контролем уровня 25-ОН витамина D в крови</li> </ul>

аналогами неорганического пирофосфата и усугубляют гипоминерализацию костей.

- При судорогах пациентам с ГФФ назначают внутривенно пиридоксин (начальная доза 100 мг с последующим введением 10–30 мг/кг/сут в 3 приема) с целью купирования данного состояния [39–43]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** У пациентов с ГФФ дефосфорилирование пиридоксаль-5-фосфата, метаболита витамина В<sub>6</sub>, в пиридоксаль ингибируется из-за снижения активности ТНЩФ. Поскольку пиридоксаль может проходить через клеточные мембраны, а пиридоксаль-5-фосфат — нет, центральная нервная система испытывает дефицит витамина В<sub>6</sub>, что вызывает судороги. То есть судороги при ГФФ обычно являются витамин-В<sub>6</sub>-зависимыми и лечатся пиридоксином.

Однако некоторые пациенты реагируют на пиридоксин только временно или не реагируют. В такой ситуации может потребоваться назначение противосудорожных препаратов. В этом случае также следует учитывать возможность развития энцефалопатии. В настоящее время нет данных о том, можно ли прекратить прием пиридоксина после начала ферментной заместительной терапии [18].

- Пациентам с ГФФ при наличии болевого синдрома показано курсовое назначение нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов [17, 44, 45]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

#### Хирургическое лечение

- Пациентам с ГФФ и выраженными скелетными деформациями показано оперативное лечение в ортопедических центрах при наличии показаний для их коррекции и отсутствии противопоказаний [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Может потребоваться оперативное лечение с применением конструкций для остеосинтеза при наличии у пациента переломов, псевдопереломов или развития ложных суставов вследствие замедленной/нарушенной консолидации костных отломков. При развитии краниосиностоза пациенты могут нуждаться в нейрохирургических операциях [26, 46].

#### Иное лечение

- При тяжелой инфантильной форме ГФФ с дыхательной недостаточностью в зависимости от клинической ситуации рекомендовано проведение респираторной поддержки согласно соответствующим рекомендациям в связи с повышенным риском гипоплазии легких [26, 47]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Могут потребоваться неинвазивная искусственная вентиляция легких, СРАР — постоянное положительное давление в дыхательных путях, BiPAP — двухфазное постоянное положительное давление в дыхательных путях, интубация и искусственная вентиляция легких / высокочастотная искусственная вентиляция легких. Может быть рассмотрено проведение ингаляционной и лекарственной терапии по поводу легочной гипертензии, например ингаляционное введение оксида азота, экстракорпоральная мембранная оксигенация, постановка временной трахеостомы и др. [26], в соответ-

ствии с клиническими рекомендациями по легочной гипертензии у детей.

- Необходимо рассмотреть протезирование зубов и/или установку зубных имплантатов при отсутствии зубов у пациентов с ГФФ с целью достижения функционального и эстетического эффектов [48]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 4.** Услуги, имеющиеся в Приказе Минздрава России от 13 октября 2017 г. № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»: протезирование зубов полными съемными пластиночными протезами, протезирование частичными съемными пластиночными протезами, протезирование съемными бюгельными протезами, внутрикостная дентальная имплантация. Необходим также уход за зубами. Раннее обучение строгой гигиене полости рта необходимо для предотвращения или замедления развития пародонтита [49].

#### МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

- Пациентам с ГФФ проводят физиотерапию и лечебную физкультуру, направленные на нормализацию мышечного тонуса и укрепление мышечного каркаса, с целью минимизации риска переломов и повышения физической активности, улучшения адаптации в обществе и повышения качества их жизни [50, 51]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Методики должны выбираться индивидуально, согласно возможностям пациента — как возрастным, так и функциональным. Также проводимые мероприятия должны выбираться таким образом, чтобы пациент / законные представители сохраняли приверженность им.

Упражнения в воде обеспечивают умеренное сопротивление в условиях пониженной гравитации, что способствует укреплению мышц, минимизируя боль и снижая риск переломов.

Следует избегать контактных видов спорта или других активностей с возможными рисками травматизации.

Прыжки и подскоки следует рекомендовать только по решению врача на основании состояния костной ткани.

Возможно применение ортопедических устройств для коррекции деформаций и костных нарушений (по показаниям).

Реабилитационные курсы (массаж медицинский, лечебная физкультура, посуставная гимнастика, позовая коррекция, гидропроцедуры, психолого-педагогическая помощь) желательно проводить в условиях дневного стационара с частотой 3–4 раза в год.

Медицинский (лечебный) массаж — это метод лечения и профилактики, представляющий собой совокупность приемов дозированного механического воздействия на различные участки поверхности тела пациента, производимого руками массажиста. Массаж усиливает обменные процессы в коже, повышает мышечный тонус. Массаж следует начинать с поглаживания, далее переходят к разминанию мышц. В местах значительного снижения плотности костей выполняется вибрация. Массаж проводится курсами ежедневно или через день. Курс лечения — от 10 до 25 процедур с перерывами от 10 дней до 2 мес.

Лечебная физкультура — это система применения самых разнообразных средств физкультуры в целях профилактики, лечения и реабилитации. Она должна включать как ежедневную гигиеническую гимнасти-

ку (зарядку), так и лечебную гимнастику. Составляют индивидуальную программу упражнений, которые также выполняются курсами [52].

Обязательно включение в комплексную программу реабилитации работы медицинского психолога — как с самими пациентами, так и с членами их семей. Поскольку заболевание носит прогрессирующий характер, необходимо помочь пациенту «принять» диагноз, адаптировать его к жизни, дать возможность максимально реализовать его способности к обучению и самостоятельной жизни в дальнейшем. Ввиду частой сочетанной неврологической патологии также необходимо проведение занятий с медицинским психологом с целью коррекции возможного когнитивного дефицита у пациентов. Также важно включение занятий с логопедом для предупреждения и коррекции речевых нарушений. Система коррекционно-логопедической работы с детьми предусматривает раннее начало онтогенетически последовательного логопедического воздействия, опирающегося на сохранные функции. В основе коррекционных мероприятий лежит принцип двигательной-кинестетической стимуляции [53].

#### ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Беременным женщинам проводят ультразвуковое исследование внутриутробного ребенка с целью ранней диагностики ГФФ, принятия решения о дальнейшей тактике ведения беременности, родоразрешения, раннего терапевтического вмешательства и улучшения прогноза [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Исследование проводится в рамках скрининга беременных, при наличии показаний — чаще, кратность исследования определяется индивидуально.

При проведении ультразвукового исследования у беременных женщин возможно выявление случаев перинатальной формы ГФФ. Со II триместра беременности при ультразвуковой диагностике могут быть выявлены характерные признаки:

- изменения со стороны скелета (укорочение, истончение ребер; укорочение, деформации конечностей);
- внутриутробная задержка роста;
- снижение экзогенности костей;
- мягкий (мембранозный) череп, отчетливо определяемый серп мозга;
- многоводие.
- Семьям с отягощенным анамнезом по ГФФ (родителям, близким родственникам) при планировании беременности с целью прогноза потомства, разъяснения генетического риска и возможностей пренатальной диагностики рекомендовано проведение медико-генетического консультирования [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** В семьях с отягощенным анамнезом возможно проведение пренатальной диагностики ГФФ — молекулярно-генетической диагностики (поиск мутаций в гене *ALPL*) при условии известного генотипа пробанда.
- Пациентам с ГФФ не рекомендовано проводить вакцинацию в день инъекции асфотазы альфа с целью точной оценки реакций на лечебный препарат / вакцину [17]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** ГФФ не является противопоказанием к проведению профилактических приви-

вок. При необходимости вакцинации у пациентов на ежедневной терапии асфотазой альфа следует пропустить день введения лекарственного препарата. Данная рекомендация основана на клиническом опыте сообщества экспертов.

#### Диспансерное наблюдение

- Всем пациентам с ГФФ показано проведение общего (клинического) анализа крови с целью контроля на фоне терапии асфотазой альфа [17]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Кратность исследования определяется индивидуально, в среднем 1 раз в год. Пациентам, получающим асфотазу альфа, — согласно схеме (см. табл. 3).
- Всем пациентам с ГФФ рекомендовано определение активности щелочной фосфатазы в крови как основного диагностического биохимического маркера с целью оценки эффективности терапии [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Исследование проводится двукратно с интервалом 1 нед при постановке диагноза и далее 1 раз в 6 мес планоно, в случае начала ферментной заместительной терапии — каждые 3 мес (табл. 4).
- С целью оценки кальциевого обмена проводят исследование уровня общего и ионизированного кальция в крови [17]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Кратность исследования определяется индивидуально, в среднем 1 раз в 6 мес.
- Всем пациентам с ГФФ для оценки кальций-фосфорного обмена рекомендовано исследование уровня неорганического фосфора в крови, исследование уровня 25-ОН витамина D в крови, паратиреоидного гормона в крови [17, 18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Кратность исследования определяется индивидуально, в среднем 1 раз в 6 мес (см. табл. 4).
- Всем пациентам с клиническими признаками ГФФ с целью оценки функции почек проводят исследование уровня креатинина, мочевины в крови; всем пациентам с клиническими признаками ГФФ с целью своевременной диагностики нефрокальциноза — определение соотношения кальций/креатинин; взрослым пациентам с ГФФ с целью оценки функции почек — определение скорости клубочковой фильтрации [17]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Частота определяется индивидуально. Пациентам, получающим асфотазу альфа, — по схеме (см. табл. 4).
- Всем пациентам с клиническими признаками ГФФ показано определение активности аспаратамиотрансферазы, аланинаминотрансферазы, уровня свободного и связанного билирубина в крови [17]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Исследование проводится всем пациентам при диагностике, далее — при диспансерном наблюдении — пациентам, получающим асфотазу альфа.
- Всем пациентам с ГФФ с целью исключения гиперкальциемии рекомендовано исследование уровня кальция в моче [17]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Кратность исследования определяется индивидуально, в среднем 1 раз в 6 мес (обязатель-

**Таблица 4.** Контролируемые лабораторные показатели у пациентов с гипофосфатазией (по [17])

**Table 4.** Controlled laboratory parameters in patients with hypophosphatasia (according to [17])

Лабораторный показатель	Сроки выполнения	Примечания
Определение активности щелочной фосфатазы в крови	Перинатальная/младенческая форма: при постановке диагноза, через 3, 6, 12 мес, далее каждые 6 мес  Детская/взрослая форма: при постановке диагноза, через 2 нед, 3, 6 и 12 мес, далее ежегодно	<ul style="list-style-type: none"> <li>Важно для постановки диагноза</li> <li>Необходимо учитывать контрольные диапазоны с поправкой на возраст и пол</li> <li>Значительные отклонения требуют расширенного диагностического поиска</li> <li>Полезно при оценке комплаенса</li> <li>Образец анализа следует разбавить для получения точного показателя</li> </ul>
Пиридоксаль-5-фосфат в крови	Перинатальная/младенческая форма: при постановке диагноза, через 1, 3, 6 и 12 мес, далее ежегодно  Детская/взрослая форма: при постановке диагноза, через 3 мес, далее ежегодно	<ul style="list-style-type: none"> <li>Активная форма витамина В<sub>6</sub></li> <li>Добавки, содержащие пиридоксин, могут повлиять на результат</li> <li>В связи с трудностями в тестировании из-за распада на фоне приема асфотазы альфа необходимо в пробирку добавлять ингибитор щелочной фосфатазы, например левамизол</li> </ul>
Фосфоэтаноламин (ФЭА) мочи (исследование аминокислот и метаболитов в моче, комплексное определение концентрации на аминокислоты, комплексное определение концентрации на аминокислоты методом высокой эффективной жидкостной хроматографии)	Перинатальная/младенческая форма: при постановке диагноза, через 1, 3, 6 и 12 мес, далее ежегодно  Детская/взрослая форма: при постановке диагноза, через 3 мес, далее ежегодно	<ul style="list-style-type: none"> <li>Для подтверждения диагноза</li> </ul>
Исследование уровня общего и ионизированного кальция в крови (Ca)	Перинатальная/младенческая форма: при постановке диагноза, через 1, 3, 6 и 12 мес, далее ежегодно; при острой гиперкальциемии  Детская/взрослая форма: при постановке диагноза, через 3 мес, далее ежегодно	<ul style="list-style-type: none"> <li>Кальций сыворотки необходимо скорректировать с учетом уровня альбумина в крови</li> <li>Исследование ионизированного кальция предпочтительнее (более стабильно)</li> <li>Гиперкальциемия может быть очевидной при диагнозе</li> <li>Гиперкальциемия может развиться на фоне терапии; вероятно необходимость дополнительного контроля на фоне терапии асфотазой альфа</li> <li>Если состояние не улучшается, требуется более частая оценка показателя</li> <li>Отклонения кальция редки у взрослых, однако могут находиться на верхней границе нормы</li> </ul>
Исследование уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) в крови	При постановке диагноза и далее периодически, опираясь на метаболизм кальция, индивидуально	<ul style="list-style-type: none"> <li>Для обнаружения изменений костного/минерального обмена</li> <li>Связано с долгосрочным уровнем кальция в крови</li> <li>Выполняется при обнаружении отклонений кальция</li> </ul>
Исследование уровня 25-ОН витамина D в крови	Перинатальная/младенческая форма: при постановке диагноза, через 1, 3, 6 и 12 мес и далее ежегодно после достижения нормального уровня  Детская/взрослая форма: при постановке диагноза, через 3, 6 и 12 мес, далее ежегодно после достижения нормального уровня	<ul style="list-style-type: none"> <li>Для исключения иной причины недостаточности минерализации</li> <li>Обеспечение необходимым добавлением препарата группы «Витамин D и его аналоги» при лечении</li> <li>Пациенты с подтвержденным дефицитом должны получать препарат из группы «Витамин D и его аналоги» (а также комбинированных), а кроме того, регулярно контролироваться</li> </ul>
Исследование уровня неорганического фосфора в крови	Перинатальная/младенческая форма: при постановке диагноза, через 1, 3, 6 и 12 мес, далее ежегодно  Детская/взрослая форма: при постановке диагноза, через 3 мес, далее ежегодно	<ul style="list-style-type: none"> <li>Мониторирование уровня неорганического фосфора в крови (в клинических исследованиях первоначальные изменения уровня неорганического фосфора в крови были разными в ответ на лечение, у одних пациентов отмечалось повышение, у других — понижение, однако на фоне продолжительного лечения значения нормализовались. Некоторые случаи снижения фосфата совпали со снижением кальция в сыворотке в первые недели лечения, вероятно, в связи с повышением минерализации костей)</li> <li>Рекомендовано более частое обследование, если пациент не отвечает на терапию</li> </ul>

Таблица 4. Окончание

Table 4. Ending

Лабораторный показатель	Сроки выполнения	Примечания
Скрининговые лабораторные исследования (общий (клинический) анализ крови развернутый, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови)	Перинатальная/младенческая форма: при постановке диагноза, через 3, 6, 9 и 12 мес, далее ежегодно  Внепланово при обострении состояния вплоть до нормализации  Детская/взрослая форма: при постановке диагноза, через 6 мес, далее ежегодно	
Оценка функции почек (исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня мочевины в крови)	Перинатальная/младенческая форма: при постановке диагноза, далее каждые 3 мес  Внеплановый анализ при обострении состояния  Детская/взрослая форма: при постановке диагноза, через 6 мес, далее ежегодно	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Креатинин, мочевины</li> <li>• Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) взрослым</li> <li>• Отношение кальция/креатинин (Ca/Cr) мочи (мониторинг нефрокальциноза)</li> </ul>
Исследование уровня кальция в моче	Исследование обязательно при наличии гиперкальциемии и/или признаков нефрокальциноза	

но при наличии гиперкальциемии и/или признаков нефрокальциноза). Получающим асфотазу альфа — по схеме (см. табл. 4).

- С целью всесторонней оценки состояния костной ткани всем пациентам с ГФФ показана рентгенография пораженной части костного скелета (рентгенография черепа, грудной клетки, длинных трубчатых костей верхних и нижних конечностей, включая кости кисти, коленный сустав, лучезапястный сустав и др.) [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Характерные рентгенографические изменения костной ткани включают деформации и укорочение трубчатых костей, остеохондральные выросты длинных трубчатых костей — шпоры Бодлера. Можно выявить расширение зон роста, неравномерность зоны временной кальцификации и расширение метафизов с чередованием участков остеопороза и остеосклероза. Так называемые «языки пламени» или просветления, которые проецируются от зон роста в диафизы, отличаются ГФФ от рахита и/или метафизарной остеодисплазии. Костный возраст, как правило, отстает от паспортного. При исследовании черепа выявляют гипоминерализацию костной ткани (мембранозный череп), краниосиностозы и симптом «пальцевых вдавлений» — характерный признак, наблюдаемый на рентгенограммах при повышении внутричерепного давления. У взрослых пациентов могут выявляться хондрокальциноз, псевдопереломы и псевдоподагра. Кратность исследований определяется индивидуально, в среднем 1 раз в год (табл. 5, 6).
- Для оценки минеральной плотности костной ткани всем пациентам с ГФФ с 5-летнего возраста показано проведение рентгеноденситометрии [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

Кратность исследования определяется индивидуально. Получающим асфотазу альфа — см. табл. 6.

- Всем пациентам с ГФФ с целью выявления нефрокальциноза показано проведение ультразвукового исследования почек [17, 18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Кратность исследования определяется индивидуально, в среднем 1 раз в год.
- Пациентам с ГФФ при наличии неврологической симптоматики с целью выявления эпилептической активности рекомендована электроэнцефалография [25, 26]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Проводятся в том числе амплитудно-интегрированная электроэнцефалография, энцефалография с видеомониторингом. Кратность исследования определяется индивидуально, но не реже 1 раза в год.
- При наличии у пациента с ГФФ краниосиностоза, неврологической симптоматики с целью диагностики патологии черепных швов, прогрессирующих изменений белого вещества мозга рекомендованы нейросонография и/или компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография головного мозга [26–28, 30]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Кратность исследования определяется индивидуально, но не реже 1 раза в 24 мес, наркоз — по показаниям.
- Пациентам с ГФФ старше 5 лет при отсутствии противопоказаний с целью оценки функции дыхательной системы рекомендовано определение функции внешнего дыхания (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, при необходимости — исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов) [18, 31, 32]. **Уровень убедительности рекомендаций — С,**

**Таблица 5.** Рекомендации по наблюдению за пациентами с перинатальной/младенческой формой гипофосфатазии, получающими терапию асфотазой альфа

**Table 5.** Guidelines for follow-up of patients with perinatal/infantile hypophosphatasia treated with asfotase alfa

Исследование	Частота выполнения	Примечания
Рентгенография пораженной части костного скелета (рентгенографии черепа, грудной клетки, длинных трубчатых костей верхних и нижних конечностей, включая кости кисти, коленный сустав, лучезапястный сустав и др. в зависимости от клинической ситуации)*	При постановке диагноза, через 3, 6, и 12 мес, и далее ежегодно для запястий и каждые 2 года для колен или по клиническим показаниям	<ul style="list-style-type: none"> <li>Важно для диагностики</li> <li>Комплексное обследование скелета</li> <li>Рентгенография обоих коленных суставов, лучезапястных суставов и грудной клетки необходимы для мониторинга терапии</li> <li>Необходимо рассмотреть возможность корректировки дозы асфотазы альфа через 6 месяцев лечения при отсутствии улучшения или если не выявлены другие причины лекарственной неэффективности</li> <li>Согласно данным исследований, частота проведения — каждые 3 мес</li> </ul>
Оценка респираторной функции	При постановке диагноза и далее по показаниям (с 5 лет)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Важная оценка/консультация для данной группы пациентов</li> <li>Обеспечение дыхательной функции: комнатный воздух, оксигенотерапия, неинвазивная вентиляция легких, CPAP, BiPAP, искусственная вентиляция легких, трахеостомия</li> <li>Исследование сна перед выпиской и во время оценки дыхательной функции</li> <li>Оценка легочной функции перед полетами — рассмотреть возможность имитации гипоксии на высоте</li> </ul>
Антропометрические исследования	При постановке диагноза, каждые 3 мес до 4 лет и далее каждые 6 мес	<ul style="list-style-type: none"> <li>Длина тела / рост, вес, окружность головы</li> <li>Рутинно проводится при осмотре врачом-педиатром</li> </ul>
Моторные навыки	При постановке диагноза, через 3, 6, 12 мес и далее ежегодно	<ul style="list-style-type: none"> <li>Оценивать изменения при плановых посещениях</li> </ul>
Болевые ощущения	При постановке диагноза, ежемесячно в течение первых 6 мес, далее каждые 3 мес	<ul style="list-style-type: none"> <li>Оценивать при каждом посещении врача</li> </ul>
Безопасность асфотазы альфа	Возможные нежелательные явления терапии асфотазой альфа (см. табл. 2)	

*Примечание.* Рентгенография костей скелета включает прямые проекции ступней (метатарзальные кости), большеберцовой и малоберцовой костей (включая головку бедра), грудную клетку, позвоночник (+ боковая проекция), череп (дно черепа, включая боковую проекцию). С ростом и закрытием эпифизов в основном проводят рентгенографию характерных проблемных зон с индивидуальным подходом, что является более полезным, чем рентгенография всего скелета. Скрининговые исследования для оценки прогрессирования процесса, основных осложнений (кифосколиоз, хондрокальциноз, снижение минеральной плотности) или осложнений, характерных для разных возрастных периодов (например, краниосиностоз у детей, стрессовый перелом плюсневой кости у взрослых), должны проводиться в зависимости от возраста. <\*> — рентгенография лучезапястного сустава (левого) в прямой проекции может использоваться для мониторинга состояния эпифизов и оценки костного возраста у детей с ГФФ до подросткового возраста и проводиться ежегодно.

*Note.* Bones X-ray includes frontal views of the feet (metatarsal bones), tibia and fibula (femoral head included), chest, spine (+ lateral view), skull (cranial floor, + lateral view). X-ray of typical problem areas within growth and epiphyseal closure is commonly performed with individual approach. It is more useful compared to full-body examination. Screening studies to assess process progression, major complications (kyphoscoliosis, chondrocalcinosis, reduced bone mineral density), or complications typical for different age periods (craniosynostosis in children, stress fracture of metatarsal bone in adults) should be performed according to the age. <\*> — wrist joint X-ray (left) in frontal view can be used annually to monitor the status of epiphyses and bone age assessment in children with hypophosphatasia before adolescence.

**уровень достоверности доказательств — 5.**

Исследование следует проводить в зависимости от показаний, в среднем 1 раз в год. Возможно проведение пульсоксиметрии.

- Всем пациентам с ГФФ при стоматологическом обследовании рекомендовано проведение конусно-лучевой томографии или панорамной томографии челюстей (компьютерная томография челюстно-лицевой области, панорамная рентгенография верхней челюсти, панорамная рентгенография нижней челю-

сти, ортопантомография, спиральная компьютерная ортопантомография) для оценки минеральной плотности и снижения уровня альвеолярной кости [18].

**Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Кратность исследований определяется индивидуально, в среднем 1 раз в год.

- Детям грудного возраста с ГФФ, не отвечающим на ферментную заместительную терапию в течение 3–6 мес (или детям старше 6–9 мес) или детям

**Таблица 6.** Рекомендации по мониторингу для пациентов детского возраста с 6 мес до 18 лет с гипофосфатазией, получающих асфотазу альфа (по [17])

**Table 6.** Guidelines for monitoring of pediatric patients from 6 months to 18 years of age with hypophosphatasia treated with asfotase alfa (according to [17])

Исследование	Частота проведения	Примечания
Рентгенография пораженной части костного скелета (рентгенографии черепа, грудной клетки, длинных трубчатых костей верхних и нижних конечностей, включая кости кисти, коленный сустав, лучезапястный сустав и др. в зависимости от клинической ситуации)	При постановке диагноза, через 6 и 12 мес, и далее ежегодно для запястий и каждые 2 года для коленных суставов или по клиническим показаниям	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Комплексное обследование костной системы при необходимости</li> <li>• С двух сторон лучезапястные суставы / коленные суставы для мониторинга терапии</li> <li>• Использовать шкалы для оценки тяжести рахита</li> </ul>
Проведение рентгеноденситометрии	На усмотрение врача, но не реже чем каждые 2 года	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Для детей &lt; 3 лет нет нормализованных значений, можно использовать абсолютные значения минеральной плотности костной ткани для оценки изменений</li> </ul>
Определение респираторной функции — функции внешнего дыхания (ФВД) (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, при необходимости — исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов)	При постановке диагноза и далее по показаниям	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Врач-оториноларинголог требуется детям старше 5 лет при появлении первых симптомов при подозрении на обструкцию верхних дыхательных путей</li> <li>• ФВД при подозрении на снижение дыхательной функции</li> <li>• Ежегодная оценка состояния у пациентов с бронхомаляцией и ларингомаляцией</li> </ul>
Зубы	При постановке диагноза, регулярный гигиенический уход	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Только после прорезывания зубов</li> </ul>
Антропометрия	При постановке диагноза, каждые 3 мес до 4 лет, далее каждые 6 мес	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Длина/рост, вес, окружность головы</li> <li>• Рутинно проводится при осмотре врачом-педиатром</li> </ul>
Оценка развития	При постановке диагноза	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Проводится врачом-педиатром/врачом-терапевтом</li> </ul>
Мобильная активность	При постановке диагноза, через 3 мес и далее ежегодно	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тест 6-минутной ходьбы (амбулаторно детям ≥ 5 лет)</li> <li>• AIMS и GMFM возможны для применения детям младшего возраста</li> <li>• По возможности оценка в сравнении видеозаписей</li> </ul>
Походка	При постановке диагноза, через 6 и 12 мес, далее ежегодно	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дополнительную оценку можно включить по результатам осмотра на 12 мес</li> </ul>
Мышечная сила	При постановке диагноза, через 6 и 12 мес, далее ежегодно	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Динамометрия, оценка силы захвата и силы зажима</li> </ul>
Желудочно-кишечный тракт	При постановке диагноза, через 6 и 12 мес, далее ежегодно	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мониторинг случаев гастроэзофагеального рефлюкса и аспирации (повторные поперхивания, пневмонии)</li> </ul>
Питание	При постановке диагноза и далее ежегодно	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оценка нутритивного статуса, включая уровень кальция / ионизированного кальция в крови, витамины</li> </ul>
Безопасность асфотазы альфа	Возможные нежелательные явления терапии асфотазой альфа (см. табл. 2)	

Примечание. AIMS — шкала детской моторики Альберты (Alberta Infant Motor Scale); GMFM — тест оценки больших моторных функций (Gross Motor Function Measure).

Note. AIMS — Alberta Infant Motor Scale; GMFM — Gross Motor Function Measure.

с рецидивом жалоб / сниженной минерализацией костей рекомендовано дополнительное проведение рентгенографии пораженной части скелета и лабораторных исследований (определение активности щелочной фосфатазы в крови, уровня пиридоксаль-5-фосфата в крови, исследование уровня паратиреоидного гормона в крови, исследование уровня общего и ионизированного кальция в крови, исследование уровня неорганического фосфора в крови, исследование уровня 25-ОН витамина D в крови, исследования уровня магния в крови, отношения кальция/креатинина в моче) [17]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.**

**Уровень достоверности доказательств — 5.**

- Рекомендовано ведение пациентов с ГФФ мультидисциплинарной командой специалистов с целью оказания качественной медицинской помощи [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Ввиду того что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей, пациентам с ГФФ, имеющим нарушения функ-

ций соответствующих органов и систем, показаны первичные и повторные консультации врача-генетика, врача-невролога, врача-нейрохирурга, врача-эндокринолога, врача детского эндокринолога, врача травматолога-ортопеда, врача-стоматолога, врача-нефролога, врача-пульмонолога, врача-оториноларинголога / врача сурдолога-оториноларинголога, врача-офтальмолога, врача-педиатра/врача-неонатолога/врача-терапевта / врача общей практики (семейного врача), врача по медицинской реабилитации / врача физической и реабилитационной медицины, а также врачей других специальностей. Кратность консультаций определяется индивидуально с учетом возраста и тяжести заболевания. Врач общей практики (семейный врач) в отношении пациентов детского возраста должен лишь на первичном этапе осуществить маршрутизацию (направление) к врачу-педиатру; осуществлять «оказание медицинской помощи детям в амбулаторных условиях по острым заболеваниям» / «оказание медицинской помощи детям в амбулаторных условиях по острым заболеваниям, диспансерное наблюдение за детьми первого года жизни и детьми с хроническими заболеваниями»; при возникновении потребности — оказать медицинскую помощь в неотложной и экстренной формах в условиях отсутствия врача-педиатра в первичном звене (на этапе первичной медико-санитарной медицинской помощи).

- С целью оценки двигательной активности всем пациентам с ГФФ показано проведение 6-минутного теста ходьбы [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Кратность исследования определяется индивидуально, в среднем не реже 1 раза в год.
- Пациентам с ГФФ с проявлениями гастроэнтерологических нарушений проводят мониторинг гастроэзофагеального рефлюкса с целью профилактики аспирационной пневмонии [17, 18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Проводится в соответствии с клиническими рекомендациями по гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

### ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Пациентам с ГФФ в зависимости от необходимости может быть оказана медицинская помощь любого вида, условия, формы, предусмотренных законодательством Российской Федерации.

Ведением пациентов с ГФФ обычно занимается врач-педиатр/врач-терапевт/врач травматолог-ортопед/врач-эндокринолог / врач детский эндокринолог / врач-нефролог.

Чаще госпитализация осуществляется в педиатрическое/терапевтическое отделение или в хирургическое/травматолого-ортопедическое отделение, также лечение может проводиться в эндокринологическом, нефрологическом, пульмонологическом, неврологическом и других отделениях в зависимости от доминирующих симптомов заболевания.

Примерное количество дней нахождения в круглосуточном стационаре — 10–14, в дневном стационаре при оказании плановой медицинской помощи — 5–7 дней (индивидуально — в зависимости от необходимости).

При ферментной заместительной терапии начало терапии рекомендовано проводить в стационаре с дальнейшим переводом на амбулаторно-поликлинический

этап с динамическим наблюдением врачом-педиатром/врачом-терапевтом.

Повторная госпитализация в стационар осуществляется для контроля динамики терапии, побочных эффектов терапии, лечебной физкультуры, физиотерапии, контроля состояния костной ткани и других органов и систем.

Плановая вакцинация у пациентов с ГФФ проводится в соответствии с национальным календарем профилактических прививок.

### Показания для плановой госпитализации

1. Проведение диагностики и лечения, требующих продолжительного (дневное или круглосуточное пребывание) медицинского наблюдения и мониторинга клинико-лабораторных показателей.
2. Необходимость проведения различных видов экспертиз или обследований в медицинской организации при невозможности проведения их в амбулаторных условиях (в том числе оформление заключения федерального консилиума / врачебной комиссии).
3. Состояние, требующее активного лечения и круглосуточного медицинского наблюдения (хирургическая коррекция скелетных деформаций, подбор противосудорожной терапии и др.).
4. Состояние, требующее проведения высокотехнологичных методов лечения (в том числе контроль эффективности ферментной заместительной терапии).
5. Отсутствие возможности обеспечения ферментной заместительной терапии в амбулаторных и стационарозамещающих условиях.
6. Необходимость проведения различных видов экспертиз или обследований в медицинской организации, требующих динамического наблюдения, при невозможности проведения их в амбулаторных условиях.

### Показания для неотложной/экстренной госпитализации

1. Острые угрожающие жизни и развитием осложнений состояния, требующие неотложного лечения, в том числе интенсивной терапии, а также круглосуточного медицинского наблюдения и проведения специальных видов обследования и лечения.

### Показания к выписке пациента из стационара

1. Отсутствие угрозы для жизни пациента и угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения по завершении диагностических мероприятий.
2. Стабилизация состояния и основных клинико-лабораторных показателей патологического процесса, отсутствие необходимости в продолжительном медицинском наблюдении (дневное или круглосуточное пребывание в стационаре).
3. Выполнен план обследования и лечения пациента, даны рекомендации по дальнейшему наблюдению и лечению.
4. Необходимость перевода пациента в другое медицинское учреждение или учреждение социального обеспечения.

### ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Перинатальная форма ГФФ без своевременно оказанной помощи практически всегда летальна.

При инфантильной и детской формах прогноз для жизни определяется степенью поражения костей, наличием судорог и гипоплазии легких, необходимостью кислородной поддержки. Без проведения патогенетической

терапии смертность среди пациентов с инфантильной формой ГФФ составляет 50% в первые 9 мес жизни и в основном обусловлена дыхательной недостаточностью. В отсутствие терапии при инфантильной и детской формах прогноз в отношении инвалидизации и качества жизни неблагоприятный [54].

При наличии гиперкальциемии, осложненной нефрокальцинозом, при его прогрессировании возможно развитие почечной недостаточности.

При взрослой форме ГФФ прогноз для жизни благоприятный, но при естественном течении болезни возможна инвалидизация пациента в результате нарушения функции опорно-двигательного аппарата в связи с развитием псевдоподагры, хондрокальциноза, артропатий и нарушением трудоспособности.

При одонтогипофосфатазии прогноз для жизни также благоприятный.

#### ORCID

**А.А. Баранов**

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

**Т.Т. Батышева**

<https://orcid.org/0000-0003-0928-2131>

**О.В. Быкова**

<https://orcid.org/0000-0001-6576-1765>

**Н.Д. Вашакмадзе**

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

**Е.В. Вислобокова**

<https://orcid.org/0000-0002-0791-4302>

**А.В. Витебская**

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

**Е.А. Вишнева**

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

**В.Ю. Воинова**

<https://orcid.org/0000-0001-8491-0228>

**Н.В. Журкова**

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Whyte MP. Hypophosphatasia — aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(4):233–246. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.14>
- Millán JL, Whyte MP. Alkaline phosphatase and hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int.* 2016;98(4):398–416. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-015-0079-1>
- Mornet E, Yvard A, Taillandier A, et al. A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population. *Ann Hum Genet.* 2011;75(3):439–445. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2011.00642.x>
- Гуркина Е.Ю., Воинова В.Ю., Кузенкова Л.М. и др. Гипофосфатазия. Обзор клинических случаев, опубликованных в РФ // *PMЖ.* — 2021. — № 2. — С. 42–48. [Gurkina EYu, Voinova VYu, Kuzenkova LM, et al. Hypophosphatasia. Review of clinical cases published in the Russian Federation. *RMJ.* 2021;(2):42–48. (In Russ.)]
- Tsang T, Raghuvanshi MP. Hypophosphatasia Misdiagnosed as Osteoporosis in a Young Girl. *J Endocr Soc.* 2021;5(Suppl 1):A201–A202. doi: <https://doi.org/10.1210/jeendo/bvab048.409>
- Whyte MP, Zhang F, Wenkert D, et al. Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients. *Bone.* 2015;75:229–239. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.02.022>
- Bishop N, Munns CF, Ozono K. Transformative therapy in hypophosphatasia. *Arch Dis Child.* 2016;101(6):514–515. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-309579>
- Anderson HC, Hargem D, Camacho NP, et al. Sustained osteomalacia of long bones despite major improvement in other hypophosphatasia-related mineral deficits in tissue nonspecific alkaline phosphatase/nucleotide pyrophosphatase phosphodiesterase 1 double-deficient mice. *Am J Pathol.* 2005;166(6):1711–1720. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)62481-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)62481-9)

**Е.Ю. Захарова**

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

**Л.П. Кисельникова**

<https://orcid.org/0000-0003-2095-9473>

**М.М. Костик**

<https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

**С.И. Куцев**

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

**Т.В. Маргиева**

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

**Л.С. Намазова-Баранова**

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

**С.В. Михайлова**

<https://orcid.org/0000-0002-2115-985X>

**С.В. Моисеев**

<https://orcid.org/0000-0002-7232-4640>

**Т.С. Нагорнова**

<https://orcid.org/0000-0003-4527-4518>

**Л.Р. Селимзянова**

<https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

**А.Н. Семячкина**

<https://orcid.org/0000-0002-4026-3791>

**О.Я. Смирнова**

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

**М.В. Федосеенко**

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

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

#### CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

- Braunstein NA. Multiple fractures, pain, and severe disability in a patient with adult-onset hypophosphatasia. *Bone Rep.* 2016;4:1–4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2015.10.005>
- Whyte M. Hypophosphatasia. In: *Genetics of bone biology and skeletal disease.* Thakker RV, Whyte MP, Eisman J, Igarashi T, eds. London: Academic Press; 2013. pp. 337–360.
- Whyte MP, Coburn SP, Ryan LM, et al. Hypophosphatasia: Biochemical hallmarks validate the expanded pediatric clinical nosology. *Bone.* 2018;110:96–106. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.01.022>
- Rush ET. Childhood hypophosphatasia: to treat or not to treat. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):116. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0866-7>
- Simon S, Resch H, Klaushofer K, et al. Hypophosphatasia: From Diagnosis to Treatment. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(11):69. doi: <https://doi.org/10.1007/s11926-018-0778-5>
- Khan AA, Josse R, Kannu P, et al. Hypophosphatasia: Canadian update on diagnosis and management. *Osteoporos Int.* 2019;30(9):1713–1722. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-019-04921-y>
- Mornet E. Hypophosphatasia. *Metabolism.* 2018;82:142–155. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.08.013>
- Briot K, Roux C. Adult hypophosphatasia. *Arch Pediatr.* 2017;24(5S2):5S71–5S73. doi: [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(18\)30018-6](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(18)30018-6)
- Kishnani PS, Rush ET, Arundel P, et al. Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. *Mol Genet Metab.* 2017;122(1-2):4–17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.07.010>
- Michigami T, Ohata Y, Fujiwara M, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2020;29(1):9–24. doi: <https://doi.org/10.1297/cpe.29.9>

19. Estey MP, Cohen AH, Colantonio DA, et al. CLSI-based transference of the CALIPER database of pediatric reference intervals from Abbott to Beckman, Ortho, Roche and Siemens Clinical Chemistry Assays: direct validation using reference samples from the CALIPER cohort. *Clin Biochem*. 2013;46(13-14):1197–1219. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.04.001>
20. Ройтман А.П., Мамедов И.С., Сухоруков В.С. Референтные интервалы активности щелочной фосфатазы у детей в сыворотке крови. Лабораторная диагностика гипофосфатазии // *Лабораторная служба*. — 2015. — Т. 4. — № 1. — С. 35–41. — doi: <https://doi.org/10.17116/labs20154135-41> [Roitman AP, Mamedov IS, Syhorukov VS. Reference intervals for alkaline phosphatase activity in blood serum in children. Laboratory diagnosis of hypophosphatasia. *Laboratory Service*. 2015;4(1):35–41. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/labs20154135-41>]
21. Whyte MP, Leung E, Wilcox W, et al. Hypophosphatasia: a retrospective natural history study of the severe perinatal and infantile forms. In: *Poster presented at the 2014 Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting*. Vancouver, B.C., Canada, May 5, 2014. Abstract 752416.
22. Villa-Suárez JM, García-Fontana C, Andújar-Vera F, et al. Hypophosphatasia: A Unique Disorder of Bone Mineralization. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4303. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22094303>
23. Christine Hofmann C, Girschick H, Mornet E, et al. Unexpected high intrafamilial phenotypic variability observed in hypophosphatasia. *Eur J Hum Genet*. 2014;22(10):1160–1164. doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.10>
24. Mornet E. Molecular Genetics of Hypophosphatasia and Phenotype-Genotype Correlations. *Subcell Biochem*. 2015;76:25–43. doi: [https://doi.org/10.1007/978-94-017-7197-9\\_2](https://doi.org/10.1007/978-94-017-7197-9_2)
25. Ishiguro T, Sugiyama Y, Ueda K, et al. Findings of amplitude-integrated electroencephalogram recordings and serum vitamin B6 metabolites in perinatal lethal hypophosphatasia during enzyme replacement therapy. *Brain Dev*. 2019;41(8):721–725. doi: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2019.03.015>
26. Martos-Moreno GA, Calzada J, Couce ML, Argente J. Hypophosphatasia: Clinical manifestations, diagnostic recommendations and therapeutic options. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2018;88(6):356.e1–356.e11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.06.004>
27. Fukazawa M, Tezuka J, Sasazuki M, et al. Infantile hypophosphatasia combined with vitamin B6-responsive seizures and reticular formation lesions on magnetic resonance imaging: A case report. *Brain Dev*. 2018;40(2):140–144. doi: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.07.015>
28. Di Rocco F, Baujat G, Cormier-Daire V, et al. Craniosynostosis and hypophosphatasia. *Arch Pediatr*. 2017;24(5S2):5S89–5S92. doi: [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(18\)30022-8](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(18)30022-8)
29. Vogt M, Girschick H, Schweitzer T, et al. Pediatric hypophosphatasia: lessons learned from a retrospective single-center chart review of 50 children. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):212. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01500-x>
30. Collmann H, Mornet E, Gattenlöhner S, et al. Neurosurgical aspects of childhood hypophosphatasia. *Childs Nerv Syst*. 2009;25(2):217–223. doi: <https://doi.org/10.1007/s00381-008-0708-3>
31. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):e70–e88. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>
32. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(12):1304–1345. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200605-642ST>
33. Kamran A, Jennings RW. Tracheomalacia and Tracheobronchomalacia in Pediatrics: An Overview of Evaluation, Medical Management, and Surgical Treatment. *Front Pediatr*. 2019;7:512. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00512>
34. Nunes ME. Hypophosphatasia. In: *GeneReviews® [Internet]*. Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.
35. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, et al. Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):334–342. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3462>
36. Vislobokova E, Kiselnikova L, Voinova V, Sholokhova N. Dental findings in patients with hypophosphatasia. Scientific Abstracts of the 14th Congress of the European Academy of Paediatric Dentistry (EAPD) Palazzo dei Congressi, Lake Lugano, Switzerland 20th to 23rd June 2018. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2019;20:152. doi: <https://doi.org/10.1007/s40368-018-0390-4>
37. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med*. 2012;366(10):904–913. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1106173>
38. Kitaoka T, Tajima T, Nagasaki K, et al. Safety and efficacy of treatment with asfotase alfa in patients with hypophosphatasia: Results from a Japanese clinical trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87(1):10–19. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13343>
39. Yamamoto H, Sasamoto Y, Miyamoto Y, et al. A successful treatment with pyridoxal phosphate for West syndrome in hypophosphatasia. *Pediatr Neurol*. 2004;30(3):216–218. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2003.08.003>
40. de Roo MGA, Abeling NGGM, Majoie CB, et al. Infantile hypophosphatasia without bone deformities presenting with severe pyridoxine-resistant seizures. *Mol Genet Metab*. 2014;111(3):404–407. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.09.014>
41. Belachew D, Kazmerski T, Libman I, et al. Infantile hypophosphatasia secondary to a novel compound heterozygous mutation presenting with pyridoxine-responsive seizures. *JIMD Rep*. 2013;11:17–24. doi: [https://doi.org/10.1007/8904\\_2013\\_217](https://doi.org/10.1007/8904_2013_217)
42. Taketani T. Neurological Symptoms of Hypophosphatasia. *Subcell Biochem*. 2015;76:309–322. doi: [https://doi.org/10.1007/978-94-017-7197-9\\_14](https://doi.org/10.1007/978-94-017-7197-9_14)
43. Nunes ML, Mugnol F, Bica I, Fiori RM. Pyridoxine-dependent seizures associated with hypophosphatasia in a newborn. *J Child Neurol*. 2002;17(3):222–224. doi: <https://doi.org/10.1177/088307380201700314>
44. Girschick HJ, Schneider P, Haubitz I, et al. Effective NSAID treatment indicates that hyperprostaglandinism is affecting the clinical severity of childhood hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:24. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-24>
45. Bianchi ML, Bishop NJ, Guafabens N, et al. Hypophosphatasia in adolescents and adults: overview of diagnosis and treatment. *Osteoporos Int*. 2020 31(8):1445–1460. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05345-9>
46. Correa Marquez RR, Behari G. Hypophosphatasia (HPP) Treatment & Management. In: *Medscape*. Updated: Jun 05, 2023. Available online: <https://emedicine.medscape.com/article/945375-treatment#d6>. Accessed on July 15, 2023.
47. Miyashita S, Ochiai S, Sakamoto C, et al. VP13.10: Prenatal ultrasound findings in a survived case of perinatal lethal hypophosphatasia with enzyme replacement therapy started early in life. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(S1):104–104. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.22519>
48. Yang Y, Liu Z, Wei L, et al. Prosthodontic Rehabilitation of a Patient with Hypophosphatasia Using Dental Implants: A Case Report with Seven Years Follow-Up. *J Prosthodont*. 2021;30(9):742–746. doi: <https://doi.org/10.1111/jopr.13419>
49. Tournis S, Yavropoulou MP, Polyzos SA, Doulgeraki A. Hypophosphatasia. *J Clin Med*. 2021;10(23):5676. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10235676>
50. Linglart A, Biosse-Duplan M. Hypophosphatasia. *Curr Osteoporos Rep*. 2016;14(3):95–105. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-016-0309-0>
51. Simon S, Resch H. Treatment of hypophosphatasia. *Wien Med Wochenschr*. 2020;170(5-6):112–115. doi: <https://doi.org/10.1007/s10354-020-00736-3>
52. Коняхина Г.П., Захарова Н.А. *Лечебная физкультура для детей с ограниченными возможностями здоровья: учебно-методическое пособие*. — Челябинск; 2019. — 81 с. [Konyakhina GP, Zakharova NA. *Lechebnaya fizkul'tura dlya detei s ogranichennymi vozmozhnostyami zdorov'ya*: study guide. Chelyabinsk; 2019. 81 p. (In Russ).]
53. *Медико-психологическая помощь детям с нарушением психического развития в системе комплексной реабилитации: методические рекомендации*. — М.: ДЗМ; 2018. — № 83. — 28 с. [Mediko-psikhologicheskaya pomoshch' detyam s narusheniem psikhicheskogo razvitiya v sisteme kompleksnoi reabilitatsii: Guidelines. Moscow: Department of Health of the city of Moscow; 2018. No. 83. 28 p. (In Russ).]
54. Leung EC, Mhanni AA, Reed M, et al. Outcome of perinatal hypophosphatasia in manitoba mennonites: a retrospective cohort analysis. *JIMD Rep*. 2013;11:73–78. doi: [https://doi.org/10.1007/8904\\_2013\\_224](https://doi.org/10.1007/8904_2013_224)

**МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ**

Настоящие рекомендации предназначены для применения медицинскими организациями и учреждениями федеральных, территориальных и муниципальных органов управления здравоохранением, систем обязательного и добровольного медицинского страхования, другими медицинскими организациями различных организационно-правовых форм деятельности, направленной на оказание медицинской помощи.

Клинические рекомендации созданы на основании обзора литературы и современных международных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и ведению пациентов с метаболическими болезнями.

Гипофосфатазия относится к редким наследственным заболеваниям, что исключает возможность проведения больших когортных и рандомизированных контролируемых исследований, и для создания протоколов диагностики и терапии используются лишь тематические исследования экспертов, опубликованные в последние два десятилетия.

Оценка качества доказательств и силы рекомендаций применения медицинских технологий проводилась в соответствии с унифицированной шкалой, приведенной в табл. 1–3.

**Целевая аудитория данных клинических рекомендаций**

1. Врачи общей практики (семейные врачи).
2. Врачи-педиатры.

3. Врачи-терапевты.
4. Врачи-генетики.
5. Врачи лабораторные генетики.
6. Врачи-неврологи.
7. Врачи-нейрохирурги.
8. Врачи травматологи-ортопеды.
9. Врачи-хирурги.
10. Врачи детские хирурги.
11. Врачи-кардиологи.
12. Врачи детские кардиологи.
13. Врачи-нефрологи.
14. Врачи-рентгенологи.
15. Врачи-офтальмологи.
16. Врачи функциональной диагностики.
17. Врачи физической и реабилитационной медицины.
18. Врачи-психиатры.
19. Врачи-оториноларингологи.
20. Врачи сурдологи-оториноларингологи.
21. Врачи анестезиологи-реаниматологи.
22. Врачи-ревматологи.
23. Врачи-неонатологи.
24. Врачи-пульмонологи.
25. Врачи-эндокринологи.
26. Врачи детские эндокринологи.
27. Врачи-стоматологи.
28. Врачи детские стоматологи.
29. Медицинские психологи.
30. Студенты медицинских вузов.
31. Обучающиеся в ординатуре и аспирантуре.

**Таблица 1.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

**Table 1.** Scale of assessment of levels of evidence for diagnostic methods (diagnostic interventions)

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

**Таблица 2.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

**Table 2.** Scale of assessment of levels of evidence for methods of prevention, treatment and rehabilitation (preventive, curative, rehabilitation interventions)

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

**Таблица 3.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

**Table 3.** Scale of assessment of levels of evidence for methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation (preventive, diagnostic, therapeutic, rehabilitation interventions)

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

#### Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медици-

ны по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

И.В. Анисимова<sup>1</sup>, М.Б. Албегова<sup>2</sup>, М.Э. Багаева<sup>3</sup>, Г.В. Байдакова<sup>1</sup>, А.А. Баранов<sup>4, 5</sup>, Н.Д. Вашакмадзе<sup>4, 6</sup>, Е.А. Вишнева<sup>4, 6</sup>, О.С. Гундобина<sup>4</sup>, А.В. Дегтярева<sup>2, 5</sup>, М.В. Ежов<sup>7</sup>, М.С. Жаркова<sup>5</sup>, Н.В. Журкова<sup>4</sup>, Е.Ю. Захарова<sup>1</sup>, В.Т. Ивашкин<sup>5</sup>, Е.А. Каменец<sup>1</sup>, С.И. Куцев<sup>1</sup>, А.Е. Лаврова<sup>8</sup>, И.А. Матинян<sup>3</sup>, С.В. Михайлова<sup>9</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>4, 6</sup>, И.Е. Пашкова<sup>10</sup>, Е.Е. Петрайкина<sup>6, 9, 11</sup>, Т.М. Первунина<sup>12</sup>, Н.Л. Печатникова<sup>13</sup>, Н.С. Погосян<sup>14</sup>, С.А. Репина<sup>1</sup>, Л.Р. Селимзянова<sup>4, 5, 6</sup>, Т.А. Скворцова<sup>13</sup>, Т.В. Строкова<sup>3</sup>, Д.М. Субботин<sup>1</sup>, А.Н. Сурков<sup>4, 6</sup>, Е.Л. Туманова<sup>6</sup>, Е.Г. Цимбалова<sup>9</sup>

<sup>1</sup> МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФИЦ питания и биотехнологии, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

<sup>6</sup> РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>7</sup> НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК», Москва, Российская Федерация

<sup>8</sup> ПИМУ, Нижний Новгород, Российская Федерация

<sup>9</sup> РДКБ, Москва, Российская Федерация

<sup>10</sup> НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова, Москва, Российская Федерация

<sup>11</sup> РУДН, Москва, Российская Федерация

<sup>12</sup> НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>13</sup> Морозовская ДГКБ ДЗМ, Москва, Российская Федерация

<sup>14</sup> Всероссийское общество орфанных заболеваний, Москва, Российская Федерация

## Клинические рекомендации по ведению детей с дефицитом лизосомной кислой липазы

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

Дефицит лизосомной кислой липазы — редкая наследственная ферментопатия. В статье представлены эпидемиологические данные и особенности этиопатогенеза двух фенотипических форм дефицита лизосомной кислой липазы — болезни Вольмана и болезни накопления эфиров холестерина. Подробно описаны клинические характеристики быстро прогрессирующей формы и медленно развивающейся болезни накопления эфиров холестерина. Особое внимание уделено ключевым вопросам дифференциально-диагностического поиска, приведены рекомендации по лечению, основанные на принципах доказательной медицины.

**Ключевые слова:** дефицит лизосомной кислой липазы, болезнь Вольмана, болезнь накопления эфиров холестерина, диагностика, лечение, ферментозаместительная терапия, дети

**Для цитирования:** Анисимова И.В., Албегова М.Б., Багаева М.Э., Байдакова Г.В., Баранов А.А., Вашакмадзе Н.Д., Вишнева Е.А., Гундобина О.С., Дегтярева А.В., Ежов М.В., Жаркова М.С., Журкова Н.В., Захарова Е.Ю., Ивашкин В.Т., Каменец Е.А., Куцев С.И., Лаврова А.Е., Матинян И.А., Михайлова С.В., Намазова-Баранова Л.С., Пашкова И.Е., Петрайкина Е.Е., Первунина Т.М., Печатникова Н.Л., Погосян Н.С., Репина С.А., Селимзянова Л.Р., Скворцова Т.А., Строкова Т.В., Субботин Д.М., Сурков А.Н., Туманова Е.Л., Цимбалова Е.Г. Клинические рекомендации по ведению детей с дефицитом лизосомной кислой липазы. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(4):337–354. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2602>

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) — прогрессирующее наследственное заболевание, в основе которого лежит дефект гена *LIPA*, кодирующего фермент лизосомная кислая липаза (ЛКЛ), приводящий к накоплению эфиров холестерина и триглицеридов в органах и тканях [1–3].

### ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

ДЛКЛ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Заболевание связано с мутациями гена *LIPA*, кото-

рый картирован на 10-й хромосоме (10q23.31). В международной базе данных по мутациям человека описано около 100 мутаций в гене *LIPA*, приводящих к нарушению функции фермента. При ДЛКЛ нонсенс-мутации, крупные перестройки гена, мутации со сдвигом рамки считывания в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии, как правило, выявляют при тяжелых формах заболевания [1, 3, 4]. Наиболее распространенный патогенный аллель — синонимичная замена, нарушающая сайт сплайсинга в экзоне 8 с.894G>A (*E8SJM-1G>A*), — является причиной заболевания в более чем полови-

не опубликованных случаев. Наличие данного варианта в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии сохраняет 3–5% остаточной активности ЛКЛ [1–3].

В норме попавшие в лизосому путем рецептор-опосредованного эндоцитоза нейтральные жиры (эфиры холестерина и в меньшей степени триглицериды) под воздействием ЛКЛ расщепляются до свободного холестерина и жирных кислот. Эти липиды и их окисленные производные вступают во взаимодействие с факторами транскрипции (стериновым регуляторным элементом связывания белков; СРЭСБ), которые непосредственно модулируют экспрессию генов, вовлеченных в синтез и захват холестерина, а также липогенез. При отсутствии или снижении активности ЛКЛ эфиры холестерина, триглицериды не распадаются и накапливаются в лизосомах. Соответствующий недостаток свободного холестерина в клетке приводит к СРЭСБ-опосредованной стимуляции эндогенного синтеза холестерина гидрокси-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазой и эндоцитоза посредством рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Параллельно с этим увеличивается

синтез аполипопротеина В (апоВ) и значительно повышается образование холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Увеличение экспрессии ГМГ-КоА редуктазы является первичным результатом СРЭСБ-опосредованного внутриклеточного уменьшения холестерина, приводя к увеличению уровня свободного холестерина [1, 2].

Таким образом, накопление эфиров холестерина и триглицеридов в органах и тканях сопровождается дислипидемией: в сыворотке крови определяется повышенный уровень холестерина, ЛПНП, уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) соответствует норме или снижен. У части пациентов регистрируется гипертриглицеридемия.

При наиболее тяжелой, младенческой форме ДЛКЛ — болезни Вольмана (БВ) активность фермента составляет менее 1% от нормы, что приводит к быстрому массивному накоплению эфиров холестерина и триглицеридов в лизосомах многих органов и тканей, в первую очередь в печени, селезенке, надпочечниках, ворсинках кишечника, костном мозге, лимфатических узлах, в макрофагах

Inga V. Anisimova<sup>1</sup>, Marina B. Albegova<sup>2</sup>, Madlena E. Bagaeva<sup>3</sup>, Galina V. Baidakova<sup>1</sup>, Aleksandr A. Baranov<sup>4, 5</sup>, Nato D. Vashakmadze<sup>4, 6</sup>, Elena A. Vishneva<sup>4, 6</sup>, Olga S. Gundobina<sup>4</sup>, Anna V. Degtiareva<sup>2, 5</sup>, Marat V. Ezhov<sup>7</sup>, Maria S. Zharkova<sup>5</sup>, Nataliia V. Zhurkova<sup>4</sup>, Ekaterina Yu. Zaharova<sup>1</sup>, Vladimir T. Ivashkin<sup>5</sup>, Elena A. Kamenets<sup>1</sup>, Sergey I. Kutzev<sup>1</sup>, Alla E. Lavrova<sup>8</sup>, Irina A. Matinian<sup>3</sup>, Svetlana V. Mikhailova<sup>9</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>4, 6</sup>, Irina E. Pashkova<sup>10</sup>, Elena E. Petriaykina<sup>6, 9, 11</sup>, Tatiana M. Pervunina<sup>12</sup>, Nataliia L. Pechatnikova<sup>13</sup>, Nelia S. Pogosian<sup>14</sup>, Svetlana A. Repina<sup>1</sup>, Lilia R. Selimzianova<sup>4, 5, 6</sup>, Tamara A. Skvortsova<sup>13</sup>, Tatiana V. Strokova<sup>3</sup>, Dmitriy M. Subbotin<sup>1</sup>, Andrey N. Surkov<sup>4, 6</sup>, Elena L. Tumanova<sup>6</sup>, Ekaterina G. Tzimbalova<sup>9</sup>

<sup>1</sup> N.P. Bochkov Medical Genetics Research Centre, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russian Federation

<sup>6</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>7</sup> A.L. Miasnikov Scientific Research Institute of Clinical Cardiology of National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation

<sup>8</sup> Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

<sup>9</sup> Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>10</sup> V.I. Shumakov National Medical Research Centre of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

<sup>11</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>12</sup> V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>13</sup> Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>14</sup> All Russia Association of the Orphan Diseases, Moscow, Russian Federation

## Clinical guidelines for the management of children with lysosomal acid lipase deficiency

*Lysosomal acid lipase deficiency is a rare hereditary enzymopathy. The article presents epidemiological data and features of etiopathogenesis of two phenotypic forms of lysosomal acid lipase deficiency — Wolman disease and cholesterol ester storage disease. Special attention has been given to the key issues of differential diagnostic search, clinical guidelines based on the principles of evidence-based medicine have been given.*

**Key words:** lysosomal acid lipase deficiency, Wolman disease, cholesterol ester storage disease, diagnostics, management, enzyme replacement therapy, children

**For citation:** Anisimova Inga V., Albegova Marina B., Bagaeva Madlena E., Baidakova Galina V., Baranov Aleksandr A., Vashakmadze Nato D., Vishneva Elena A., Gundobina Olga S., Degtiareva Anna V., Ezhov Marat V., Zharkova Maria S., Zhurkova Nataliia V., Zaharova Ekaterina Yu., Ivashkin Vladimir T., Kamenets Elena A., Kutzev Sergey I., Lavrova Alla E., Matinian Irina A., Mikhailova Svetlana V., Namazova-Baranova Leyla S., Pashkova Irina E., Petriaykina Elena E., Pervunina Tatiana M., Pechatnikova Nataliia L., Pogosian Nelia S., Repina Svetlana A., Selimzianova Lilia R., Skvortsova Tamara A., Strokova Tatiana V., Subbotin Dmitriy M., Surkov Andrey N., Tumanova Elena L., Tzimbalova Ekaterina G. Clinical guidelines for the management of children with lysosomal acid lipase deficiency. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(4):337–354. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2602>

ретикулоэндотелиальной системы, что обуславливает полисистемные проявления болезни.

При болезни накопления эфиров холестерина (БНЭХ) — фенотипе ДЛКЛ, характеризующемся более медленным прогрессированием и вариабельностью клинических проявлений, — *in vitro* определяется остаточная активность ЛКЛ в диапазоне 1–12% от нормы [1–4].

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность ДЛКЛ вариабельна в зависимости от факторов этнической принадлежности и географического положения. Считается, что частота ДЛКЛ составляет в среднем 1 на 40–300 тыс. живых новорожденных [3]. Частота встречаемости младенческой формы заболевания в 2–2,5 раза ниже и составляет 1 на 100–500 тыс. живых новорожденных [5–7]. Исследования по изучению частоты встречаемости ДЛКЛ в России проводились в г. Москве. Данный показатель составил примерно 1 на 70 тыс. новорожденных [8].

### ОСОБЕННОСТИ КОДИРОВАНИЯ ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ СТАТИСТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ И ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ СО ЗДОРОВЬЕМ

Согласно МКБ-10, заболевание относится к классу IV, болезням эндокринной системы, расстройству питания и нарушению обмена веществ, «E75.5 Другие нарушения накопления липидов».

### КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют две основные формы ДЛКЛ:

- инфантильную (БВ) — с манифестацией в первые 6 мес жизни;
- БНЭХ — с дебютом в возрасте старше 6 мес (наиболее часто в 2–5 лет) [3, 9].

Следует отметить, что ДЛКЛ — это спектр клинических фенотипов с разным характером течения и прогнозом болезни [3].

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ДЛКЛ представляет собой различные фенотипы — от быстро прогрессирующей летальной младенческой формы и тяжелых детских вариантов с серьезными осложнениями, например циррозом и печеночной недостаточностью в подростковом возрасте, до субклинических, мягких форм, проявляющихся в более старшем возрасте [3].

### Клиническая картина при инфантильной форме дефицита лизосомной кислой липазы (болезни Вольмана)

Инфантильная форма ДЛКЛ (БВ) — редкое быстро прогрессирующее заболевание, проявляющееся с первых месяцев жизни, приводящее к развитию печеночной недостаточности и летальному исходу в возрасте до 1 года [10].

Наиболее характерными признаками БВ являются гастроинтестинальные проявления, включающие рвоту, диарею и/или стеаторею. Часто выявляются увеличение объема живота за счет вздутия кишечника, гепатомегалии и/или гепатоспленомегалии, а также потеря веса с развитием гипотрофии и в тяжелых случаях — кахексии. Также характерны задержка роста и физического развития. Кроме того, этим пациентам свойственны интермиттирующая лихорадка, вялость, астения и гиперрефлексия [2, 10, 11]. У пациентов развиваются анемия и тромбоцитопения.

Особенностью БВ являются увеличение и кальцификация надпочечников, встречающиеся примерно в 50% случаев [2]. По данным визуализирующих методов, увеличенные надпочечники сохраняют свою полую или пирамидальную форму, по всей паренхиме их определяются точечные очаги кальцификации [12]. Отсутствие кальцификатов надпочечников не исключает диагноз.

Для пациентов с БВ характерна неврологическая симптоматика, обусловленная печеночной энцефалопатией.

При БВ возникает синдром мальабсорбции, связанный с недостатком жирных кислот, повреждением слизистой оболочки кишечника и проявляющийся разной степенью выраженности диареи, стеатореи, синдрома избыточного бактериального роста и метеоризма [3, 10].

Макроскопически печень значительно увеличена, желтого цвета, с жирной поверхностью среза. Гепатоциты и клетки Купфера во всех зонах дольки содержат липидные вакуоли, что микроскопически соответствует мелкокапельной жировой дистрофии. В замороженных образцах при окраске суданом черным обнаруживаются липидные вакуоли, которые при оценке в поляризованном свете имеют вид красноватых кристаллов. Портальный и перипортальный фиброз часто прогрессирует в микронодулярный цирроз печени.

При ультраструктурном исследовании в лизосомах выявляют накопления субстратов, имеющих глобулярный и кристаллический вид.

Для точной морфологической диагностики в настоящее время разработана иммуногистохимическая панель антител. Обнаружение катепсина D и экспрессии мембранных лизосомальных маркеров, таких как лизосомально-ассоциированные мембранные белки 1 и 2 (LAMP 1 и 2) и лизосомальный интегральный мембранный белок 2 (LIMP 2), вокруг липидных вакуолей подтверждает внутрилизосомальное накопление липидов. Кроме того, к гистологическим особенностям относят также накопление цероида в макрофагах [3, 11].

Описаны случаи БВ с манифестацией во внутриутробном периоде в виде некроза надпочечников, полигидроамниона, накопления эфиров холестерина в органах и тканях и микровезикулярного стеатоза печени [13]. БВ может быть причиной гибели внутриутробного ребенка. При аутопсии на 17-й нед беременности продемонстрированы накопление липидов в гепатоцитах и синцитиотрофобластах, а также некроз в надпочечниковой железе внутриутробного ребенка [10].

У пациентов с БВ определяются гепатомегалия или гепатоспленомегалия, быстро развивается печеночная недостаточность с исходом в цирроз печени. В биохимическом анализе крови — выраженное повышение уровня трансаминаз, значительное увеличение билирубина, синдром холестаза. Часто встречающимся лабораторным признаком при БВ являются повышение уровней лактатдегидрогеназы и сывороточного ферритина наряду со снижением гемоглобина, а также признаки гипокоагуляции.

### Клиническая картина при болезни накопления эфиров холестерина

Заболевание дебютирует в возрасте старше 6 мес. БНЭХ характеризуется более медленным прогрессированием и, как правило, отсутствием неврологической симптоматики. ДЛКЛ является мультисистемным заболеванием, симптомы могут быть обусловлены поражением различных органов. Основными органами-мишенями

являются печень, селезенка, желудочно-кишечный тракт, почки, сосуды. Медиана появления первых клинических симптомов заболевания составляет 5 лет, но возможна манифестация и во взрослом возрасте [14].

Заболевание проявляется гепатомегалией (больше за счет правой доли печени), связанной с накоплением эфиров холестерина в гепатоцитах и клетках Купфера, которая определяется у 99% пациентов [2], синдромом цитолиза, дислипидемией. По мере прогрессирования заболевания формируются фиброз и цирроз печени с развитием печеночной недостаточности.

Увеличение селезенки обусловлено отложением эфиров холестерина в макрофагах и прогрессированием цирроза печени с формированием портальной гипертензии, что сопровождается нарастанием признаков гиперспленизма (анемия, лейкопения, тромбоцитопения). Спленомегалия определяется у 74% пациентов [2, 14].

Дислипидемия проявляется повышением в сыворотке крови уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов при нормальном или низком уровне холестерина ЛПВП (гиперлипопротеинемия IIb типа), что может приводить к ускоренному развитию атеросклероза [1–4]. Гиперхолестеринемия определяется у 81% пациентов с БНЭХ, увеличение концентрации холестерина ЛПНП — у всех пациентов. Даже при терапии гиполипидемическими средствами гиперхолестеринемия сохраняется у четверти, а высокий уровень ЛПНП — у половины больных. При анализе аполипопротеинограммы у большинства пациентов выявляют повышение уровня основного аполипопротеина ЛПНП — apoB [2].

Синдром цитолиза — увеличение уровня аспартат-аминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) — наблюдается практически у всех пациентов и часто служит одним из первых проявлений заболевания. Активность этих ферментов в крови варьирует в широком диапазоне (от 2–5 норм до превышения данных показателей в 10–20 раз) [2].

Из-за вовлечения в патологический процесс кишечника у части больных может наблюдаться синдром мальабсорбции (недостаточность питания, диарея, стеа-

торея, нарушение всасывания жирорастворимых нутриентов).

При прогрессировании болезни развиваются фиброз и цирроз печени, проявляющиеся гепатоспленомегалией, желтухой, асцитом, варикозным расширением вен пищевода [2, 11]. Имеются сведения о двух случаях развития гепатоцеллюлярной карциномы на фоне БНЭХ [15].

Кальцификация надпочечников описана лишь у 5% пациентов с БНЭХ [2, 14]. Вследствие раннего развития атеросклероза часто наблюдаются ишемическая болезнь сердца, аневризма аорты и острое нарушение мозгового кровообращения в молодом возрасте.

При наличии у пациента признаков стеатоза печени, отрицательном алкогольном анамнезе и отсутствии стигм хронической алкогольной интоксикации (увеличение околоушных желез, контрактура Дююитрена и др.) необходимо проводить дифференциальную диагностику неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и ДЛКЛ (БНЭХ). Сочетание синдрома цитолиза, стеатоза печени, дислипидемии типа IIb, спленомегалии у детей и молодых лиц с нормальной массой тела может указывать на наличие БНЭХ.

Таким образом, БНЭХ следует заподозрить у молодых пациентов с гепатомегалией, увеличением АЛТ, АСТ в сыворотке крови, у которых также может иметь место повышение уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП вместе с небольшим или умеренным снижением уровня холестерина ЛПВП и гипертриглицеридемией (табл. 1, 2) [2, 14].

#### Заболевания со сходной с дефицитом лизосомной кислой липазы клинической картиной

Дифференциальная диагностика ДЛКЛ проводится с другими лизосомными болезнями накопления — болезнью Ниманна – Пика (тип А, В, С), болезнью Гоше, ганглиозидозами, а также нарушениями обмена гликогена, жирных кислот, желчных кислот, болезнью Вильсона – Коновалова, семейной гиперхолестеринемией, НАЖБП [1, 14]. Пациенты с ДЛКЛ могут длительно наблюдаться

**Таблица 1.** Сравнение проявлений инфантильной формы дефицита лизосомной кислой липазы (болезни Вольмана) и болезни накопления эфиров холестерина

**Table 1.** Comparison of the manifestations of the infantile form of lysosomal acid lipase deficiency (Wolman disease) and cholesterol ester storage disease

Проявление	Инфантильная форма ДЛКЛ (БВ)	БНЭХ
Возраст начала/диагностики	0–3 мес	Детский/взрослый возраст
Возраст на момент летального исхода (без лечения)	до 6 мес (в среднем 3–4 мес)	Вариабельный
Рвота, диарея	+	+/-
Гепатомегалия	+	+
Фиброз/цирроз печени	+/-	+/-
Спленомегалия	+	±
Кальцификация надпочечников	+	-
Синдром мальабсорбции	+	±
Гипотрофия/кахексия	+	-
Неврологические проявления на поздних стадиях болезни	+	-
Ранний атеросклероз	+/-	+

*Примечание.* ДЛКЛ — дефицит лизосомной кислой липазы; БВ — болезнь Вольмана; БНЭХ — болезнь накопления эфиров холестерина.

*Note.* LAL-D (ДЛКЛ) — lysosomal acid lipase deficiency; WD (БВ) — Wolman disease; CESD (БНЭХ) — cholesterol ester storage disease.

**Таблица 2.** Дифференциальная диагностика неалкогольной жировой болезни печени и дефицита лизосомной кислой липазы

**Table 2.** Differential diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease and lysosomal acid lipase deficiency

Признак	НАЖБП	БНЭХ
Возраст появления первых симптомов	Обычно старше 25 лет	Обычно моложе 25 лет
Сахарный диабет 2-го типа	Обычно есть	Обычно нет
Ожирение	Обычно есть	Обычно нет
Эффект от похудения	Обычно есть	Обычно нет
Спленомегалия без асцита	Нет	У 3/4 пациентов
Симптомы мальабсорбции (стеаторея, диарея, отставание в развитии)	Обычно нет	Могут быть
Преждевременное развитие атеросклероза и его осложнений (ИБС, аневризма аорты, ОНМК)	Нет	Часто

*Примечание.* НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; БНЭХ — болезнь накопления эфиров холестерина; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

*Note.* NAFLD (НАЖБП) — non-alcoholic fatty liver disease; CESD (БНЭХ) — cholesterol ester storage disease; CHD (ИБС) — coronary heart disease; CVA (ОНМК) — cerebrovascular accident.

с такими диагнозами, как криптогенный цирроз печени, гепатит неясной этиологии [1, 2, 14].

### ДИАГНОСТИКА

Обращаем внимание, что, согласно требованиям к разработке клинических рекомендаций, к каждому тезису-рекомендации необходимо указывать силу рекомендаций и доказательную базу в соответствии со шкалами оценки уровня достоверности доказательств (УДД) и уровня убедительности рекомендаций (УУР). Для многих тезисов УУР и УДД будут низкими по причине отсутствия посвященных им клинических исследований высокого дизайна. Невзирая на это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения.

### Критерии установления диагноза и состояния

Определение активности ЛКЛ в сухих пятнах крови является «золотым стандартом» диагностики этого заболевания. Выявление сниженной активности ЛКЛ позволяет подтвердить диагноз.

Диагноз ДЛКЛ устанавливается на основании совокупности анамнестических и клинических данных, результатов лабораторных, инструментальных, морфологических методов исследований.

### 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);
- случаи внезапной детской смерти в семье;
- задержка физического развития;
- слабость, повышенная утомляемость;
- гепатомегалия или гепатоспленомегалия;
- диарея, боли в животе, стеаторея (при вовлеченности в патологический процесс кишечника);
- носовые кровотечения;
- желтушность кожных покровов;
- асцит;
- варикозное расширение вен пищевода (при развитии цирроза печени).

Жалобы и анамнез также описаны в разделе «Клиническая картина».

### Физикальное обследование

#### Физикальное обследование при инфантильной форме дефицита лизосомной кислой липазы (болезни Вольмана)

При осмотре необходимо обратить внимание на следующие основные клинические проявления:

- увеличение размеров печени;
- увеличение размеров селезенки;
- увеличение размеров живота;
- синдром мальабсорбции;
- гипотрофия вплоть до грубой задержки физического развития;
- прогрессирующая задержка психомоторного развития, гиперрефлексия;
- желтушность кожных покровов;
- признаки печеночной недостаточности.

#### Физикальное обследование при болезни накопления эфиров холестерина с дебютом в возрасте старше 6 мес

При осмотре необходимо обратить внимание на следующие клинические проявления:

- увеличение размеров печени;
- увеличение размеров селезенки.

Подробно данные физикального обследования описаны в разделе «Клиническая картина».

### Лабораторные диагностические исследования

#### Лабораторные диагностические исследования при инфантильной форме дефицита лизосомной кислой липазы (болезни Вольмана)

- Всем пациентам с подозрением на инфантильную форму ДЛКЛ (БВ) для верификации диагноза показано определение активности ЛКЛ в пятнах высушенной крови или лейкоцитах периферической крови [16, 17]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).** Определение активности ЛКЛ в сухих пятнах крови позволяет подтвердить или опровергнуть диагноз ДЛКЛ и является «золотым стандартом» диагностики этого заболевания.
- Пациентам, у которых выявлено резкое снижение активности ЛКЛ в крови, показано проведение молекулярно-генетического исследования (выявления мутаций в гене *LIPA*) с целью подтверждения диагноза на молекулярно-генетическом уровне, воз-

возможности проведения пренатальной и преимплантационной диагностики в семье [3, 18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Большинство пациентов с ДЛКЛ являются гомозиготами или компаунд-гетерозиготами по мутациям в кодирующей области гена *LIPA*. Вместе с тем описаны интронные мутации и протяженные перестройки гена, не выявляемые при проведении стандартного генетического исследования. Патогенность выявленных редких и новых мутаций требует дополнительных доказательств. Поскольку в настоящее время гено-фенотипическая корреляция установлена только на уровне клинической формы ДЛКЛ (БВ либо БНЭХ), но не прослеживается для отдельных фенотипических признаков, молекулярно-генетическое исследование применяется для подтверждения, а не установления диагноза ДЛКЛ. Выявление семейной мутации гена *LIPA* делает возможным обследование родственников пробанда, а также проведение пренатальной и преимплантационной диагностики.

- Всем пациентам с подозрением на инфантильную форму ДЛКЛ (БВ) необходимо проведение общего (клинического) анализа крови для выявления анемии, лейкопении, тромбоцитопении [10, 14, 18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** В рамках общего (клинического) развернутого анализа крови необходимы исследование уровня общего гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в крови, дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), просмотр мазка крови для анализа аномалий морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, определение цветового показателя, определение размеров эритроцитов, исследование скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Патогенетические механизмы формирования анемии и тромбоцитопении не до конца изучены. Одним из возможных механизмов является накопление эфиров холестерина и триглицеридов в клетках макрофагально-моноцитарной системы. Кроме того, анемия может как носить алиментарный дефицитный характер, так и являться следствием гиперспленизма при формировании портальной гипертензии. Следствием гиперспленизма является также тромбоцитопения. Описаны случаи вторичного гемофагocитарного лимфогистиоцитоза. Учитывая крайнюю редкость БВ, ранний старт, позднюю диагностику и обычно тяжелое течение, достоверных данных о необходимой частоте проведения исследования нет. Частота исследования общего (клинического) анализа крови развернутого диктуется состоянием пациента.
- Для определения функционального состояния печени, которая является одним из органов-мишеней при БВ, и выявления дислипидемии в крови всем пациентам с БВ рекомендовано проведение биохимического анализа крови (исследование уровня холестерина, холестерина ЛПВП, холестерина ЛПНП, триглицеридов, общего белка, альбумина, общего билирубина, билирубина связанного (конъюгированного), билирубина свободного (неконъюгированного), определение активности АСТ, АЛТ, гамма-глутамилтрансферазы) при диагностике и в процессе диспансерного наблюдения [18, 19]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Для пациентов с БВ характерно значительное повышение активности трансаминаз

(АЛТ, АСТ), гиперхолестеринемия, гипербилирубинемия, возможна гипертриглицеридемия; увеличение концентрации ЛПНП, у многих пациентов снижено количество ЛПВП в крови. При анализе аполипопротеинограммы у большинства пациентов выявляют повышение уровня основного аполипопротеина ЛПНП — апоВ. Учитывая крайнюю редкость встречаемости БВ, ранний дебют, позднюю диагностику и тяжелое течение болезни, достоверных данных о необходимой частоте проведения исследования нет. Частота исследования анализа крови биохимического общетерапевтического диктуется состоянием пациента. При диагностике проводится определение активности АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина, билирубина связанного (конъюгированного), холестерина, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП, триглицеридов в крови. В динамике проводят определение активности АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина, билирубина связанного (конъюгированного), холестерина, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП, триглицеридов в крови (не менее 1 раза в месяц).

- Всем пациентам с БВ при диагностике и далее в динамике проводят исследование коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза), определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, международного нормализованного отношения (МНО), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) с целью своевременного выявления нарушения гемостаза [11, 20, 21]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** При необходимости также определяют тромбиновое время в крови, проводят исследование уровня фибриногена в крови. Данные показатели позволяют контролировать синтетическую функцию печени, выявлять синдром печеночно-клеточной недостаточности и своевременно предупреждать осложнения, связанные с нарушением гемостаза [22].
- Пациентам с БВ необходимо проводить исследование уровня общего кортизола, адренокортикотропного гормона в крови с целью своевременной диагностики надпочечниковой недостаточности и назначения заместительной терапии [18, 23]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** При выявлении признаков надпочечниковой недостаточности показано исследование уровня общего кортизола, адренокортикотропного гормона, глюкозы в крови, определение рениновой активности плазмы крови, исследование уровня натрия, калия в крови.

#### **Лабораторные диагностические исследования при болезни накопления эфиров холестерина**

- Всем пациентам с подозрением на БНЭХ для верификации диагноза показано определение активности ЛКЛ в пятнах высушенной крови или лейкоцитах периферической крови [16, 17]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).** Определение активности ЛКЛ в сухих пятнах крови позволяет подтвердить или опровергнуть диагноз ДЛКЛ и является «золотым стандартом» диагностики этого заболевания.
- Пациентам, у которых выявлено снижение активности ЛКЛ, показано проведение молекулярно-гене-

тического исследования (выявление мутаций в гене *LIPA*) с целью подтверждения диагноза на молекулярно-генетическом уровне, возможности проведения пренатальной и преимплантационной диагностики в семье [3, 18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Большинство пациентов с ДЛКЛ являются гомозиготами или компаунд-гетерозиготами по мутациям в кодирующей области гена *LIPA*, описаны интронные мутации и протяженные перестройки гена, не выявляемые при проведении стандартного генетического исследования. Также патогенность выявленных редких и новых мутаций требует дополнительных доказательств. Поскольку в настоящее время гено-фенотипическая корреляция установлена только на уровне клинической формы ДЛКЛ (БВ либо БНЭХ), но не прослеживается для отдельных фенотипических признаков, молекулярно-генетическое исследование применяется для подтверждения, а не установления диагноза ДЛКЛ. Выявление семейной мутации гена *LIPA* делает возможным обследование родственников пробанда, а также проведение пренатальной и преимплантационной диагностики.

- Всем пациентам с подозрением на БНЭХ и далее в динамике рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови (в среднем не реже 1 раза в 6 мес) с целью выявления анемии, лейкопении, тромбоцитопении [10, 14, 18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** В рамках общего (клинического) анализа крови необходимы исследование уровня общего гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в крови, дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), просмотр мазка крови для анализа аномалий морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, определение цветового показателя, определение размеров эритроцитов, исследование СОЭ. Патогенетические механизмы формирования анемии и тромбоцитопении не до конца изучены. Одним из возможных механизмов является накопление эфиров холестерина и триглицеридов в клетках макрофагально-моноцитарной системы. Кроме того, анемия может как иметь алиментарный дефицитный характер, так и являться следствием гиперспленизма. Тромбоцитопения является следствием гиперспленизма при формировании портальной гипертензии, наряду с этим описаны случаи вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза.
- Всем пациентам с БНЭХ для определения функционального состояния печени, которая является одним из органов-мишеней при ДЛКЛ, и определения дислипидемии в крови рекомендовано проведение анализа крови биохимического общетерапевтического (исследование уровня холестерина, холестерина ЛПВП, холестерина ЛПНП, триглицеридов, общего белка, альбумина, общего билирубина, билирубина связанного (конъюгированного), билирубина свободного (неконъюгированного), определение активности АЛТ, АСТ, гамма-глutamилтрансферазы) при диагностике и в процессе диспансерного наблюдения (в среднем каждые 3–6 мес) [18, 19, 24]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** У большинства пациентов с БНЭХ выявляют повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), гиперхолестеринемию,

гипертриглицеридемию; увеличение концентрации ЛПНП, у многих пациентов снижено количество ЛПВП в крови. При анализе аполипопротеинограммы выявляют повышение уровня основного аполипопротеина ЛПНП — apoB.

- Исследование уровня мочевины, креатинина в сыворотке крови с определением скорости клубочковой фильтрации проводят всем пациентам с БНЭХ при диагностике заболевания и при динамическом наблюдении (в среднем каждые 6–12 мес) с целью контроля функции почек и своевременной диагностики ее нарушения [24]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**
- Всем пациентам с БНЭХ при диагностике и далее в динамике рекомендовано ежегодное исследование коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза), определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, МНО, АЧТВ с целью своевременного выявления нарушений гемостаза [11, 22, 24]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** При необходимости также определяют тромбиновое время в крови, проводят исследование уровня фибриногена в крови. Данные показатели позволяют контролировать синтетическую функцию печени, выявлять синдром печеночно-клеточной недостаточности и своевременно предупреждать осложнения, связанные с нарушением гемостаза [22].

#### **Инструментальные диагностические исследования**

##### **Инструментальные диагностические исследования при инфантильной форме дефицита лизосомной кислой липазы (болезни Вольмана)**

- Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости (УЗИ органов брюшной полости (комплексное)) и забрюшинного пространства (в том числе УЗИ надпочечников), а также дуплексное сканирование сосудов печени (дуплексное сканирование сосудов гепатобилиарной зоны), дуплексное сканирование сосудов селезенки рекомендуется проводить всем пациентам с подозрением на БВ и после лабораторного подтверждения диагноза с целью контроля состояния внутренних органов [2, 10, 14, 18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** УЗИ брюшной полости позволяет определить размеры печени и селезенки, диаметр воротной и селезеночной вен, наличие стеатоза, фиброза или цирроза печени, кальцификатов надпочечников. Частота проведения УЗИ органов брюшной полости (комплексного) и забрюшинного пространства (в том числе УЗИ надпочечников) диктуется состоянием пациента, но не реже 1 раза в месяц.
- Проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) рекомендуется пациентам с БВ при наличии признаков портальной гипертензии с целью оценки состояния вен пищевода и желудка [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Проведение ЭГДС у пациентов с фиброзом печени, признаками портальной гипертензии необходимо для оценки степени варикозного расширения вен пищевода и угрозы кровотечения.

- Биопсия печени в качестве рутинного метода для подтверждения диагноза БВ не рекомендована [18, 25]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).** Может проводиться с целью оценки состояния ткани печени, определения наличия и выраженности стеатоза, стадии фиброза. Макроскопически печень имеет яркий желто-оранжевый цвет; гистологическая картина характеризуется наличием микровезикулярного стеатоза, «пенистых» клеток Купфера, признаков фиброза и цирроза печени [14, 25].  
Предпочтительно использование неинвазивных методик, например эластографии печени (эластометрии печени), магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости [26].

**Инструментальные диагностические исследования при болезни накопления эфиров холестерина с дебютом в возрасте старше 6 мес**

- Всем пациентам с подозрением на БНЭХ с целью динамического контроля состояния внутренних органов рекомендуется проведение УЗИ брюшной полости (УЗИ (комплексное)) и забрюшинного пространства, а также дуплексное сканирование сосудов печени (дуплексное сканирование сосудов гепатобилиарной зоны), дуплексное сканирование сосудов селезенки [2, 10, 14, 18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** УЗИ печени и селезенки позволяет выявить увеличение печени и реже — селезенки, наличие стеатоза, фиброза или цирроза печени. УЗИ забрюшинного пространства, в том числе УЗИ надпочечников, может выявить кальцификаты надпочечников (у пациентов с БНЭХ — крайне редко, не более 5%).
- Пациентам с клиническими признаками БНЭХ рекомендуется проведение МРТ органов брюшной полости и эластографии печени (эластометрии печени) с целью контроля состояния печени при проведении ферментозаместительной терапии (ФЗТ) [24, 27–32]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Проведение оценки степени выраженности жировой дистрофии печени (по МРТ) необходимо для последующего контроля эффективности ФЗТ. Частота исследований в среднем: МРТ органов брюшной полости — 1 раз в год, эластография печени — 1 раз в 6 мес.
- С целью оценки состояния вен пищевода и желудка пациентам с БНЭХ рекомендуется проведение ЭГДС [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Проведение ЭГДС у пациентов с фиброзом печени, признаками портальной гипертензии необходимо для оценки степени варикозного расширения вен пищевода и угрозы кровотечения.
- Пациентам с БНЭХ рекомендуются регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) для оценки состояния сердечно-сосудистой системы (в среднем каждые 1–2 года) [2, 24]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** При наличии аритмии необходимо проведение суточного мониторинга ЭКГ (холтеровское мониторирование), по показаниям — стресс-тест (электрокардиография с физической нагрузкой) в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с атеросклерозом и аритмией.
- Всем пациентам с установленным диагнозом БНЭХ рекомендуется проведение ультразвукового доплерографического анализа сосудов головы и шеи: УЗИ брахиоцефальных структур (брахиоцефальный ствол, общая, внутренняя и наружная сонные артерии, позвоночная и подключичные артерии: оценка их диаметра, стенок, скорости кровотока, наличия/отсутствия их стенозирования, толщины комплекса «интима – медиа» для диагностики атеросклероза и оценки степени его выраженности [14, 18, 24, 33–35]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Согласно Приказу от 13 октября 2017 г. № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» осуществляются дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока, дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, лучевых артерий с проведением ротационных проб. Дополнительно может быть проведено определение лодыжечно-плечевого (лодыжечно-брахиального) индекса, исследована кальцификация коронарных артерий [24].
- Взрослым пациентам с БНЭХ рекомендуется при необходимости, по заключению врача-кардиолога, в соответствии с общими принципами подхода к диагностике атеросклероза проведение компьютерно-томографической ангиографии сосудов головы (компьютерно-томографическая ангиография сосудов головного мозга) и шеи (компьютерно-томографическая ангиография брахиоцефальных артерий) для оценки состояния сердечно-сосудистой системы [24]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**
- Биопсия печени в качестве рутинного метода для подтверждения диагноза БНЭХ не рекомендована [18, 25]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Может проводиться с целью оценки состояния ткани печени, определения наличия и выраженности стеатоза, стадии фиброза. Макроскопически печень имеет желто-оранжевый цвет; гистологическая картина характеризуется наличием микровезикулярного стеатоза, «пенистых» клеток Купфера, признаков фиброза и цирроза печени [14, 25]. Предпочтительно использование неинвазивных методик, например УЗИ, эластографии печени (эластометрии печени), МРТ органов брюшной полости [26].

**Иные диагностические исследования  
Иные диагностические исследования при инфантильной форме дефицита лизосомной кислой липазы (болезни Вольмана)**

- В ведении пациентов с БВ на всех этапах рекомендуется использовать мультидисциплинарный подход, ввиду того что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей [18, 26, 36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Пациентов с БВ наблюдают врач-гастроэнтеролог и/или врач-педиатр при диагностике и далее не реже 1 раза в месяц, а также врач-генетик. Необходимы консультации врача-дие-

толога с целью назначения низкожировой диеты, коррекции мальабсорбции (прекращение грудного вскармливания, подбор специализированной диеты с ограничением животных жиров, применение детской смеси с формулой триглицеридов со средней длиной цепи, а в ряде ситуаций и парентерального питания) [2, 18], врача-кардиолога детского с целью оценки нарушений сердечно-сосудистой системы и терапии [2, 14, 18, 32, 33], врача-невролога с целью оценки нарушений нервной системы [15], врача-трансплантолога при наличии показаний для проведения трансплантации печени. В жизнеугрожающих состояниях требуется участие врача анестезиолога-реаниматолога. Первичные и повторные консультации врачей иных специальностей, а также медицинского психолога показаны пациентам с БВ, имеющим нарушения функций других органов и систем.

- Пациентам с установленным диагнозом БВ и наличием изменений в надпочечниках рекомендуется консультация врача-эндокринолога с целью оценки функции надпочечников и своевременного назначения гормонозаместительной терапии [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

#### **Иные диагностические исследования при болезни накопления эфиров холестерина**

- При ведении пациентов с БНЭХ на всех этапах рекомендуется использовать мультидисциплинарный подход, ввиду того что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей [18, 24, 26, 36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Пациентов с БНЭХ наблюдают врач-гастроэнтеролог, врач-терапевт (в детской практике — врач-педиатр), а также врач-генетик, необходимы консультации врача-диетолога с целью назначения низкожировой диеты (подбор специализированной диеты с ограничением животных жиров) [2, 18], врача-кардиолога (врача-кардиолога детского) с целью оценки нарушений сердечно-сосудистой системы и терапии (оценка сосудистого риска, назначение лечения — первично и в последующем каждые 6 мес) [2, 14, 18, 32, 33], врача-трансплантолога при наличии показаний для трансплантации печени, врача-невролога при наличии показаний. В жизнеугрожающих состояниях требуется участие врача анестезиолога-реаниматолога.
- Консультации других специалистов пациентам с подозрением на БНЭХ или с установленным диагнозом рекомендуются по показаниям [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

#### **ЛЕЧЕНИЕ**

Лечение ДЛКЛ включает как патогенетическую терапию — назначение ФЗТ, так и проведение симптоматической терапии. Ведение пациентов с ДЛКЛ предполагает мультидисциплинарный подход с обязательным участием врачей-гастроэнтерологов, врачей-педиатров/врачей-терапевтов, врачей-генетиков, врачей-диетологов, врачей-кардиологов и врачей других специальностей, имеющих опыт в лечении этого редкого заболевания.

#### **Патогенетическое лечение**

##### **Патогенетическое лечение при инфантильной форме дефицита лизосомной кислой липазы (болезни Вольмана)**

- Всем пациентам с установленным диагнозом БВ рекомендовано проведение ФЗТ с целью замедления прогрессирования заболевания, уменьшения размеров печени и селезенки, регресса или стабилизации фиброза печени, устранения дислипидемии, уменьшения накопления эфиров холестерина в органах и тканях [27–31]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).**

Препаратом для ФЗТ является себелипаза альфа. В 1 мл раствора содержится 2 мг себелипазы альфа. Это рекомбинантная форма человеческой ЛКЛ, производимая с использованием технологии рекомбинантной ДНК в клеточной культуре куриного яйца. ФЗТ предназначена для восстановления уровня энзиматической активности, достаточного для гидролиза накопленных эфиров холестерина и для предотвращения их дальнейшего накопления. После введения себелипаза альфа быстро выводится из системного кровотока и поглощается клетками, поступаая в их лизосомы через маннозо-6-фосфатные рецепторы.

Введение препарата осуществляется парентерально в виде внутривенных инфузий через периферический венозный катетер или через порт-систему, которые устанавливаются согласно методическим руководствам «Венозный доступ» (2019) [37] с использованием необходимых лекарственных средств. Порт-системы устанавливаются согласно Распоряжению Правительства Российской Федерации от 31 декабря 2018 г. № 3053-р «Об утверждении перечня медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а также перечня медицинских изделий, отпускаемых по рецептам на медицинские изделия при предоставлении набора социальных услуг».

Рекомендованный режим дозирования зависит от возраста. Детям до 6 мес рекомендуемая начальная доза составляет 1 мг/кг, в последующем, в случае недостаточного эффекта после проведения как минимум 4 инфузий, следует рассмотреть увеличение дозы до 3 мг/кг внутривенно 1 раз в неделю (см. инструкцию по медицинскому применению препарата себелипаза альфа [38]). Дальнейшее увеличение дозы до 5 мг/кг 1 раз в неделю следует рассмотреть в случае недостаточного ответа после проведения как минимум 4 дополнительных инфузий. Последующие коррекции дозы можно проводить индивидуально в зависимости от достижения и поддержания терапевтических целей, возможно применение до 7,5 мг/кг (более высокие дозы не изучались) [27, 38, 39].

Необходимый объем препарата медленно разводят в нужном объеме раствора натрия хлорида согласно весу (табл. 3). Весь необходимый объем раствора должен быть введен не менее чем в течение 2 ч.

Следует обращать внимание на соблюдение интервалов между инфузиями и недопустимость перерывов в терапии, так как нарушение режима лечения сопровождается потенциальным риском ухудшения состояния пациента и прогрессирования симптомов БВ.

Необходим мониторинг основных параметров течения заболевания: оценка окружности средней части плеча, определение активности АЛТ, АСТ в крови, исследо-

**Таблица 3.** Рекомендованные объемы введения себелипазы альфа

**Table 3.** Recommended administered volumes of sebelipase alfa

Величина массы тела, кг	Общий объем инфузии, мл
1–10	10
11–24	25
25–49	50
50–99	100
100–120	250

*Примечание.* Объем инфузии должен базироваться на назначенной дозе и должен быть приготовлен до окончательной концентрации себелипазы альфа 0,1–1,5 мг/мл (доза 1 мг/кг) [38].

*Note.* The volume of infusion should be based on the prescribed dose and should be prepared before the final concentration of sebelipase alfa 0.1–1.5 mg / ml (dose 1 mg / kg) [38].

вание уровня ферритина в крови, исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови, коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза), стойкая или ухудшающаяся органомегалия, частые интеркуррентные инфекции и стойкое ухудшение других симптомов (например, со стороны желудочно-кишечного тракта) [38].

- Пациентам с БВ рекомендовано проведение медикаментозной премедикации антигистаминными средствами системного действия и/или нестероидными противовоспалительными и противоревматическими препаратами / препаратами группы «Другие анальгетики и антипиретики» согласно инструкции по применению лекарственных препаратов при появлении побочных реакций с последующей инфузией себелипазы альфа [27–31, 40, 41]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).** У пациентов с БВ, получающих ФЗТ, как и при внутривенном введении любого другого белкового препарата, во время инфузии или в течение дня после проведения инфузии могут развиваться побочные реакции (лихорадка, озноб, рвота, крапивница, тяжелые реакции гиперчувствительности аллергического типа). При появлении побочных реакций во время / после инфузии рекомендуется соответствующее лечение, при котором необходимо следовать современным рекомендациям.

**Патогенетическое лечение при болезни накопления эфиров холестерина в возрасте старше 6 мес и взрослым**

- Пациентам с установленным диагнозом БНЭХ с целью замедления прогрессирования заболевания, уменьшения размеров печени и селезенки, регресса или стабилизации фиброза печени, устранения дислипидемии, уменьшения накопления эфиров холестерина в органах и тканях рекомендовано проведение ФЗТ [27–31]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).**

Препаратом для ФЗТ является себелипаза альфа. ФЗТ предназначена для восстановления уровня энзиматической активности, достаточного для гидролиза накопленных эфиров холестерина и для предотвращения их дальнейшего накопления. После введения себелипазы альфа быстро выводится из системного кровотока и поглощается клетками, поступая в их лизосомы через маннозо-6-фосфатные рецепторы.

**Детям старше 6 мес и взрослым** препарат вводят из расчета 1 мг/кг каждые 2 нед. Разрешено увеличение дозы до 3 мг/кг 1 раз в 2 нед исходя из клинического ответа. Необходимый объем препарата медленно разводят в нужном объеме раствора натрия хлорида согласно весу (см. табл. 3). Весь необходимый объем раствора следует вводить приблизительно в течение 2 ч. При хорошей переносимости препарата пациентом может быть рассмотрен переход на проведение инфузии в течение 1 ч. В случае повышения дозы длительность инфузии может быть увеличена.

Следует обращать внимание на соблюдение интервалов между инфузиями и недопустимость перерывов в терапии, так как нарушение режима лечения сопровождается потенциальным риском ухудшения состояния пациента и прогрессирования симптомов БНЭХ.

Необходим мониторинг основных параметров течения заболевания.

При обследовании sibлингов (братьев и сестер пробанда) могут быть выявлены дети с ДЛКЛ, не имеющие клинических проявлений. Такие пациенты нуждаются в обследовании и наблюдении, начинать их лечение необходимо при появлении первых клинических или лабораторных симптомов болезни.

- Пациентам с БНЭХ показано проведение медикаментозной премедикации антигистаминными средствами системного действия и/или нестероидными противовоспалительными и противоревматическими препаратами / препаратами группы «Другие анальгетики и антипиретики» согласно инструкции по применению лекарственных препаратов при появлении побочных аллергических реакций с последующей инфузией себелипазы альфа [27–31, 40, 41]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).** У пациентов с БНЭХ, получающих ФЗТ, как и при внутривенном введении любого другого белкового препарата, во время инфузии или в течение дня проведения инфузии могут развиваться побочные реакции (лихорадка, озноб, рвота, крапивница, тяжелые реакции гиперчувствительности аллергического типа). При появлении побочных реакций во время / после инфузии рекомендуется соответствующее лечение, при котором необходимо следовать современным рекомендациям.

**Симптоматическое лечение**

Включает назначение диеты с ограниченным содержанием жиров, лечение сопутствующей патологии.

**Симптоматическое лечение при инфантильной форме дефицита лизосомной кислой липазы (болезни Вольмана)**

- Пациентам с БВ рекомендовано назначение витаминов в связи с недостаточным их усвоением из пищи, обусловленным нарушением кишечного всасывания у части пациентов с БВ, с целью восполнения их дефицита [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Для диагностики гиповитаминоза и рассмотрения вопроса о необходимости назначения терапии необходим прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога и/или врача-гастроэнтеролога и/или врача-диетолога.
- Пациентам с БВ и надпочечниковой недостаточностью проводят заместительную терапию препаратами группы «Кортикостероиды системного действия» (минералокортикоидами и/или глюкокортикоидами)

согласно соответствующим рекомендациям с целью коррекции надпочечниковой недостаточности [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

#### **Симптоматическое лечение при болезни накопления эфиров холестерина**

- Пациентам с БНЭХ с целью коррекции дислипидемии показан рацион питания со сниженным содержанием жира [2, 18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

В Российской Федерации приняты методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации». Допускается ограничение в рационе жиров до 30% от энергетической ценности суточного рациона. Доли насыщенных, моно- и полинасыщенных жиров должны быть равными. Максимально допустимое количество холестерина — 300 мг/сут, возможно его снижение до 200 мг/сут. Уровень белка должен соответствовать физиологической норме потребления в зависимости от возраста с увеличением доли растительных белков. Рекомендуемое соотношение растительных и животных белков соответствует 1 : 1. Из животных белков следует отдавать предпочтение рыбе. Необходимо ограничение легкоусвояемых углеводов и увеличение сложных углеводов и растительной клетчатки. В целом доля углеводов должна составлять 50–60% от энергетической ценности рациона. Из них 7–10% должны приходиться на долю легкоусвояемых.

- Пациентам с БНЭХ показано назначение витаминов в связи с недостаточным их усвоением, обусловленным нарушением кишечного всасывания, с целью коррекции их дефицита [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Для диагностики гиповитаминоза и рассмотрения вопроса о назначении терапии необходим прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога и/или врача-гастроэнтеролога и/или врача-диетолога.

#### **Хирургическое лечение**

##### **Хирургическое лечение при инфантильной форме дефицита лизосомной кислой липазы (болезни Вольмана)**

- Пациентам с БВ на стадии декомпенсированного цирроза печени при невозможности или неэффективности проведения патогенетической терапии необходимо рассмотреть вопрос о проведении трансплантации печени [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Трансплантация печени также ассоциирована с высоким риском осложнений и не оказывает влияния на системные проявления заболевания. Трансплантация печени не останавливает прогрессию БВ и поражение других органов-мишеней. Кроме того, нельзя исключить риск повреждения трансплантированной печени, так как уровень ЛКЛ по-прежнему остается низким.
- Проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) пациентам с БВ в качестве первой линии терапии не рекомендовано [42]. **Уровень убедительности рекомендаций — С, уровень достоверности доказательств — 5.** Небольшое число клинических случаев, доступных для ана-

лиза, не позволяет сделать однозначного вывода об эффективности и безопасности данной терапии. Кроме того, процедура ТГСК ассоциирована с высоким риском развития осложнений, таких, например, как отторжение трансплантата, реакция «трансплантат против хозяина» и другие постоперационные осложнения. В связи с этим ТГСК не рекомендована как рутинная терапевтическая опция для пациентов с БВ [23, 43–45].

#### **Хирургическое лечение при болезни накопления эфиров холестерина с дебютом в возрасте старше 6 мес**

- Пациентам с БНЭХ на стадии декомпенсированного цирроза печени при невозможности или неэффективности проведения патогенетической терапии следует рассмотреть вопрос о проведении трансплантации печени [18, 24, 46]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Трансплантация печени также ассоциирована с высоким риском осложнений и не оказывает влияния на системные проявления заболевания. Трансплантация печени не останавливает прогрессию БНЭХ и поражение других органов-мишеней. Кроме того, нельзя исключить риск повреждения трансплантированной печени, так как уровень ЛКЛ по-прежнему остается низким [24, 47–49].

#### **Паллиативная помощь**

Паллиативная помощь пациентам с ДЛКЛ оказывается на основании соответствующих нормативных документов.

#### **МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ**

Пациентам с ДЛКЛ (БВ, БНЭХ) и членам их семей необходимы консультации психолога / медицинского психолога — поскольку заболевание носит прогрессирующий характер, нужно помочь пациенту «принять» диагноз, адаптировать его к жизни для максимальной реализации его способности к обучению и самостоятельной жизни в дальнейшем [18].

#### **ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**

##### **Профилактика**

- После установления диагноза ДЛКЛ (БВ, БНЭХ) пациенту и/или его официальным представителям показана консультация врача-генетика с целью разъяснений генетического риска, обсуждения возможностей пренатальной и преимплантационной диагностики [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Семьям с детьми с ДЛКЛ (БВ и БНЭХ) рекомендуется медико-генетическое консультирование с целью определения генетического риска. Как и при других аутосомно-рецессивных заболеваниях, при ДЛКЛ (БВ, БНЭХ) для каждой беременности риск рождения ребенка составляет 25%. В семьях, где есть ребенок с ДЛКЛ, возможно проведение пренатальной и преимплантационной диагностики. Для этого родителей необходимо направить в специализированные диагностические лаборатории и медицинские центры.

##### **Пренатальная диагностика дефицита лизосомной кислой липазы**

- Рекомендуется проведение пренатальной диагностики для любой последующей беременности в семьях,

отягощенных хотя бы одним случаем ДЛКЛ (БВ, БНЭХ), но в случае легких форм болезни решение о ее проведении должно быть принято после подробного обсуждения с семьей всех рисков [18]. **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.

### Диспансерное наблюдение

#### **Диспансерное наблюдение пациентов с инфантильной формой дефицита лизосомной кислой липазы (болезнью Вольмана)**

- Пациентам с БВ в процессе динамического наблюдения для определения функционального состояния печени, которая является одним из органов-мишеней при БВ, и выявления дислипидемии в крови рекомендован анализ крови биохимический общетерапевтический (исследование уровня холестерина ЛПВП, альбумина, общего билирубина, билирубина связанного (конъюгированного), билирубина свободного (неконъюгированного), триглицеридов, холестерина, холестерина ЛПНП в крови, определение активности АЛТ, АСТ в крови, гамма-глутамилтрансферазы в крови) [18, 19]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Для пациентов с БВ характерны значительное повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), гиперхолестеринемия, гипербилирубинемия, возможна гипертриглицеридемия; увеличение концентрации ЛПНП, у многих пациентов снижено количество ЛПВП в крови. При анализе аполипопротеинограммы у большинства пациентов выявляют повышение уровня основного аполипопротеина ЛПНП — апоВ.

Учитывая крайнюю редкость встречаемости БВ, ранний дебют, позднюю диагностику и тяжелое течение болезни, достоверных данных о необходимой частоте проведения исследования нет. Частота исследования анализа крови биохимического общетерапевтического диктуется состоянием пациента.

В динамике проводят определение активности АЛТ, АСТ в крови, исследование уровня общего билирубина, билирубина связанного (конъюгированного), холестерина, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП, триглицеридов в крови (не менее 1 раза в месяц).

- Всем пациентам с БВ рекомендуется проведение в динамике коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза), определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, МНО, АЧТВ с целью своевременного выявления нарушений гемостаза [11, 20, 21]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).** При необходимости также определяют тромбиновое время в крови, проводят исследование уровня фибриногена в крови. Данные показатели позволяют контролировать синтетическую функцию печени, выявлять синдром печеночно-клеточной недостаточности и своевременно предупреждать осложнения, связанные с нарушением гемостаза [22].
- С целью контроля состояния внутренних органов всем пациентам с БВ рекомендовано проведение

УЗИ брюшной полости (УЗИ органов брюшной полости (комплексное)) и забрюшинного пространства (в том числе УЗИ надпочечников), а также дуплексное сканирование сосудов печени (дуплексное сканирование сосудов гепатобилиарной зоны), дуплексное сканирование сосудов селезенки [2, 10, 14, 18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** УЗИ брюшной полости позволяет определить размеры печени и селезенки, диаметр воротной и селезеночной вен, наличие стеатоза, фиброза или цирроза печени, кальцификатов надпочечников. Частота проведения УЗИ органов брюшной полости (комплексного) и забрюшинного пространства (в том числе УЗИ надпочечников) диктуется состоянием пациента, но не менее 1 раза в месяц.

- При наличии признаков портальной гипертензии пациентам с БВ для оценки состояния вен пищевода и желудка рекомендовано проведение ЭГДС [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Проведение ЭГДС у пациентов с фиброзом печени, признаками портальной гипертензии необходимо для оценки степени варикозного расширения вен пищевода и угрозы кровотечения.
- В ведении пациентов с БВ на всех этапах рекомендуется использовать мультидисциплинарный подход, ввиду того что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей [18, 26, 36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Пациентов с БВ наблюдают врач-гастроэнтеролог и/или врач-педиатр (не реже 1 раза в месяц), а также врач-генетик, необходимы консультации врача-диетолога с целью назначения низкожировой диеты, коррекции мальабсорбции (подбор специализированной диеты с ограничением животных жиров, а в ряде ситуаций и парентерального питания) [2, 18], врача-кардиолога детского с целью оценки нарушений сердечно-сосудистой системы и терапии [2, 14, 18, 32, 33], врача-невролога с целью оценки нарушений нервной системы [15], врача-трансплантолога при наличии показаний для проведения трансплантации печени. В жизнеугрожающих состояниях требуется участие врача анестезиолога-реаниматолога.

### Диспансерное наблюдение пациентов

#### **с болезнью накопления эфиров холестерина**

- Всем пациентам с БНЭХ рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови развернутого в динамике (в среднем не реже 1 раза в 6 мес) с целью выявления анемии, лейкопении, тромбоцитопении [10, 14, 18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** В рамках общего (клинического) анализа крови развернутого необходимы исследование уровня общего гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в крови, дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), просмотр мазка крови для анализа аномалий морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, определение цветового показателя, определение размеров эритроцитов, исследование СОЭ. Патогенетические механизмы формирования анемии и тромбоцитопе-

нии не до конца изучены. Одним из возможных механизмов является накопление эфиров холестерина и триглицеридов в клетках макрофагально-моноцитарной системы. Кроме того, анемия может как иметь алиментарный дефицитный характер, так и являться следствием гиперспленизма. Тромбоцитопения является следствием гиперспленизма при формировании портальной гипертензии, наряду с этим описаны случаи вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза.

- Необходимо проводить анализ крови биохимический общетерапевтический всем пациентам с БНЭХ в процессе динамического наблюдения (в среднем каждые 3–6 мес) для определения функционального состояния печени, которая является одним из органов-мишеней при ДЛКЛ, и определения дислипидемии в крови. Проводят определение активности АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтрансферазы в крови, щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, билирубина связанного (конъюгированного), холестерина в крови, холестерина ЛПВП, холестерина ЛПНП, триглицеридов в крови, альбумина в крови [18, 19, 24]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** У большинства пациентов с БНЭХ выявляют повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию; увеличение концентрации ЛПНП, у многих пациентов снижено количество ЛПВП в крови. При анализе аполиппротеинограммы выявляют повышение уровня основного аполиппротеина ЛПНП — apoV.
- Всем пациентам с БНЭХ в процессе динамического наблюдения рекомендовано ежегодное проведение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза): определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме и МНО, АЧТВ с целью своевременного выявления нарушений гемостаза [11, 22, 24]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).** При необходимости также определяют тромбиновое время в крови, проводят исследование уровня фибриногена в крови. Данные показатели позволяют контролировать синтетическую функцию печени, выявлять синдром печеночно-клеточной недостаточности и своевременно предупреждать осложнения, связанные с нарушением гемостаза [22].
- Всем пациентам с БНЭХ с целью динамического контроля состояния внутренних органов рекомендовано проведение УЗИ брюшной полости [2, 10, 14, 18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** УЗИ печени и селезенки позволяет выявить увеличение печени и реже — селезенки, наличие стеатоза, фиброза или цирроза печени. УЗИ забрюшинного пространства, в том числе УЗИ надпочечников, может выявить кальцификаты надпочечников (у пациентов с БНЭХ — крайне редко, не более 5%).
- Пациентам с БНЭХ показано проведение МРТ органов брюшной полости и эластографии печени (эластометрии печени) с целью контроля состояния печени при проведении ФЗТ [24, 27–32]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Оценка степени выраженности жировой дистрофии печени (по МРТ) необходима для последующего контроля эффектив-

ности ФЗТ. Частота исследований в среднем: МРТ органов брюшной полости — 1 раз в год, эластография печени — 1 раз в 6 мес.

- Пациентам с БНЭХ при наличии признаков портальной гипертензии, жалоб на боли в животе или наличии сопутствующей гастроэнтерологической патологии проводится ЭГДС с целью оценки состояния верхних отделов желудочно-кишечного тракта [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Проведение ЭГДС у пациентов с фиброзом печени, признаками портальной гипертензии необходимо для оценки степени варикозного расширения вен пищевода и угрозы кровотечения.
- Пациентам с БНЭХ проводится регистрация ЭКГ, ЭхоКГ для оценки состояния сердечно-сосудистой системы (в среднем каждые 1–2 года) [2, 24]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** При наличии аритмии необходимо проведение суточного мониторирования ЭКГ, по показаниям — стресс-теста в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с атеросклерозом и аритмией.
- При ведении пациентов с БНЭХ на всех этапах используется мультидисциплинарный подход, ввиду того что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей [18, 24, 26, 36]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Пациентов с БНЭХ наблюдают врач-гастроэнтеролог, врач-терапевт (в детской практике — врач-педиатр), а также врач-генетик, необходимы консультации врача-диетолога с целью назначения низкожировой диеты (подбор специализированной диеты с ограничением животных жиров) [2, 18], врача-кардиолога (врача-кардиолога детского) с целью оценки нарушений сердечно-сосудистой системы и терапии (оценка сосудистого риска, назначение лечения — первично и в последующем каждые 6 мес) [2, 14, 18, 32, 33], врача-трансплантолога при наличии показаний для трансплантации печени. При неврологических нарушениях рекомендована консультация врача-невролога (первично и далее ежегодно). В жизнеугрожающих состояниях требуется участие врача анестезиолога-реаниматолога. Первичные и повторные консультации врачей иных специальностей, а также медицинского психолога показаны пациентам с БВ, имеющим нарушения функций других органов и систем.

#### **ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ**

##### **Показания для плановой госпитализации:**

- проведение диагностики и лечения, требующих круглосуточного медицинского наблюдения;
- состояние, требующее активного лечения и круглосуточного медицинского наблюдения;
- состояние, требующее проведения высокотехнологических методов лечения;
- 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 суток после проведения инфузии ФЗТ, и другие угрожающие жизни острые состояния), а также круглосуточного медицинского наблюдения и проведения специальных видов обследования и лечения.

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

- отсутствие угрозы жизни пациента;
- 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;
- отсутствие необходимости перевода пациента в другую больницу или учреждение социального обеспечения.

#### **Принципы организации медицинской помощи пациентам с дефицитом лизосомной кислоты липазы**

Постановка диагноза ДЛКЛ ставит много вопросов перед родственниками пациента и перед специалистами, работающими с такими пациентами. Для решения многочисленных проблем, возникающих при обнаружении и развитии болезни, требуются грамотная организация процесса помощи при участии мультидисциплинарной команды специалистов и соблюдение основных принципов и подходов к ее оказанию.

Данные принципы должны соблюдаться на любом этапе оказания медицинской помощи — как в момент постановки диагноза, так и на любом этапе наблюдения пациента.

1. Пациент и его представители должны получать полную информацию о заболевании, его течении, патогенезе, прогнозах, осложнениях и методах возможной терапии.

2. Диагноз ДЛКЛ подразумевает возможность оказания первичной, специализированной и паллиативной помощи на всех этапах заболевания.

3. При постановке диагноза ДЛКЛ семья должна быть направлена к специалисту, имеющему опыт работы с пациентами с этим заболеванием, обладающему современной информацией о течении болезни и возможности участия в клинических испытаниях (новых лекарственных препаратов и/или технических устройств). Также важным является информирование семей о существующих общественных организациях, работающих с этой группой пациентов.

#### **Особенности организации медицинской помощи пациентам с инфантильной формой дефицита лизосомной кислоты липазы (болезнь Вольмана)**

Учитывая быстрый характер прогрессирования БВ, все дети с данным диагнозом нуждаются в стационар-

ном наблюдении, при необходимости — с переводом в реанимационное отделение, в котором проводится лечение тяжелой прогрессирующей печеночной недостаточности согласно соответствующим клиническим рекомендациям.

При БВ пациентов наблюдают врач-гастроэнтеролог (и/или врач-педиатр), а также врач-генетик, необходима консультация врача-диетолога с целью назначения низкожировой диеты, а в ряде ситуаций и парентерального питания [2, 18]. Показаны консультации врача-кардиолога (врача-кардиолога детского) с целью оценки нарушений сердечно-сосудистой системы и назначения лечения [2, 14, 18, 32, 33], врача-эндокринолога с целью оценки функции надпочечников и своевременного назначения гормонозаместительной терапии, врача-невролога с целью оценки нарушений со стороны нервной системы, врача-трансплантолога при наличии показаний для трансплантации печени. В жизнеугрожающих состояниях необходимо участие врача анестезиолога-реаниматолога.

#### **Особенности организации медицинской помощи пациентам с болезнью накопления эфиров холестерина**

При БНЭХ пациентов наблюдают врач-гастроэнтеролог, врач-терапевт (и/или, в детской практике, врач-педиатр) или врач общей практики (семейный врач). В среднем 1 раз в 6–12 мес (в соответствии с тяжестью состояния) показано комплексное обследование амбулаторно, в условиях дневного стационара и в многопрофильных стационарах.

Также пациенты наблюдаются врачом-генетиком, необходимы консультации врача-диетолога с целью назначения низкожировой диеты (подбор специализированной диеты с ограничением животных жиров) [2, 18], врача-кардиолога (врача-кардиолога детского) с целью оценки нарушений сердечно-сосудистой системы и терапии (оценка сосудистого риска, назначение лечения) [2, 14, 18, 32, 33], врача-трансплантолога при наличии показаний для трансплантации печени. В жизнеугрожающих состояниях требуется участие врача анестезиолога-реаниматолога.

Другие специалисты должны привлекаться по мере возникновения специфических проблем.

#### **ПРОГНОЗ И ИСХОДЫ**

Прогноз при БНЭХ зависит от возраста манифестации заболевания и выраженности клинических проявлений. Своевременная диагностика и назначение патогенетической терапии на ранних стадиях болезни определяют благоприятный прогноз и улучшают качество жизни детей с БНЭХ, предотвращая развитие цирроза печени.

При инфантильной форме ДЛКЛ (болезни Вольмана) без проведения ФЗТ прогноз неблагоприятный (летальный исход в возрасте до 6 мес).

#### **ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Отсутствует.

#### **FINANCING SOURCE**

Not specified.

#### **РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ**

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

#### **CONFLICT OF INTERESTS**

Not declared.

## ORCID

**М.Б. Албегова**

<https://orcid.org/0000-0001-7833-7648>

**М.Э. Багаева**

<https://orcid.org/0000-0002-1752-6901>

**Г.В. Байдакова**

<https://orcid.org/0000-0001-8806-5287>

**А.А. Баранов**

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

**Н.Д. Вашакмадзе**

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

**Е.А. Вишнева**

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

**А.В. Дегтярева**

<https://orcid.org/0000-0003-0822-751X>

**М.В. Ежов**

<https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>

**М.С. Жаркова**

<https://orcid.org/0000-0003-3352-8197>

**Н.В. Журкова**

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

**Е.Ю. Захарова**

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

**В.Т. Ивашкин**

<https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

**С.И. Куцев**

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

**А.Е. Лаврова**

<https://orcid.org/0000-0002-0447-214X>

**И.А. Матинян**

<https://orcid.org/0000-0002-7049-446X>

**С.В. Михайлова**

<https://orcid.org/0000-0002-2115-985X>

**Л.С. Намазова-Баранова**

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

**И.Е. Пашкова**

<https://orcid.org/0000-0002-0871-429X>

**Е.Е. Петряйкина**

<https://orcid.org/0000-0002-8520-2378>

**Т.М. Первунина**

<https://orcid.org/0000-0002-7514-2260>

**Н.Л. Печатникова**

<https://orcid.org/0000-0002-2445-132X>

**С.А. Репина**

<https://orcid.org/0000-0001-5244-3901>

**Л.Р. Селимзянова**

<https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

**Т.А. Скворцова**

<https://orcid.org/0000-0002-6525-8665>

**Т.В. Строкова**

<https://orcid.org/0000-0002-0762-0873>

**А.Н. Сурков**

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

**Е.Л. Туманова**

<https://orcid.org/0000-0003-1149-4061>

**Е.Г. Цимбалова**

<https://orcid.org/0000-0001-7388-2006>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Valayannopoulos V, Mengel E, Brassier A, Grabowski G. Lysosomal acid lipase deficiency: Expanding differential diagnosis. *Mol Genet Metab*. 2017;120(1-2):62–66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.11.002>
2. Bernstein DL, Hůlková H, Bialer MG, Desnick RJ. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol*. 2013;58(6):1230–1243. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.014>
3. Grabowski GA, Charnas L, Du H. Lysosomal acid lipase deficiencies: the Wolman disease/cholesteryl ester storage disease spectrum. In: *Metabolic and molecular bases of inherited disease — OMMBID*. Scriver Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, et al., eds. New York: McGraw-Hill; 2014.
4. Fouchier SW, Defesche JC. Lysosomal acid lipase A and the hypercholesterolaemic phenotype. *Curr Opin Lipidol*. 2013;24(4):332–338. doi: <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e328328361f6c6>
5. Pericleous M, Kelly C, Wang T, et al. Wolman's disease and cholesteryl ester storage disorder: the phenotypic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(9):670–679. doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30052-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30052-3)
6. Santos Silva E, Klaudel-Dreszler M, Bakula A, et al. Early onset lysosomal acid lipase deficiency presenting as secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: Two infants treated with sebelipase alfa. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018;42(5):e77–e82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2018.03.012>
7. Sadhukhan M, Saha A, Vara R, Bhaduri B. Infant case of lysosomal acid lipase deficiency: Wolman's disease. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2013202652. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-202652>
8. Каменец Е.А., Печатникова Н.Л., Какаулина В.С. и др. Дефицит лизосомной кислой липазы у российских больных: молекулярная характеристика и эпидемиология // *Медицинская генетика*. — 2019. — Т. 18. — № 8. — С. 3–16. — doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.08.3-16> [Kamenets EA, Pechatnikova NL, Kakaulina VS, et al. Lysosome acid lipase deficiency in Russian patients: molecular characteristic and epidemiology. *Medical Genetics*. 2019;18(8):3–16. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.08.3-16>]
9. Witeck CDR, Schmitz AC, de Oliveira JMD, et al. Lysosomal acid lipase deficiency in pediatric patients: a scoping review. *J Pediatr (Rio J)*. 2022;98(1):4–14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2021.03.003>
10. Дегтярева А.В., Пучкова А.А., Жданова С.И., Дегтярев Д.Н. Болезнь Вольмана — тяжелая младенческая форма дефицита лизосомной кислой липазы // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. — 2019. — Т. 7. — № 2. — С. 42–51. — doi: <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2019-12003> [Degtyareva AV, Puchkova AA, Zhdanova SI, Degtyarev DN. Wolman disease is a severe infant form of lysosomal acid lipase deficiency. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Neonatology: News, Opinions, Training*. 2019;7(2):42–51. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2019-12003>]
11. Jones SA, Valayannopoulos V, Schneider E, et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. *Genet Med*. 2016;18(5):452–458. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.108>
12. Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Жаркова М.С. и др. Редкие формы неалкогольной жировой болезни печени: наследственный дефицит лизосомной кислой липазы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2016. — Т. 26. — № 3. — С. 41–51. — doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-3-41-51> [Mayevskaya MV, Ivashkin VT, Zharkova MS, et al. Rare forms of nonalcoholic fatty liver disease: hereditary lysosomal acid lipase deficiency. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(3):41–51. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-3-41-51>]
13. Desai PK, Astrin KH, Thung SN, et al. Cholesteryl ester storage disease: pathologic changes in an affected fetus. *Am J Med Genet*. 1987;26(3):689–698. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320260324>
14. Decarlis S, Agostoni C, Ferrante F, et al. Combined hyperlipidaemia as a presenting sign of cholesteryl ester storage disease. *J Inherit Metab Dis*. 2009;32 Suppl 1:S11–S13. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-008-1027-2>
15. Riva S, Spada M, Sciveres M, et al. Hepatocarcinoma in a child with cholesterol ester storage disease. *Dig Liver Dis*. 2008;40(9):784. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2008.01.009>

16. Hamilton J, Jones I, Srivastava R, Galloway P. A new method for the measurement of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalstatat 2. *Clin Chim Acta*. 2012;413(15-16):1207–1210. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.03.019>
17. Lukacs Z, Barr M, Hamilton J. Best practice in the measurement and interpretation of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalstatat 2. *Clin Chim Acta*. 2017;471:201–205. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.05.027>
18. Hoffman EP, Barr ML, Giovanni MA, et al. Lysosomal Acid Lipase Deficiency. 2015 Jul 30 [Updated 2016 Sep 1]. In: *GeneReviews® [Internet]*. 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/NBK305870>. Accessed on July 13, 2023.
19. Quinn AG, Burton B, Deegan P, et al. Sustained elevations in LDL cholesterol and serum transaminases from early childhood are common in lysosomal acid lipase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2014;111(2):S89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.12.215>
20. Cohen JL, Burfield J, Valdez-Gonzalez K, et al. Early diagnosis of infantile-onset lysosomal acid lipase deficiency in the advent of available enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):198. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1129-y>
21. Al Essa M, Nounou R, Sakati N, et al. Wolman's disease: The King Faisal Specialist Hospital and Research Centre experience. *Ann Saudi Med*. 1998;18(2):120–124. doi: <https://doi.org/10.5144/0256-4947.1998.120>
22. Карпищенко А.И., Москалев А.В., Кузнецов В.В., Жерегеля С.Н. *Клиническая лабораторная диагностика заболеваний печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей / под ред. А.И. Карпищенко*. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. — 464 с. — doi: <https://doi.org/10.33029/9704-5256-1-LIV-2020-1-464> [Karpishchenko AI, Moskalev AV, Kuznetsov VV, Zheregelya SN. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika zabolovaniy pecheni i zhelcheyvodyashchikh putei*: Guide for doctors. Karpishchenko AI, ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 464 p. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.33029/9704-5256-1-LIV-2020-1-464>]
23. Tolar J, Petryk A, Khan K, et al. Long-term metabolic, endocrine, and neuropsychological outcome of hematopoietic cell transplantation for Wolman disease. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(1):21–27. doi: <https://doi.org/10.1038/bmt.2008.273>
24. Kohli R, Ratziv V, Fiel MI, et al. Initial assessment and ongoing monitoring of lysosomal acid lipase deficiency in children and adults: Consensus recommendations from an international collaborative working group. *Mol Genet Metab*. 2020;129(2):59–66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.11.004>
25. Hůlková H, Elleder M. Distinctive histopathological features that support a diagnosis of cholesterol ester storage disease in liver biopsy specimens. *Histopathology*. 2012;60(7):1107–1113. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.04164.x>
26. Harrison SA. Management of Lysosomal Acid Lipase Deficiency for the Gastroenterologist and Hepatologist. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2016;12(5):331–333.
27. Jones SA, Rojas-Caro S, Quinn AG, et al. Survival in infants treated with sebelipase Alfa for lysosomal acid lipase deficiency: an open-label, multicenter, dose-escalation study. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):25. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0587-3>
28. Burton BK, Balwani M, Feillet F, et al. A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *N Engl J Med*. 2015;373(11):1010–1020. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501365>
29. Abel F, Arnoux JB, Kostyleva M, et al. Benefit of Sebelipase Alfa in Children and Adults With Lysosomal Acid Lipase Deficiency Based on Analysis of Efficacy Overall and by Baseline Alanine Aminotransferase Level. *J Hepatol*. 2016;64(2):298–299. doi: [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(16\)00382-2](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(16)00382-2)
30. Su K, Donaldson E, Sharma R. Novel treatment options for lysosomal acid lipase deficiency: critical appraisal of sebelipase alfa. *Appl Clin Genet*. 2016;9:157–167. doi: <https://doi.org/10.2147/TACG.S86760>
31. Valayannopoulos V, Malinova V, Honzik T, et al. Sebelipase alfa over 52 weeks reduces serum transaminases, liver volume and improves serum lipids in patients with lysosomal acid lipase deficiency. *J Hepatol*. 2014;61(5):1135–1142. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.06.022>
32. Maciejko JJ. Managing Cardiovascular Risk in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017;17(3):217–231. doi: <https://doi.org/10.1007/s40256-017-0216-5>
33. Streibinger G, Müller E, Feldman A, Aigner E. Lysosomal acid lipase deficiency — early diagnosis is the key. *Hepat Med*. 2019;11:79–88. doi: <https://doi.org/10.2147/HMER.S201630>
34. Dixon DB. Non-Invasive Techniques in Pediatric Dyslipidemia. In: *Endotext*. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2020.
35. Zharkova M, Nekrasova T, Ivashkin V, et al. Fatty Liver and Systemic Atherosclerosis in a Young, Lean Patient: Rule Out Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *Case Rep Gastroenterol*. 2019;13(3):498–507. doi: <https://doi.org/10.1159/000504646>
36. Erwin AL. The role of sebelipase alfa in the treatment of lysosomal acid lipase deficiency. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017;10(7):553–562. doi: <https://doi.org/10.1177/1756283X17705775>
37. *Венозный доступ: методические рекомендации*. — Минздрав России; 2019. — 82 с. [Venozyi dostup: Guidelines. Ministry of Health of Russian Federation; 2019. 82 p. (In Russ).] Доступно по: <https://msestra.ru/download/file.php?id=4763>. Ссылка активна на 18.07.2023.
38. Себелипаза альфа. Регистрационное удостоверение № ЛП-004513. Дата регистрации: 31.10.2017 // Государственный реестр лекарственных средств: официальный сайт. [Sebelipase alfa. Registration certificate No. ЛП-004513. Registration date: October 31, 2017. In: *State Register of Medicines*: official website. (In Russ).] Доступно по: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=1eaa9c5e-20c6-4a75-a48c-44f5271fcf4d](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1eaa9c5e-20c6-4a75-a48c-44f5271fcf4d). Ссылка активна на 14.07.2023.
39. Jones SA, AlSayed M, Broomfield AA, et al. Management guidelines for infantile onset lysosomal acid lipase deficiency (LALD). *Mol Genet Metab*. 2018;123(2):S72–S73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.12.180>
40. Malinová V, Balwani M, Sharma R, et al. Sebelipase alfa for lysosomal acid lipase deficiency: 5-year treatment experience from a phase 2 open-label extension study. *Liver Int*. 2020;40(9):2203–2214. doi: <https://doi.org/10.1111/liv.14603>
41. Attachment 2 KANUMA — Sebelipase — Alexion Pharmaceuticals Australia Pty Ltd — PM-2016-01313-1-3 — Extract from the CER FINAL 14 June 2018. Available online: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-sebelipase-alfa-180614-cer.pdf>. Accessed on July 13, 2023.
42. Pastores GM, Hughes DA. Lysosomal Acid Lipase Deficiency: Therapeutic Options. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:591–601. doi: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S149264>
43. Gramatges MM, Dvorak CC, Regula DP, et al. Pathological evidence of Wolman's disease following hematopoietic stem cell transplantation despite correction of lysosomal acid lipase activity. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44(7):449–450. doi: <https://doi.org/10.1038/bmt.2009.57>
44. Stein J, Garty BZ, Dror Y, et al. Successful treatment of Wolman disease by unrelated umbilical cord blood transplantation. *Eur J Pediatr*. 2007;166(7):663–666. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-006-0298-6>
45. Yanir A, Allatif MA, Weintraub M, Stepensky P. Unfavorable outcome of hematopoietic stem cell transplantation in two siblings with Wolman disease due to graft failure and hepatic complications. *Mol Genet Metab*. 2013;109(2):224–226. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.03.007>
46. Лобанова Е.В., Лаврова А.Е., Коновалова Е.Ю. и др. Дефицит лизосомной кислой липазы у ребенка 5 лет // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2017. — Т. 96. — № 6. — С. 183–186. [Lobanova EV, Lavrova AE, Konovalova EYu, et al. Deficiency of lysosomal acid lipase in a 5 years old child. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2017;96(6):183–186. (In Russ).]
47. Kale AS, Ferry GD, Hawkins EP. End-stage renal disease in a patient with cholesteryl ester storage disease following successful liver transplantation and cyclosporine immunosuppression. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995;20(1):95–97. doi: <https://doi.org/10.1097/00005176-199501000-00016>
48. Ambler GK, Hoare M, Brais R, et al. Orthotopic liver transplantation in an adult with cholesteryl ester storage disease. *JIMD Rep*. 2013;8:41–46. doi: [https://doi.org/10.1007/8904\\_2012\\_155](https://doi.org/10.1007/8904_2012_155)
49. Bernstein DL, Lobritto S, Iuga A, et al. Lysosomal acid lipase deficiency allograft recurrence and liver failure- clinical outcomes of 18 liver transplantation patients. *Mol Genet Metab*. 2018;124(1):11–19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.03.010>

**МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ**

Настоящие рекомендации предназначены для применения медицинскими организациями и учреждениями федеральных, территориальных и муниципальных органов управления здравоохранением, систем обязательного и добровольного медицинского страхования, другими медицинскими организациями различных организационно-правовых форм деятельности, направленной на оказание медицинской помощи.

Настоящие рекомендации устанавливают виды, объем и индикаторы качества медицинской помощи пациентам при ДЛКЛ и были рассмотрены 1–2 июня 2018 г. в рамках Научно-практического конгресса «Орфанные болезни» в Москве.

Клинические рекомендации созданы на основании систематического обзора литературы 1992–2019 гг. Medline (PubMed version), Embase (Dialog version) и Cochrane Library databases современных международных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и ведению пациентов с метаболическими болезнями.

ДЛКЛ относится к редким наследственным заболеваниям, что исключает возможность проведения больших когортных и рандомизированных контролируемых исследований, и для создания протоколов диагностики и терапии используются лишь тематические исследо-

вания экспертов, опубликованные в последние два десятилетия.

Оценка качества доказательств и силы рекомендаций применения медицинских технологий проводилась в соответствии с унифицированной шкалой, приведенной в табл. 1–3.

**Целевая аудитория данных клинических рекомендаций**

1. Врачи общей врачебной практики (семейные врачи).
2. Врачи-педиатры.
3. Врачи-гастроэнтерологи.
4. Врачи-терапевты.
5. Врачи-генетики.
6. Врачи лабораторные генетики.
7. Врачи-кардиологи.
8. Врачи-кардиологи детские.
9. Врачи-неврологи.
10. Врачи-рентгенологи.
11. Врачи функциональной диагностики.
12. Медицинские психологи.
13. Студенты медицинских вузов.
14. Обучающиеся в ординатуре.

**Таблица 1.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

**Table 1.** Scale of assessment of levels of evidence for diagnostic methods (diagnostic interventions)

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

**Таблица 2.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

**Table 2.** Scale of assessment of levels of evidence for methods of prevention, treatment and rehabilitation (preventive, curative, rehabilitation interventions)

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

**Таблица 3.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

**Table 3.** Scale of assessment of levels of evidence for methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation (preventive, diagnostic, therapeutic, rehabilitation interventions)

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

### Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медици-

ны по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

В.В. Язев<sup>1</sup>, Д.С. Русина<sup>1, 2</sup>, А.С. Безымянный<sup>3</sup><sup>1</sup> Детская городская поликлиника № 133 ДЗМ, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Дирекция по координации деятельности медицинских организаций ДЗМ, Москва, Российская Федерация

# Обзор литературы по применению Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья, в том числе детей и подростков, в мире и в Российской Федерации

**Автор, ответственный за переписку:**

Русинова Дина Сергеевна, кандидат медицинских наук, главный врач ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 133 Департамента здравоохранения города Москвы», доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

**Адрес:** 125445, Москва, ул. Смольная, д. 55а, **тел.:** +7 (499) 638-30-69, **e-mail:** rusinovads@zdrav.mos.ru

Одной из задач Всемирной организации здравоохранения является интеграция Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья в работу учреждений медицинской и социальной реабилитации. В этом контексте сбор информации об инвалидности с использованием данной классификации, создание компьютерных программ и мобильных приложений для ее применения в практике будут способствовать повышению качества и доступности реабилитации. В целом это необходимо для того, чтобы создать научную основу для изучения показателей здоровья и результатов лечения; сформировать общий язык для описания показателей здоровья в целях улучшения понимания между работниками здравоохранения, исследователями и людьми с ограничениями жизнедеятельности; обеспечить информацией специалистов, связанных с реабилитацией, в разных странах; предоставить схему кодирования для информационных систем здоровья, в том числе для детей и подростков.

**Ключевые слова:** Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья детей и подростков, медицинская реабилитация, педиатрия, единая медицинская информационно-аналитическая система, детская поликлиника, дети

**Для цитирования:** Язев В.В., Русинова Д.С., Безымянный А.С. Обзор литературы по применению Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья, в том числе детей и подростков, в мире и в Российской Федерации. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(4):355–363. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2586>

Vyacheslav V. Yazev<sup>1</sup>, Dina S. Rusinova<sup>1, 2</sup>, Alexey S. Bezmyanni<sup>3</sup><sup>1</sup> Children's City Outpatient's Clinic № 133 of Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup> Directorate for Coordination of Medical Facilities of Moscow Healthcare Department

## Literature Review on the Application of International Classification of Functioning, Disability and Health for Children and Adolescents around the World and in Russian Federation

Integration of the International Classification of Functioning, Disability and Health into the real practice of medical and social rehabilitation institutions is one of the tasks of the World Health Organization. Thus, collection of data on disability via this classification, creation of software and mobile applications for its implementation in practice will improve rehabilitation's quality and accessibility. In general, it is crucial for creation of scientific framework for health indicators and treatment outcomes assessment; for creation of common language to describe health indicators to improve understanding between health professionals, researchers, and people with disabilities; for providing information to rehabilitation-related professionals in different countries; for providing coding scheme for health information systems (including children and adolescents).

**Keywords:** International Classification of Functioning, Disability and Health for Children and Adolescents, medical rehabilitation, pediatrics, unified medical information analysis system, children's city outpatient's clinic, children

**For citation:** Yazev Vyacheslav V., Rusinova Dina S., Bezmyanni Alexey S. Literature Review on the Application of International Classification of Functioning, Disability and Health for Children and Adolescents around the World and in Russian Federation. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(4):355–363. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2586>

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) относится к семейству международных классификаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), которые обеспечивают механизм получения информации, связанной со здоровьем, заболеваниями и лечением. Кроме данной классификации, в семье есть Международная классификация болезней (МКБ) и Международная классификация медицинских услуг. МКБ-10 использует нарушения (в виде признаков и симптомов) как части конструкции, которые формируют «болезнь», или иногда как причины для обращения за медицинской помощью, в то время как МКФ использует их как проблемы функций и структур организма, связанных с изменениями здоровья.

Функционирование и ограничения жизнедеятельности, связанные с изменениями здоровья, классифицируются в МКФ. В книге «Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья: МКФ, краткая версия» говорится о том, что МКБ-10 и МКФ дополняют друг друга, и специалистам предлагается использовать обе классификации совместно. В МКБ-10 заболевания, расстройства или другие изменения здоровья кодируются диагнозом, который пополняется информацией МКФ о функционировании. Общая информация, которая относится к диагнозу и функционированию, определяет здоровье людей или популяций.

«Семья» международных классификаций ВОЗ — важный инструмент, который позволяет предоставлять сведения и сравнивать популяционные данные о здоровье на международном уровне. Информация о смертности (в соответствии с МКБ-10), а также о показателях здоровья (в соответствии с МКФ) может сочетаться при популяционных исследованиях здоровья для наблюдения и оценки его состояния, а также влияния разных условий на смертность и заболеваемость [1].

МКФ перестала быть классификацией, описывающей влияние изменений здоровья на конечный результат, чтобы стать классификацией, описывающей, из чего состоит здоровье. Данная классификация придерживается нейтральной позиции в отношении этиологии, поэтому медицинский работник может делать выводы о причинно-следственных связях, используя оптимальные научные методы. Для исследования факторов риска МКФ содержит перечень факторов внешней среды, описывающих обстановку, в которой живет пациент. Такой подход допускает проведение более подходящего реабилитационного курса для пациентов и более варибельного в реабилитации — в отличие от подхода, использующегося в рамках МКБ, которая ориентирована прежде всего на медицинский диагноз [1].

## ВВЕДЕНИЕ (краткая историческая справка)

В 1972 г. ВОЗ создала первую схему, которая касалась последствий болезней и основывалась на необходимости определения различий между нарушениями и их значимостью. Первым названием классификации было «Международная классификация нарушений, снижения трудоспособности и социальной недостаточности», а настоящее время она имеет название «Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья». Подход данной классификации был противоположен традиционному подходу МКБ, при котором этиология, анатомия и патология объединялись в одну общую систему. Начались попытки

совмещения этих подходов в виде схемы, сопоставимой с принципами, лежащими в основе структуры МКБ.

Разобщенные классификации нарушений и социальной недостаточности были рассмотрены на Международной конференции по 9-му пересмотру МКБ в октябре 1975 г. В документе «Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья: МКН-2, финальный проект, полная версия», предназначенном для рассмотрения на 54-й Всемирной ассамблее здравоохранения, указано, что конференция одобрила ее публикацию для пилотных испытаний. Первое издание МКН, которое носило название «Международная классификация нарушений, снижения трудоспособности и социальной недостаточности», было напечатано в 1980 г. В 1993 г. в пересматриваемой версии МКН-2, временно носившей название «Международная номенклатура нарушений, ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности», отмечалось, что она должна помочь в достижении многих реабилитационных целей в разных странах; на практике она должна быть достаточно простым, наполненным смыслом описанием последствий изменений здоровья; она должна определять нужды медицинских работников и корректировать программы реабилитации; она должна давать логически связанный обзор процесса появления ограничений жизнедеятельности, а не только оценку, регистрировать и помогать принимать соответствующие меры при заболеваниях; она должна различать культурные обычаи; она должна быть задействована как дополнение к семейству классификаций ВОЗ [1].

Изначально Французский сотрудничающий центр получил задание подготовить предложения по разделу нарушений — и в частности по языку, речи и чувствительному восприятию. Голландский центр сотрудничества должен был пересмотреть ограничения жизнедеятельности и раздел классификаций, касающийся аспектов движения, а также подготовить обзор литературы. Северо-Американский центр сотрудничества занимался разделом, касающимся социальной недостаточности. Дополнительно на две рабочие группы возложили задачу по представлению предложения по разделам психического и детского здоровья. В 1996 г. на встрече по пересмотру Международной номенклатуры нарушений, ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности в Женеве было озвучено, что все центры сотрудничества и рабочие группы будут осуществлять пересмотр второго проекта в целом, а не в разрабатываемых ими ранее отдельных областях. С мая 1996 по февраль 1997 г. вариант документа, названный для простоты альфа-проектом, был распространен между центрами сотрудничества и рабочими группами, а комментарии и предложения — сгруппированы в штаб-квартире ВОЗ.

Разделение классификации на три уровня — «нарушения», «ограничения жизнедеятельности» и «социальная недостаточность» — было решено оставить без исправлений. Необходимо было рассмотреть вопрос включения личностных факторов и факторов окружающей среды, хотя большинство предложений оставались на стадии тестирования.

Дискутабельными были вопросы адекватной взаимосвязи трех уровней классификации: нарушений, ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности. Выделяли отсутствие временных изменений и одностороннюю направленность процесса от нарушений к ограничениям жизнедеятельности и социальной недостаточности. На пересмотре было предложено аль-

тернативное графическое представление и упрощение взаимосвязей использования МКН 1980 г.

Внешние (факторы окружающей среды) и внутренние (личностные) факторы являются главными составляющими процесса формирования социальной недостаточности. Отношения социальных факторов и факторов окружающей среды к нарушениям, ограничениям жизнедеятельности и социальной недостаточности строго связаны с культурными традициями, поэтому они не должны были представлять собой отдельные уровни внутри МКН.

Одними из главных целей процесса пересмотра классификации были создание материалов для обучения и применение ее для разных культур.

*В марте 1997 г. создан новый вариант проекта классификации, названный «бета-1», который суммировал собранные предложения за прошедшие годы. Этот проект в апреле 1997 г. обсудили на совещании, посвященном пересмотру. После включения в него решений совещания в июне 1997 г. проект МКН-2 «бета-1» издан для пилотных испытаний. Между январем и апрелем 1999 г. написан проект «бета-2», основанный на обобщенных данных и ответных результатах, полученных при полевых испытаниях «бета-1». Этот проект, включавший результаты исследований, был представлен и обсужден на ежегодном совещании, посвященном МКН-2, в Лондоне в апреле 1999 г. После включения решений совещания проект «бета-2» в июле 1999 г. размножен и выпущен для пилотных испытаний.*

В первых испытаниях участвовали более 50 стран — членов ВОЗ и 1800 экспертов в различных областях, включая сферы медицины, труда, образования, медицинского страхования и социальной защиты.

На основании данных и консультаций между центрами сотрудничества и комитетом экспертов ВОЗ по оценке и классификации, полученных при испытаниях «бета-2», в октябре 2000 г. был оформлен временный проект МКН-2. В ноябре 2000 г. он был представлен на ревизионном совещании, а в январе 2001 г. его уже рассмотрел Исполнительный комитет ВОЗ. В мае 2001 г. на 54-й Всемирной ассамблее здравоохранения заключительная версия МКН-2 была рассмотрена и одобрена.

22 мая 2001 г. Всемирная ассамблея здравоохранения утвердила новую классификацию под названием «Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья» [1].

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Правила использования МКФ были изложены более 20 лет назад [2, 3] в декларации о защите прав инвалидов, во всемирном докладе об инвалидности, в декларации о пациент-центрированном здравоохранении, а также в «Красной книге МКФ». Внедрение МКФ означает применение пациент-центрированного, проблемно-ориентированного мультидисциплинарного подхода с помощью биопсихосоциальной модели инвалидности [4–6]. Задачами ВОЗ являются внедрение МКФ в практику медицинской и социальной реабилитации, сбор данных об инвалидности с использованием МКФ, создание компьютерных программ и мобильных приложений для практического использования МКФ и повышение качества и доступности реабилитации [7].

Эксперты сначала отказались от разработки детской версии МКФ, однако в период между 2002 и 2005 г. рабочая группа ВОЗ, созданная для МКФ-ДП (Международная классификация функционирования, ограничений жизне-

деятельности и здоровья детей и подростков), дала оценку существующим кодам МКФ и определила новые коды для описания характеристик жизнедеятельности детей и подростков. На основе рекомендаций из Приложения 8 к МКФ разработана версия для детей и подростков, которую соединили с организацией и структурой основного тома. В 2003 г. был создан первый проект версии МКФ-ДП, а пилотные испытания были проведены в 2004 г. После них второй предварительный проект МКФ-ДП был разработан и испытан в полевых условиях в 2005 г. Эта версия МКФ-ДП была представлена для оценки экспертами ВОЗ. Рекомендации, полученные в процессе рассмотрения, были включены в окончательный вариант, представленный на ежегодном заседании Сети сотрудничающих с ВОЗ центров для семьи международных классификаций в Тунисе осенью 2006 г. В ноябре 2006 г. МКФ-ДП была официально принята для публикации как первая производная от МКФ классификация. В МКФ-ДП добавлено 230 новых кодов, которые отсутствуют в МКФ для взрослых и свойственны детскому и подростковому возрасту из-за специфики процессов развития, обучения и формирования навыков.

В 2003 г. МКФ была переведена на русский язык [8], после чего началось ее внедрение в практику в нашей стране. Э.И. Аухадеев в 2007 г. был автором первой работы, посвященной МКФ [9].

После ее создания сразу были опубликованы статьи об инструментах использования МКФ. В 2007 г. была написана статья про применение МКФ в практической реабилитации пациентов с использованием МКФ-профиля пациента — таблицы, в которую вписываются домены МКФ с кодами и оценкой [10]. МКФ-профиль пациента предлагает пользователю поставить цель реабилитации. С помощью этого профиля можно осуществить основные принципы применения МКФ на практике.

V.A. Steiner и соавт. были одними из первых, кто предложил использовать МКФ для управления реабилитацией, разработав Rehabilitation Problem-Solving Form (RPS-Form) — форму решения проблем реабилитации (RPS-форма). Она помогает лучше анализировать проблемы пациентов и фокусироваться на специальных задачах [11].

A. Rauch и соавт. в 2008 г. разработали несколько инструментов на основе МКФ для управления реабилитацией, включая оценку состояния пациента и постановку целей. Их вклад в разработку технологии поиска целей реабилитации на основе МКФ является фундаментальным [12].

A. Martinuzzi в 2010 г. создал инструмент для применения МКФ у детей, который помогает описывать результаты оценок в различных компонентах МКФ и документировать цели реабилитации с использованием МКФ [13].

В 2014 г. P. Meucci и соавт. написали статью «Опрос о целесообразности использования МКФ-ДП для описания сохраняющихся трудностей в выполнении задач и деятельности детей и подростков с ограниченными возможностями в Италии» [14].

Были созданы инструменты, основанные на МКФ: Мера функциональной независимости (FIM), Рабочий опросник по реабилитации (Work Rehabilitation Questionnaire; WORQ) [15] и шкала оценки инвалидности ВОЗ 2.0 (ВОЗШОИ 2.0, или оригинальная аббревиатура: WHODAS 2.0) [16, 17].

Mini-ICF-APP [18], основанный на Groningen Social Disabilities Schedule II [19] для пациентов с психической патологией, помогает оценить раздел активности и уча-

ствия по 5-балльной шкале. Все эти инструменты выполняют функции оценочных шкал.

В книге МКФ очень подробно описана инструкция по использованию МКФ [3, 8]. Также была опубликована инструкция по работе с МКФ и книга How to use ICF [20], а для обучения пользователей был разработан Browse ICF Online [21].

В Японии был создан ICF-illustration, облегчающий понимание смысла доменов МКФ [22]. Для каждого домена учеными были подобраны картинки, которые обозначали смысл этого домена [23].

На основании идеи использования набора доменов МКФ (ICF CORE SETS) [24] стали разрабатывать разной величины наборы доменов для многих заболеваний. Эти наборы доменов помогают собрать информацию об инвалидности, решать административные и эпидемиологические проблемы.

В исследовании С.А. Лейдлер и А.В. Кочубей [25], посвященном применению МКФ в области стоматологии, было показано, что с помощью рассматриваемой классификации можно определить намного больше проблем пациента, чем при традиционной оценке.

А.В. Кочубей и С.А. Филюк в своей статье пояснили, что использование оценочного листа МКФ при оказании помощи пациентам ортопедически-стоматологического профиля позволяет дать оценку проблемам и функционированию пациента до и после лечения и зафиксировать полученную информацию в медицинской карте [26].

И.И. Никитченко и А.А. Гальянов в опубликованной работе заключили, что использование карты осмотра пациента со списком доменов МКФ сделало проще проведение осмотра и опроса больного ишемической болезнью сердца после ангиопластики [27].

В статьях Р.А. Бодровой и соавт. [28, 29] и в диссертации И.В. Тихонова [30] описано использование у пациентов с болью в нижней части спины набора доменов МКФ, созданного авторами, с последующим выводом, что применение МКФ совместно с новыми восстановительными технологиями повышает эффективность реабилитации.

В диссертационной работе К.Б. Ибраевой [31] также показано, что при использовании профилей МКФ определяется гораздо больше проблем пациента после нейрохирургического вмешательства, чем при обычной оценке.

А.М. Казьмин и соавт. в 2014 г. написали статью «Прикладное значение Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья детей и подростков (краткий обзор литературы)», где приводится описание структуры МКФ-ДП, которая в России используется недостаточно [32].

Э.З. Шайдаев в своей работе заключил, что оценку состояний после операций при врожденной сгибательной контрактуре локтевого сустава целесообразно проводить с применением МКФ, а для оценки было выбрано два домена функций и по одному домену структур и активности и участия [33].

В 2014 г. Г.В. Вольнец и соавт. опубликовали статью «Определение степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей». На основе МКФ они разработали балльную систему оценки степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей, которая может использоваться как объективный критерий тяжести патологического процесса, изменений его в динамике на фоне проводимой терапии, определения прогноза заболевания и показаний к трансплантации печени [34].

Через год Т.А. Скворцова защитила диссертацию на тему «Обоснование индивидуализированной терапии хронического вирусного гепатита С у детей», где провела оценку степени нарушения печени при ХГС на основе МКФ в соответствии с балльной системой, разработанной и запатентованной в ФГБНУ НЦЗД [35], которая включала оценку биохимических показателей крови, отражающих участие печени в обмене белков, жиров и углеводов [36].

Также в период с 2012 по 2015 г. в ФГБУ «Научный центр здоровья детей» (ныне — ФГАУ «НМИЦ здоровья детей») РАМН было опубликовано 7 патентов на основе применения МКФ: «Способ оценки степени ограничений жизнедеятельности у детей в категории способность к передвижению» [37], «Способ оценки степени ограничений жизнедеятельности у детей в категории способность к обучению и применению знаний» [38], «Способ оценки степени ограничений жизнедеятельности у детей в категории способность к общению» [39], «Способ оценки степени ограничений жизнедеятельности у детей в категории способность к ориентации» [40], «Способ оценки степени ограничений жизнедеятельности у детей в категории способность к самообслуживанию» [41], «Способ оценки степени ограничений жизнедеятельности у детей в категории способность контролировать свое поведение» [42] и «Способ определения степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей» [43].

В своей диссертации А.А. Шмонин описал использование МКФ при церебральном инсульте [44] и сделал вывод, что реабилитация пациентов с церебральным инсультом по трехэтапной пациент-центрированной, проблемно-ориентированной мультидисциплинарной модели более эффективна, чем по биомедицинской модели, а также что использование полной версии МКФ в оценке профиля пациента с церебральным инсультом при мультидисциплинарном подходе приводит к повышению качества реабилитационной диагностики.

В нашей стране специалисты пытались создать компьютерные программы для работы с МКФ, такие как Software application ICF и «Электронная версия Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья» [10, 12]. В 2015–2016 гг. были попытки интегрировать МКФ в историю болезни в Калининграде, а в 2018 г. — в Уфе (Региональная информационно-аналитическая медицинская система (РИАМС) «ПроМед») [45], но только в 2017 г. А.А. Шмонин смог создать эффективную и относительно удобную в использовании компьютерную программу для ЭВМ ICF-reader, предназначенную для оптимизации использования МКФ. Данную программу постоянно используют сотрудники ГБУЗ Омской области «Центр медицинской реабилитации», СПбГБУЗ «Городская больница № 26», ФГБОУ ДПО «Санкт-Петербургский центр последипломного образования работников со средним медицинским и фармацевтическим образованием ФМБА России», службы социально-медицинского сопровождения, патронажа и реабилитации «Система Забота» (г. Санкт-Петербург) и ГАУЗ «Республиканский врачебно-физкультурный диспансер» (г. Уфа). Основные технологии реабилитации уже внедрены в учебную работу кафедры физических методов лечения и спортивной медицины факультета последипломного образования, кафедры педагогики и психологии факультета последипломного образования и кафедры патофизиологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. В самом крупном филиале № 3 ГАУЗ «МНПЦ МРВСМ ДЗМ» для составления реабилитацион-

ного диагноза используется справочный портал по здравоохранению и медицине «ЗдравМедИнформ». В настоящее время в стационарах Москвы отсутствует единая электронная программа для работы с МКФ.

Мы нашли несколько публикаций, описывающих опыт внедрения МКФ в педиатрии в Российской Федерации. В 2019 г. А.Н. Белова и соавт. опубликовали статью «Медицинская реабилитация при детском церебральном параличе: применение Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья детей и подростков», представив клинический пример, который показывает, что внедрение МКФ оправданно и необходимо. Данная классификация позволит дать четкую оценку состоянию пациента, сформировать план лечения и проанализировать полученные результаты, что повысит качество и эффективность оказания медицинской помощи детям, страдающим детским церебральным параличом [46]. В 2020 г. Д.Л. Нефедьева и соавт. опубликовали статью «Построение программ реабилитации на основе Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья для детей и подростков», в которой затронули применение МКФ-ДП в реабилитации детского населения, возможности оценки структур, функций, активности и участия, личностных факторов и факторов внешней среды, привели общую стратегию формирования реабилитационного диагноза и отметили принципы построения реабилитационных мероприятий на основе МКФ-ДП [47].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение МКФ заставляет находить проблемы, поражающие органы или системы внутренних органов, связанные с патопсихологическими нарушениями, с поведением и окружающей средой [3].

Для использования МКФ в реабилитации пациентов с различными заболеваниями необходимо проводить оценку поведения в быту, навыков самообслуживания, психологических особенностей личности и нарушений, системного анализа движения, изучения среды, что не входит в компетенции других врачей [48–50]. Нужно решить, как можно сделать участие пациента в реабилитации оптимальным, чтобы он был активен, вовлечен в процесс реабилитации и коммуницировал с командой специалистов. МКФ приводит к необходимости учитывать особенности коммуникации, опыт пациента, его убеждения и установки, а также его близких родственников, то есть реализовать пациент-центрированный подход (пациент сам становится частью реабилитационной команды) [51].

Внедрение МКФ в амбулаторную практику в России требует изменения взгляда специалистов на проблемы пациентов и введения на постоянной основе в состав мультидисциплинарной реабилитационной команды специалистов с немедицинским образованием — клинических психологов, логопедов, инструкторов по трудовой терапии, а также физических терапевтов и реабилитационных медицинских сестер, которые имеют требуемые компетенции в рамках своих специальностей. Привлечение вышеперечисленных специалистов и изменение отношения к пациенту приведет к более эффективной и качественной диагностике, что позволит выявлять больше факторов и проблем, которые влияют на жизнь пациентов с любыми диагнозами и приводят к инвалидности [5, 52–55].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Задачи, поставленные 20 лет назад экспертами ВОЗ, по внедрению МКФ в практику медицинской и социальной

реабилитации, по сбору данных об эпидемиологии инвалидности с использованием МКФ, по созданию эффективных и удобных компьютерных программ и мобильных приложений для практического использования МКФ, по повышению качества и доступности реабилитации в настоящий момент не реализованы и требуют разработки инструмента практического применения МКФ. Инструменты FIM, WORQ, WHODAS 2.0 и Mini-ICF-APP не смогли заменить МКФ при составлении реабилитационного диагноза, а для заполнения МКФ-профиля необходимо большое количество времени, так как для этого требуется хорошее знание МКФ [10], что является минусом данного метода. Инструкция в книгах МКФ, How to use ICF и в обучающей программе Browse ICF Online описывает общие рамки применения МКФ, где практически не представлено информации о клиническом использовании МКФ [3, 8]. Все эти инструменты неэффективны, со сложным описанием методов работы с МКФ в практике реабилитации. В японском инструменте ICF-illustration эффективной технологии практического использования МКФ с его помощью не создано. Все разработки коротких и расширенных наборов доменов для разных заболеваний на основании ICF CORE SETS не подходят для ведения пациента и решения клинических задач. В России в качестве инструмента использовались только наборы доменов. Ни в одной русскоязычной статье не были использованы наборы доменов без изменений, полученных в результате работы большой выборки специалистов и рекомендованных ВОЗ, т.е. МКФ целиком не использовалась, научных исследований и клинических испытаний компьютерных программ не проводилось. Также нет данных о клинической эффективности применения МКФ и не разработаны инструменты ее применения. Авторы статей часто используют собственные наборы доменов, опираясь на личный опыт, что может ограничивать использование МКФ в полной мере [56]. Например, в статье С.А. Лейдлер и А.В. Кочубей нет описания инструмента применения МКФ и не указано, какое количество времени тратится на оценку одного пациента по общепринятой методике и при использовании МКФ [25]. Разработанные компьютерные программы Software application ICF и «Электронная версия Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья» не дошли до стадии клинических испытаний и на практике не используются. В разработанных программах часто допускались принципиальные ошибки и не соблюдались правила, указанные в требованиях ВОЗ [3, 8], — разработчики создали собственный набор доменов МКФ, который содержит меньшее количество доменов, чем предложено в рекомендациях ICF CORE SETS [24].

МКФ-ДП предоставляет возможность описывать состояние здоровья детей с разными диагнозами с разных позиций и помогает врачам задуматься о том, как реально можно помочь пациентам жить в обществе полноценной жизнью. Также информацию, которую содержит МКФ-ДП, можно использовать в самых разных областях, включая клинические, административные, контролируемые, для принятия политических решений или научных исследований. Классы МКФ-ДП позволяют регистрировать единичные проблемы или обозначать общие проблемы функционирования и здоровья ребенка. При применении в клинических областях классы МКФ-ДП могут содержать суммарные оценки, включающие диагностическую информацию и являющиеся основой для обоснования проведения запланированных реабилитационных мероприятий. В целях решения админи-

стративных задач информацию МКФ-ДП, касающуюся избирательного права, обеспечения обслуживания, размещения денежных средств и выполнения обязательств, можно зарегистрировать с помощью кодов МКФ-ДП. В области политики МКФ-ДП можно использовать, сконцентрировав внимание на решении любых политических задач, например в отношении права детей на лечение или образование. В области научных исследований отдельные классы МКФ-ДП удобно применять для стандартизации характеристик участников исследований, выбора средств оценки и определения результатов. Во всех случаях, когда объектом исследования являются родители, дети и подростки, следует использовать положения МКФ-ДП.

Внедрение МКФ в отечественную медицину займет определенное время и, без сомнения, вызовет бурю дискуссий во врачебном сообществе.

### ВЫВОДЫ

1. Несмотря на то, что с момента создания МКФ прошло уже 20 лет, в настоящий момент в России и в мире написано мало научных статей, подтверждающих практическую значимость МКФ, особенно в педиатрии. Кроме того, не разработано «золотого стандарта» практического использования МКФ, который помог бы принять вариабельность и разнообразие в реабилитации — в отличие от подхода, использующегося в рамках МКБ, а также позволил бы проводить курс, более подходящий для пациентов.

2. Информацию, которую содержит МКФ-ДП, можно будет использовать в самых разных областях, включая клинические, административные, контролирурующие, для принятия политических решений или научных исследований. Данный факт говорит об актуальности проведения исследований в сфере развития новых подходов к организации детской реабилитации в России.

3. Остаются актуальными разработка новых способов использования МКФ, создание программного обеспечения для сбора данных об эпидемиологии инвалидности в России. Создание единой, эффективной, удобной в использовании компьютерной программы и внедрение ее в ЕМИАС для учреждений, подведомственных ДЗМ, в амбулаторных, стационарных условиях и условиях дневного стационара необходимо для оптимизации при-

менения МКФ специалистами, для соблюдения принципов преемственности и последовательности при переходе с одного этапа реабилитации на другой, из одного медицинского учреждения в другое. Для этого важно, чтобы на каждом этапе реабилитации в системе ЕМИАС с помощью МКФ было задокументировано, какие методы, средства лечения и реабилитации применялись, каково было клинично-функциональное и психологическое состояние реабилитируемого, а также его толерантности к физическим нагрузкам.

По мнению авторов, необходимо проводить научную работу, чтобы доказать эффективность применения МКФ и МКФ-ДП в России.

### ВКЛАД АВТОРОВ

В.В. Язев — работа с литературными источниками, написание статьи.

Д.С. Русинова — координирующая роль, внесение корректировок и правок.

А.С. Безымянный — координирующая роль.

### AUTHORS' CONTRIBUTION

Vyacheslav V. Yazev — working with literary sources, writing, Dina S. Rusinova — coordinating role, making adjustments and changes.

Alexey S. Bezmyanniy — coordinating role.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

### FINANCING SOURCE

Not specified.

### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

### DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

### ORCID

В.В. Язев

<https://orcid.org/0000-0001-9513-6557>

Д.С. Русинова

<https://orcid.org/0000-0002-1215-1872>

А.С. Безымянный

<https://orcid.org/0000-0002-3685-9111>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья: МКФ. — Женева: Всемирная Организация Здравоохранения; 2001. [*International Classification of Functioning, Disability and Health: ICF*. Geneva: World Health Organization; 2001. (In Russ).] Доступно по: <https://ergotherapy.ru/wp-content/uploads/2017/05/Mezhdunarodnaya-klassifikatsiya.pdf>. Ссылка активна на 23.06.2023.
2. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (полная версия) / Всемирная организация здравоохранения. — СПб.: СПбИУВЭК; 2001. — 342 с. [*International Classification of Functioning, Disability and Health (Full Version)*. World Health Organization. St. Petersburg: St. Petersburg Institute for Postgraduate Medical Experts; 2001. 342 p. (In Russ).]
3. *International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)*. Geneva: World Health Organization; 2001. 303 p.
4. Буйлова Т.В. Международная классификация функционирования как ключ к пониманию философии реабилитации // *МедиАль*. — 2013. — № 2. — С. 26–31. [Builova TV. International Classification of Functioning as a key to understanding the philosophy of rehabilitation. *MediAl'*. 2013;(2):26–31. (In Russ).]

5. Мельникова Е.В., Буйлова Т.В., Бодрова Р.А. и др. Использование международной классификации функционирования (МКФ) в амбулаторной и стационарной медицинской реабилитации: инструкция для специалистов // *Вестник восстановительной медицины*. — 2017. — № 6. — С. 7–20. [Melnikova EV, Builova TV, Bodrova RA, et al. Use of the International Classification of Functioning (ICF) in outpatient and inpatient medical rehabilitation: instruction for specialists. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2017;(6):7–20. (In Russ).]
6. European Physical and Rehabilitation Medicine Bodies Alliance. White Book on Physical and Rehabilitation Medicine in Europe. Introductions, Executive Summary, and Methodology. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2018;54(2):125–321. doi: <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.18.05143-2>
7. WHO. *World Report on Disability*. Geneva: World Health Organization; 2011. 350 p. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564182>. Accessed on June 24, 2023.
8. Шостка Г.Д., Коробов М.В., Шабро А.В. *Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (краткая версия)*. — СПб.: СПбИУВЭК; 2003. — 223 с. [Shostka GD, Korobov MV, Shabro AV. *International Classification of*

*Functioning, Disability and Health (Short Version)*. St. Petersburg: St. Petersburg Institute for Postgraduate Medical Experts; 2003. 223 p. (In Russ.)]

9. Аухадеев Э.И. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья, рекомендованная ВОЗ, — новый этап в развитии реабилитологии // *Казанский медицинский журнал*. — 2007. — Т. 88. — № 1. — С. 5–9. [Aukhadееv EI. Mezhdunarodnaya klassifikatsiya funktsionirovaniya, ogranichenii zhiznedeyatel'nosti i zdorov'ya, rekomendovannaya VOZ, — novyi etap v razvitii reabilitologii. *Kazan Medical Journal*. 2007;88(1):5–9. (In Russ.)]

10. Stucki G, Cieza A, Melvin J. The International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF): a unifying model for the conceptual description of the rehabilitation strategy. *J Rehabil Med*. 2007;39(4):279–285.

11. Steiner WA, Ryser L, Huber E, et al. Use of the ICF model as a clinical problem-solving tool in physical therapy and rehabilitation medicine. *Phys Ther*. 2002;82(11):1098–1107.

12. Rauch A, Cieza A, Stucki G. How to apply the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) for rehabilitation management in clinical practice. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2008;44(3):329–342.

13. Martinuzzi A, Salghetti A, Betto S, et al. The International Classification of Functioning Disability and Health, version for children and youth as a roadmap for projecting and programming rehabilitation in a neuropaediatric hospital unit. *J Rehabil Med*. 2010;42(1):49–55. doi: <https://doi.org/10.2340/16501977-0468>

14. Meucci P, Leonardi M, Sala M, et al. A survey on feasibility of ICF-CY use to describe persisting difficulties in executing tasks and activities of children and adolescent with disability in Italy. *Disabil Health J*. 2014;7(4):433–441. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dhjo.2014.05.006>

15. Finger ME, Escorpizo R, Bostan C, De Bie R. Work Rehabilitation Questionnaire (WORQ): development and preliminary psychometric evidence of an ICF-based questionnaire for vocational rehabilitation. *J Occup Rehabil*. 2014;24(3):498–510. doi: <https://doi.org/10.1007/s10926-013-9485-2>

16. Kwon SY, Hong SE, Kim EJ, et al. Monitoring of Functioning Status in Subjects With Chronic Stroke in South Korea Using WHODAS II. *Ann Rehabil Med*. 2016;40(1):111–119. doi: <https://doi.org/10.5535/arm.2016.40.1.111>

17. Hu HY, Chi WC, Chang KH, et al. The World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0 can predict the institutionalization of patients with stroke. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2017;53(6):856–862. doi: <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.17.04615-9>

18. Linden M, Baron S, Muschalla B. Mini-ICF-APP: Mini-ICF-Rating für Aktivitäts- und Partizipationsbeeinträchtigungen bei psychischen Erkrankungen. *Rehabilitation*. 2005;44:144–150.

19. Wiersma D, DeJong A, Ormel J. The Groningen Social Disabilities Schedule: development, relationship with I.C.I.D.H., and psychometric properties. *Int J Rehabil Res*. 1988;11(3):213–224.

20. *How to use the ICF: A practical manual for using the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)*. Geneva: World Health Organization; 2013. 127 p. Available online: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/classification/icf/drafticfpracticalmanual2.pdf>. Accessed on June 24, 2023.

21. *International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)*, Browse Online. Available online: <https://www.who.int/standards/classifications/international-classification-of-functioning-disability-and-health>. Accessed on June 24, 2023.

22. Sutch S. ICF illustration library. *Bulletin of the World Health Organization*. 2004;82(7):550–551. Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/269197>. Accessed on June 24, 2023.

23. Okochi J, Utsunomiya S, Takahashi T. Health measurement using the ICF: test-retest reliability study of ICF codes and qualifiers in geriatric care. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3:46. doi: <https://doi.org/10.1186/1477-7525-3-46>

24. Stucki G, Cieza A, Ewert T, et al. Application of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) in clinical practice. *Disabil Rehabil*. 2002;24(5):281–282. doi: <https://doi.org/10.1080/09638280110105222>

25. Лейдлер С.А., Кочубей А.В. Применение международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) при оказании ортопедической стоматологической помощи // *Вестник Росздравнадзора*. — 2014. — № 1. — С. 44–47. [Laidler SA, Kochubey AV. Applying the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) in prosthetic dentistry. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2014;(1):44–47. (In Russ.)]

26. Кочубей А.В., Филук С.А. Анализ информативности историй болезни стоматологических ортопедических пациентов с позиций международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья // *Кубанский медицинский вестник*. — 2012. — № 3. — С. 88–91. [Kochubey AV, Filyuk SA. Analyses of functioning in the medical documentation used by prosthetic dentists. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2012;(3)88–91. (In Russ.)]

27. Никитченко И.И., Гальянов А.А. Оценка линейной зависимости между показателями в системе оценок результатов реабилитации инвалидов вследствие ишемической болезни сердца, прошедших перкутанную транслюминальную коронарную ангиопластику с учетом положений Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья // *Профилактическая и клиническая медицина*. — 2015. — № 2. — С. 34–38. [Nikitchenko II, Galianov AA. The evaluation of the linear dependence between the indicators in assessment of rehabilitation results of the disabled due to coronary heart disease who underwent percutaneous transluminal coronary angioplasty considering the provisions of the International Classification of Functioning, Disability and Health. *Preventive and Clinical Medicine*. 2015;(2):34–38. (In Russ.)]

28. Бодрова Р.А., Аухадеев Э.И., Тихонов И.В. Опыт применения международной классификации функционирования в оценке эффективности реабилитации пациентов с последствиями поражения ЦНС // *Практическая медицина*. — 2013. — № 1. — С. 98–100. [Bodrova RA, Aukhadееv EI, Tikhonov IV. Xperience of application of nternational classification of functioning in assessing the effectiveness rehabilitation of patients with consequences of injuries of the CNS. *Practical Medicine*. 2013;(1):98–100. (In Russ.)]

29. Бодрова Р.А., Тихонов И.В. Реабилитация пациентов с болью внизу спины с использованием международной классификации функционирования // *Доктор.Ру*. — 2014. — № 13. — С. 22–25. [Bodrova RA, Tikhonov IV. Rehabilitation of Patients with Low-Back Pain: Use of International Classification of Functioning. *Doctor.Ru*. 2014;(13):22–25. (In Russ.)]

30. Тихонов И.В. Оптимизация программ медицинской реабилитации пациентов с болью в нижней части спины на основе Международной классификации функционирования: дис. ... канд. мед. наук. — Казань; 2018. — 146 с. [Tikhonov IV. *Optimizatsiya programm meditsinskoi reabilitatsii patsientov s bol'yu v nizhnei chasti spiny na osnove Mezhdunarodnoi klassifikatsii funktsionirovaniya*: дис. ... канд. мед. наук. — Казань; 2018. 146 p. (In Russ.)]

31. Ибраева К.Б. Оценка функционального статуса больных нейрохирургического профиля с использованием международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Астана; 2011. — 27 с. [Ibraeva KB. *Otsenka funktsional'nogo statusa bol'nykh neirokhirurgicheskogo profilya s ispol'zovaniem mezhdunarodnoi klassifikatsii funktsionirovaniya, ogranichenii zhiznedeyatel'nosti i zdorov'ya*: abstract of dissertation]. Astana; 2011. 27 p. (In Russ.)]

32. Казьмин А.М., Перминова Г.А., Чугунова А.И. Прикладное значение международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья детей и подростков (краткий обзор литературы) // *Клиническая и специальная психология*. — 2014. — Т. 3. — № 2. — С. 103–118. [Kaz'min AM, Perminova GA, Chugunova AI. Prikladnoe znachenie mezhdunarodnoi klassifikatsii funktsionirovaniya, ogranichenii zhiznedeyatel'nosti i zdorov'ya detei i podrostkov (kratkii obzor literatury). *Clinical Psychology and Special Education*. 2014;3(2):103–118. (In Russ.)]

33. Шайдаев Э.З. *Медицинские аспекты абилитации инвалидов с врожденной сгибательной контрактурой локтевого сустава в сочетании с продольной эктромелией*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб.: РНИИТО им. Р.Р. Вредена; 2011. — 24 с.

- [Shaídaev EZ. *Meditsinskie aspekty abilitatsii invalidov s vrozhdennoi sgíbatel'noi kontrakturoi loktevegogo sustava v sochetanii s prodol'noi ektrameliei*. [abstract of dissertation]. St. Petersburg: Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. V.V. Vreden; 2011. 24 p. (In Russ).]
34. Волюнец Г.В., Евлюхина Н.Н., Филин А.В. и др. Нарушение структуры печени и выраженность портальной гипертензии у детей на основе Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья // *Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии*. — 2014. — № 3. — С. 49–60. [Volynets GV, Evlyukhina NN, Filin AV, et al. Disruption of the structure of the liver and the severity of portal hypertension in children based on the International Classification of Functioning, Disability and Health. *Vestnik Vserossiiskogo obshchestva spetsialistov po mediko-sotsial'noi ekspertize, reabilitatsii i reabilitatsionnoi industrii*. 2014;(3):49–60. (In Russ).]
35. Патент № 2473904 C2 Российская Федерация, МПК G01N 33/49. Способ оценки степени тяжести нарушений функций печени у детей: № 2011118508/15: заявл. 10.05.2011: опубл. 27.01.2013 / Александров А.Е., Волюнец Г.В., Маянский Н.А. и др. — 8 с. [Patent No. 2473904 C2 Russian Federation, IPC G01N 33/49. *Method for determining severity of compromised liver function in children*: No. 2011118508/15: declare 10.05.2011: publ. 27.01.2013. Volynets GA, Potapov AS, Aleksandrov AE, et al. 8 p. (In Russ).]
36. Скворцова Т.А. *Обоснование индивидуализированной терапии хронического вирусного гепатита С у детей*: дис. ... канд. мед. наук. — М.: 2015. — 146 с. [Skvortsova TA. *Obosnovanie individualizirovannoi terapii khronicheskogo virusnogo gepatita S u detei*. [dissertation]. Moscow; 2015. 164 p. (In Russ).]
37. Патент № 2462177 C1 Российская Федерация, МПК A61B 5/00. Способ оценки степени ограничений жизнедеятельности у детей в категории способность к передвижению: № 2011128676/14: заявл. 12.07.2011: опубл. 27.09.2012 / Баранов А.А., Волюнец Г.В., Намазова-Баранова Л.С. и др. — 9 с. [Patent No. 2462177 C1 Russian Federation, IPC A61B 5/00. *Method of assessing degree of life activity limitation in children in category ability to move*: No. 2011128676/14: declare 12.07.2011: publ. 27.09.2012. Baranov AA, Volynets GV, Namazova-Baranova LS, et al. 9 p. (In Russ).]
38. Патент № 2462178 C1 Российская Федерация, МПК A61B 5/00. Способ оценки степени ограничений жизнедеятельности у детей в категории способность к обучению и применению знаний: № 2011128681/14: заявл. 12.07.2011: опубл. 27.09.2012 / Баранов А.А., Волюнец Г.В., Намазова-Баранова Л.С. и др. — 12 с. [Patent No. 2462178 C1 Russian Federation, IPC A61B 5/00. *Method of estimating degree of life activity limitations in children in category ability to learn and apply knowledge*: No. 2011128681/14: declare 12.07.2011: publ. 27.09.2012. Baranov AA, Volynets GV, Namazova-Baranova LS, et al. 12 p. (In Russ).]
39. Патент № 2462179 C1 Российская Федерация, МПК A61B 5/00. Способ оценки степени ограничений жизнедеятельности у детей в категории способность к общению: № 2011128684/14: заявл. 12.07.2011: опубл. 27.09.2012 / Баранов А.А., Волюнец Г.В., Намазова-Баранова Л.С. и др. — 9 с. [Patent No. 2462179 C1 Russian Federation, IPC A61B 5/00. *Method of estimating degree of life activity limitations in children in category ability to communicate*: No. 2011128684/14: declare 12.07.2011: publ. 27.09.2012. Baranov AA, Volynets GV, Namazova-Baranova LS, et al. 9 p. (In Russ).]
40. Патент № 2462188 C1 Российская Федерация, МПК A61B 5/16. Способ оценки степени ограничений жизнедеятельности у детей в категории способность к ориентации: № 2011128677/14: заявл. 12.07.2011: опубл. 27.09.2012 / Баранов А.А., Волюнец Г.В., Намазова-Баранова Л.С. и др. — 8 с. [Patent No. 2462188 C1 Russian Federation, IPC A61B 5/16. *Method of estimating degree of life activity limitations in children in category ability to orientate themselves*: No. 2011128677/14: declare 12.07.2011: publ. 27.09.2012. Baranov AA, Volynets GV, Namazova-Baranova LS, et al. 8 p. (In Russ).]
41. Патент № 2462189 C1 Российская Федерация, МПК A61B 5/16. Способ оценки степени ограничений жизнедеятельности у детей в категории способность к самообслуживанию: № 2011128678/14: заявл. 12.07.2011: опубл. 27.09.2012 / Баранов А.А., Волюнец Г.В., Намазова-Баранова Л.С. и др. — 9 с. [Patent No. 2462189 C1 Russian Federation, IPC A61B 5/16. *Method of estimating degree of life activity limitations in children in category ability to self-service*: No. 2011128678/14: declare 12.07.2011: publ. 27.09.2012. Baranov AA, Volynets GV, Namazova-Baranova LS, et al. 9 p. (In Russ).]
42. Патент № 2462187 C1 Российская Федерация, МПК A61B 5/16. Способ оценки степени ограничений жизнедеятельности у детей в категории способность контролировать свое поведение: № 2011123442/14: заявл. 09.06.2011: опубл. 27.09.2012 / Намазова-Баранова Л.С., Волюнец Г.В., Ильин А.Г. и др. — 22 с. [Patent No. 2462187 C1 Russian Federation, IPC A61B 5/16. *Method of estimating degree of life activity limitations in children in category ability to control their behaviour*: No. 2011123442/14: declare 09.06.2011: publ. 27.09.2012. Namazova-Baranova LS, Volynets GV, Il'in AG, et al. 22 p. (In Russ).]
43. Патент № 2561836 C1 Российская Федерация, МПК A61B 8/08, A61B 1/273, A61B 5/00. Способ определения степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей: № 2014121508/14: заявл. 28.05.2014: опубл. 10.09.2015 / Намазова-Баранова Л.С., Волюнец Г.В., Евлюхина Н.Н. и др. — 13 с. [Patent No. 2561836 C1 Russian Federation, IPC A61B 8/08, A61B 1/273, A61B 5/00. *Method for determining degree of structural liver damage and intensity of portal hypertension in children*: No. 2014121508/14: declare 28.05.2014: publ. 10.09.2015. Namazova-Baranova LS, Volynets GV, Evlyukhina NN, et al. 13 p. (In Russ).]
44. Шмонин А.А. *Совершенствование реабилитационных мероприятий и методов трансляционных исследований при церебральном инсульте на основе классификации функционирования и ограничения жизнедеятельности*: дис. ... докт. мед. наук. — СПб.: 2019. — 462 с. [Shmonin AA. *Sovershenstvovanie reabilitatsionnykh meropriyatii i metodov translatsionnykh issledovaniy pri tsebrálnom insul'te na osnove klassifikatsii funktsionirovaniya i ogranicheniya zhiznedeyatel'nosti*. [dissertation]. St. Petersburg; 2019. 462 p. (In Russ).]
45. Региональная информационно-аналитическая медицинская система «ПроМед». [Regionalnaia informatsionno-analicheskaiia meditsinskaia sistema "ProMed". (In Russ).] Доступно по: [http://swan-it.ru/elektronnoe\\_zdravooohranenie/riams\\_promed](http://swan-it.ru/elektronnoe_zdravooohranenie/riams_promed). Ссылка активна на 23.06.2023.
46. Белова А.Н., Шейко Г.Е., Шакунова Н.В., Исраелян Ю.А. Медицинская реабилитация при детском церебральном параличе: применение Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья детей и подростков // *Вестник восстановительной медицины*. — 2019. — № 1. — С. 2–9. [Belova AN, Sheiko GE, Shakunova NV, Israelyan YA. Medical rehabilitation of children with cerebral palsy: application of the International Classification of Functioning, Disability and Health (Children & Youth Version). *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2019;(1):2–9. (In Russ).]
47. Нефедьева Д.Л., Бодрова Р.А., Белоусова М.В., Игнашина Е.Г. Построение программ реабилитации на основе Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья для детей и подростков // *Детская и подростковая реабилитация*. — 2020. — № 1. — С. 31–35. [Nefedeva DL, Bodrova RA, Belousova MV, Ignashina EG. Building rehabilitation programs based on the International Classification of Functioning, Disability and Health: Children & Youth Version. *Detskaya i podrostkovaya reabilitatsiya*. 2020;(1):31–35. (In Russ).]
48. Мальцева М.Н., Мельникова Е.В., Шмонин А.А. и др. Влияние информированности пациента с острым нарушением мозгового кровообращения во время госпитализации о среде окружения на развитие постинсультной депрессии // *Consilium Medicum*. — 2015. — № 9. — С. 63–65. [Maltseva MN, Melnikova EV, Shmonin AA, et al. Influence of informing patients with stroke of environment during hospitalization for the disease post-stroke depression. *Consilium Medicum*. 2015;(9):63–65. (In Russ).]

49. Мальцева М.Н., Шмонин А.А., Е.В. Мельникова, Иванова Г.Е. Эрготерапия в реабилитации неврологических пациентов // *Consilium Medicum*. — 2016. — Т. 18. — № 2-1. — С. 59–60. [Maltseva MN, Shmonin AA, Melnikova EV, Ivanova GE. Occupational therapy for rehabilitation of neurological patients. *Consilium Medicum*. 2016;18(2-1):59–60. (In Russ).]
50. Мальцева М.Н., Шмонин А.А., Мельникова Е.В., Иванова Г.Е. Эрготерапия. Роль восстановления активности и участия в реабилитации пациентов // *Consilium Medicum*. — 2017. — Т. 19. — № 2-1. — С. 90–93. [Maltseva MN, Shmonin AA, Melnikova EV, Ivanova GE. Ergotherapy. The role of restoring activity and participation in the rehabilitation of patients. *Consilium Medicum*. 2017;19(2-1):90–93. (In Russ).]
51. Таратухин Е.О. Пациент-центрированная медицина. Новая реальность // *Российский кардиологический журнал*. — 2016. — Т. 21. — № 9. — С. 79–83. — doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-79-83> [Taratukhin EO. Patient-centered medicine. A new reality. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;21(9):79–83. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-79-83>]
52. Иванова Г.Е., Мельникова Е.В., Белкин А.А. и др. Как организовать медицинскую реабилитацию? // *Вестник восстановительной медицины*. — 2018. — № 2. — С. 2–12. [Ivanova GE, Melnikova EV, Belkin AA, et al. How to organize medical rehabilitation? *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2018;(2):2–12. (In Russ).]
53. Иванова Г.Е., Белкин А.А., Беляев А.Ф. и др. О подготовке кадров в области медицинской реабилитации. Врач по физической и реабилитационной медицине // *Вестник восстановительной медицины*. — 2017. — № 2. — С. 4–9. [Ivanova GE, Belkin AA, Belyaev AF, et al. About preparation of staff in the field of medical rehabilitation. Doctor on physical and rehabilitation medicine. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2017;(2):4–9. (In Russ).]
54. Иванова Г.Е., Аронов Д.М., Белкин А.А. и др. Пилотный проект «Развитие системы медицинской реабилитации в РФ» // *Вестник восстановительной медицины*. — 2016. — № 2. — С. 2–6. [Ivanova GE, Aronov DM, Belkin AA, et al. The pilot project “Development of the medical rehabilitation system in Russian Federation”. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2016;(2):2–6. (In Russ).]
55. Иванова Г.Е., Белкин А.А., Беляев А.Ф. и др. Профессиональный стандарт «Врач по физической и реабилитационной медицине» — веление времени и ближайшее будущее // *Вестник Ивановской медицинской академии*. — 2017. — Т. 22. — № 2. — С. 5–8. [Ivanova GE, Belkin AA, Belyaev AF, et al. Professional standard “Doctor in physical and rehabilitative medicine” as the call of time and the nearest future. *Bulletin of the Ivanovo state medical academy*. 2017;22(2):5–8. (In Russ).]
56. Bickenbach J, Cieza A, Rauch A, Stucki G. *ICF CORE SETS: manual for Clinical Practice*. Toronto: Hogrefe Pub; 2012. 141 p.

Статья поступила: 24.01.2023, принята к печати: 26.06.2023  
The article was submitted 24.01.2023, accepted for publication 26.06.2023

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Язев Вячеслав Викторович** [Vyacheslav V. Yazev, MD]; **адрес:** Российская Федерация, 125445, г. Москва, ул. Смольная, д. 55а [address: 55a Smolnaya Str., Moscow, 125445, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 638-30-69; **e-mail:** yazevvv@zdrav.mos.ru; **eLibrary SPIN:** 9149-7658

**Русинова Дина Сергеевна**, к.м.н. [Dina S. Rusinova, MD, PhD]; **e-mail:** rusinovads@zdrav.mos.ru; **eLibrary SPIN:** 8726-6132

**Безымянный Алексей Сергеевич**, к.м.н. [Alexey S. Bezimyannii, MD, PhD]

## Заболевание *spina bifida* включено в перечень орфанных

Департамент медицинской помощи детям, службы родовспоможения и общественного здоровья Минздрава России включил заболевание *spina bifida* в перечень редких (орфанных) заболеваний. Оно числится в списке под номером 241, сообщили в пресс-службе благотворительного фонда «Спина бифида».

*Spina bifida* — редкое врожденное заболевание, которое возникает внутриутробно. Оно включает в себя несколько форм и степеней тяжести, влияющих на центральную нервную систему и функцию спинного мозга. Пациенты со *spina bifida* испытывают проблемы с моторикой, часто имеют трудности с полноценной ходьбой и контролем мочеиспускания, а также подвержены риску серьезных осложнений.

Точное количество людей с заболеванием *spina bifida* в России неизвестно. Тем не менее, фонд «Спина бифида» ведет собственную статистику, и, по подсчетам аналитиков, в стране проживают не менее 1200 таких людей.

«Включение *spina bifida* в список орфанных заболеваний признано важным шагом, который принесет значительную пользу детям, столкнувшимся с этим недугом. Это позволит увеличить осведомленность о заболевании, привлечь больше внимания и поддержки, а также обеспечить более доступные и эффективные программы лечения и реабилитации. Теперь мы можем инициировать создание регистра пациентов», — рассказали в пресс-службе организации.

Источник: <https://gxpnews.net/2023/07/zabolevanie-spina-bifida-vklyucheno-v-perechen-orfannyh/>

## FDA одобрило новый препарат для подростков и взрослых с тяжелой очаговой алопецией

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило препарат Litfulo (ритлецитиниб) компании Pfizer для людей в возрасте 12 лет и старше с тяжелой очаговой алопецией. Это первое и единственное лечение, одобренное FDA для подростков (12+) с этим недугом.

Принимаемый в виде таблеток один раз в день, ритлецитиниб является двойным ингибитором семейства Тес тирозинкиназы и янус-киназы 3 (JAK3). Рекомендуемая доза ритлецитиниба составляет 50 мг один раз в день.

Одобрение было основано на ранее опубликованных в журнале *Lancet* результатах исследований, включая исследование фазы IIb/III ALLEGRO, в которое были включены 718 пациентов в возрасте 12 лет и старше с очаговой алопецией с 50% увеличением выпадения волос на голове, что измерялось с помощью инструмента Severity of Alopecia Tool (SALT), включая пациентов с тотальной алопецией (полное выпадение волос на голове) и универсальной алопецией (полное выпадение волос на голове, лице и теле).

У пациентов в исследовании наблюдался текущий эпизод очаговой алопеции, который длился от 6 мес до 10 лет. Они были рандомизированы для получения ритлецитиниба один раз в сутки в дозах 30 мг или 50 мг (с или без одного месяца начального лечения этим препаратом один раз в сутки в дозе 200 мг), ритлецитиниба в дозе 10 мг или плацебо.

Статистически значимо более высокая доля пациентов, получавших ритлецитиниб в дозе 30 мг и 50 мг (с нагрузочной дозой или без нее), имели 80% или более волосяного покрова головы, что измерялось по шкале SALT 20 или менее после 6 мес лечения по сравнению с плацебо. Через 6 мес лечения среди тех, кто принимал дозу 50 мг, 23% достигли оценки SALT 20 или менее по сравнению с 2% тех, кто принимал плацебо.

Эффективность и безопасность ритлецитиниба были одинаковыми для лиц в возрасте 12–17 лет и взрослых, а наиболее частыми побочными эффектами, о которых сообщалось в исследовании, по меньшей мере у 4% пациентов, получавших ритлецитиниб, были головная боль (10,8%), диарея (10%), акне (6,2%), сыпь (5,4%) и крапивница (4,6%).

Это второй ингибитор JAK, одобренный для лечения очаговой алопеции, после барицитиниба (Olumiant), одобренного в июне прошлого года для лечения очаговой алопеции у взрослых. Ритлецитиниб является первым ингибитором JAK, одобренным для лечения детей в возрасте 12 лет и старше с очаговой алопецией.

Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) также приняло заявку на регистрацию ритлецитиниба в той же популяции, и решение ожидается в четвертом квартале этого года.

Источник: <https://www.medscape.com/viewarticle/993663>

## FDA одобрило первую генную терапию для лечения мышечной дистрофии Дюшенна

Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрен препарат генной терапии для лечения детей в воз-

расте от 4 до 5 лет с мышечной дистрофией Дюшенна (МДД) с подтвержденной мутацией в гене *DMD*, которые могут ходить.

Большинство современных подходов к лечению МДД направлены на устранение симптомов заболевания, а не на его основную генетическую причину.

Одобренный препарат — Elevidys (деландистроген моксепарвовек) — представляет собой рекомбинантную генную терапию. Для доставки функциональной копии целевого гена, под контролем которого синтезируется укороченная форма дистрофина, используется аденоассоциированный вирус. Препарат вводят однократно внутривенно, что приводит к выработке микродистрофина. Белок микродистрофин необходим пациентам с МДД, поскольку их организм сам его не вырабатывает. Недостаток белка приводит к прогрессирующей потере мышечной силы.

Elevidys был одобрен по ускоренной схеме, которая применяется в отношении препаратов, предназначенных для лечения серьезных или опасных для жизни заболеваний с неудовлетворенной медицинской потребностью. Одобрение основано на данных рандомизированного клинического исследования, в ходе которого было установлено, что препарат увеличивает экспрессию микродистрофина у лиц в возрасте от 4 до 5 лет с МДД. FDA пришло к выводу, что эта суррогатная конечная точка с достаточной вероятностью может предсказывать клиническую пользу препарата.

Главным противопоказанием для применения препарата являются наличие делеции экзона 8 и/или экзона 9 в гене *DMD*, а также высокие титры преобладающих антител против вектора AAV rh74.

Несмотря на некоторые сомнения в отношении препарата со стороны FDA, агентство последовало решению консультативного комитета, который проголосовал в поддержку терапии (8 «за» и 6 «против»). Сомнения тех, кто голосовал против одобрения препарата, обусловлены данными клинических исследований по поводу его безопасности. Так, у 13 из 85 испытуемых зафиксированы серьезные побочные эффекты, однако это не стало поводом для прекращения терапии либо причиной смерти.

Компания Sarepta проводит фазу III клинических исследований на 126 пациентах для подтверждения эффективности препарата и должна показать результаты к концу 2023 г. В случае положительного исхода исследование станет поводом для получения традиционного одобрения от FDA.

Источник: <https://pharm.reviews/novosti/novosti-meditsiny/item/8495-v-ssha-odobrena-gennaya-terapiya-myshechnoj-distrofii-dyushenna-u-detej-4-5-let>  
<https://www.medscape.com/s/viewarticle/993572>

## Препарат для восполнения нехватки гормона роста получил одобрение в США

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило препарат Ngenla (соматрогон) от компании Pfizer для лечения дефицита гормона роста у детей, разработанный совместно с ОРКО Health. Инъекции Ngenla разрешены к применению у детей в возрасте трех лет и старше. Препарат необходимо вводить еженедельно.

Дефицит гормона роста — редкое заболевание, которое встречается у одного из 3,5–10 тыс. детей и характеризуется недостаточной секрецией гормона роста, что приводит к очень низкому росту во взрослом возрасте и задержке полового созревания в случае отсутствия лечения.

В течение многих лет стандартом лечения были ежедневные инъекции гормона роста, но в последние годы

фармпроизводители сосредоточились на лечении заболевания препаратами длительного действия. В ходе исследований Ngenla показал такую же эффективность, как и гормон роста Genotropin (Pfizer), предназначенный для ежедневного применения.

Препарат Ngenla уже одобрен для детей в разных странах, включая Канаду, Японию и страны Европы. С выходом на рынок США разработка Pfizer будет конкурировать с Skytrofa (лонапегсоматропин) от Ascendis Pharma и Sogroya (сомапацитан) от Novo Nordisk, применяемыми аналогично — раз в неделю.

Источник: <https://gxpnews.net/2023/06/preparat-pfizer-dlya-vospolneniya-nehvatki-gormona-rosta-poluchil-odobrenie-v-ssha/>

## Тезисы конкурса молодых ученых

3–5 марта 2023 г. в г. Москве с огромным успехом прошел XXIV Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», посвященный 150-летию со дня рождения выдающегося отечественного педиатра Г.Н. Сперанского. В рамках Конгресса состоялся уже ставший традицией Конкурс научных работ молодых ученых, в котором принял участие 51 человек (студенты, ординаторы, аспиранты, ассистенты, научные сотрудники, врачи) из 15 городов России (всего подано 42 заявки). Представляем вашему вниманию тезисы, поступившие от молодых ученых в оргкомитет Конгресса, в том числе занявшие призовые места.

### 1-е место

#### ПРЕДИКТИВНАЯ МОДЕЛЬ РАСЧЕТА РИСКА РАЗВИТИЯ «АТЛЕТИЧЕСКОЙ ТРИАДЫ» У ЮНЫХ БАЛЕРИН

**Рустянова Дарья Рафиковна**, ассистент кафедры акушерства и гинекологии Института педиатрии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Российская Федерация

Научный руководитель: Жирнов Виталий Александрович, д.м.н., профессор

**Актуальность.** Большинство заболеваний взрослых берет начало в детском возрасте — интенсивные нагрузки, жесткие требования к внешнему виду юных балерин накладываются на нежный подростковый период. Закладываются предпосылки к развитию «атлетической триады» (АТ).

**Цель исследования.** Выявление предикторов соматической и репродуктивной патологии у девочек, профессионально занимающихся балетом, и составление модели расчета риска развития «атлетической триады» у юных балерин.

**Пациенты и методы.** Проведено анонимное анкетирование 120 учениц профессиональных балетных школ в возрасте от 13 до 18 лет. Все полученные данные были закодированы. На их основании построена предиктивная модель с помощью алгоритма XGBoost-Classifer, язык программирования — Python. Наиболее коррелирующие с АТ данные легли в основу калькулятора риска.

**Результат исследования.** По извлеченной из исходного файла информации получены данные об индексе массы тела (ИМТ), рационе питания, возрасте, интенсивности нагрузок, возрасте менархе, нарушении менструального цикла (НМЦ) и наличии в анамнезе у 120 девочек стрессовых переломов. Средний возраст исследуемых составил  $15 \pm 1,2$  года, средний ИМТ —  $16,8 \pm 0,4$ . Доля девочек,

имеющих для своего возраста нормальный ИМТ, составила всего 5%, 80% придерживаются различных диет. У 41% исследуемых имелись данные о задержке полового развития. По тепловой карте корреляции, отражающей, насколько один признак линейно зависит от другого, отмечена наибольшая взаимосвязь между ИМТ и потерей сознания во время тренировок ( $-0,35$ ), НМЦ и количеством часов, потраченных на профессиональные занятия ( $-0,31$ ), возрастом менархе и наличием переломов в период занятий балетом ( $0,17$ ), ИМТ и возрастом менархе ( $0,15$ ). Построенная на основании XGBoost-Classifer предиктивная модель расчета риска развития АТ была проверена при помощи двух метрик качества: Roc-Auc (кривая ошибок) — 0,9; Accuracy (точность) — 0,83.

**Закключение.** 95% девочек-балерин имеют недостаточную и критически недостаточную массу тела для своего возраста. 80% девочек придерживаются диеты для поддержания массы тела в нужном диапазоне. 41% исследуемых имеет данные за задержку полового развития и нарушения менструального цикла. Метрика оценки предиктивной модели Roc-Auc равна 0,9, что дает возможность оценить вероятность развития АТ у юных балерин достаточно высоко. Однако необходимо продолжение исследования для повышения точности (0,83) предиктивной модели.

### 2-е место

#### ВЛИЯНИЕ ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА СОСТОЯНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ COVID-СТАТУСА МАТЕРИ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**Назарьян Анастасия Ашотовна**, студентка ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Российская Федерация

Научный руководитель: Сутовская Диана Владимировна, к.м.н., доцент

**Актуальность.** COVID-19 остается актуальной проблемой в педиатрической практике. Влияние SARS-CoV-2 на внутриутробное развитие и состояние новорожденного до конца не изучено и вызывает интерес научного сообщества.

**Цель исследования.** Изучить влияние COVID-статуса матери на состояние новорожденных.

**Пациенты и методы.** Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 489 новорожденных, находившихся с января 2021 по май 2022 г. в родильном доме № 4

г. Краснодара. Основная группа — 226 детей, рожденных от матерей, SARS-CoV-2-позитивных на момент родов, вторая группа — 165 детей, родившихся от матерей, перенесших SARS-CoV-2 в период беременности, группа контроля — 163 новорожденных от матерей, не имеющих в анамнезе SARS-CoV-2 во время беременности и родов.

**Результат исследования.** Вирус SARS-CoV-2 был выделен у 96 (42%) детей, рожденных от ПЦП-позитивных матерей на момент родов: из них 64% детей имели симптомы респираторной инфекции, у 36% была диагностирована пневмония. Преждевременные роды достоверно чаще регистрировались в 1-й (29%) и во 2-й (21%) группах в сравнении с контрольной (13%), значимых различий между 1-й и 2-й группами не установлено. При этом в 1-й группе роды на 32–34-й нед гестации регистрировались чаще (в сравнении со 2-й и группой контроля,  $p = 0,00021$ ,  $p = 0,0052$ ). При оценке по шкале APGAR новорожденные

1-й группы имели более тяжелое состояние в сравнении с контрольной как на 1-й ( $p = 0,00067$ ), так и на 5-й мин ( $p = 0,000632$ ), по сравнению со 2-й группой значимых отличий не установлено. Врожденная пневмония с большей частотой встречалась среди пациентов 1-й и 2-й групп ( $p = 0,001276$ ) относительно контроля, при этом дети из 1-й группы чаще нуждались в респираторной поддержке в сравнении со 2-й и контрольной группами ( $p = 0,00112$ ).

**Заключение.** Вирус SARS-CoV-2 верифицирован у 42% детей, рожденных от матерей с положительным ПЦП на момент родов, при этом у каждого третьего заболевание сопровождалось развитием пневмонии. Коронавирусная инфекция, независимо от COVID-статуса матери, является фактором риска преждевременных родов, врожденной пневмонии и асфиксии. Позитивный COVID-статус матери и новорожденного ассоциируют с повышенной потребностью в респираторной поддержке.

## 2-е место

### КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА И РОЛЬ МИКРОБИОТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ЕЕ ФОРМИРОВАНИИ

**Прокопьева Валерия Дмитриевна**, ассистент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, врач-педиатр детской клиники СибГМУ  
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
Томск, Российская Федерация  
Научный руководитель: Федорова Ольга Сергеевна, д.м.н.

**Актуальность.** По данным мировой статистики, в последние десятилетия отмечается рост распространенности пищевой аллергии (ПА). Является актуальным изучение роли кишечной микробиоты в формировании иммунной толерантности к пищевым аллергенам.

**Цель исследования.** Установить клинико-эпидемиологическую характеристику пищевой аллергии у детей раннего возраста и роль микробиотических сообществ в ее формировании.

**Пациенты и методы.** Выполнено проспективное когортное исследование с участием детей с отягощенным аллергологическим анамнезом (выборка 1,  $n = 150$ ) и без такового (выборка 2,  $n = 80$ ) (грант РФ № 22-25-00741). Проспективное наблюдение: с рождения до 12 мес. Проведены оценка уровня специфического IgE к пищевым аллергенам всем детям в 12 мес, исследование микробиоты кишечника. Секвенирование по фрагменту V4 16S rPHK (Illumina MiSeq). Статистический анализ: R.

**Результат исследования.** Распространенность подтвержденной ПА в возрасте 12 мес в выборке 1 — 25%, выборке 2 — 12,9% (OR 5,8, CI 5,7–19,9,  $p < 0,05$ ). ПА проявлялась в виде атопического дерматита (100%), у одного

из участников исследования также диагностирована документально подтвержденная бронхиальная астма (11,1%). Ведущие аллергены: куриное яйцо (20,4%), белок коровьего молока (18%), арахис (7,2%), пшеница (3,6%). Симптомы ПА ассоциированы со снижением представленности бактерий семейств *Alcaligenaceae* ( $p = 0,001$ ) и *Pseudomonadaceae* ( $p = 0,04$ ), а также бактерий вида *Achromobacter spanius* ( $p = 0,008$ ). Установлена ассоциация между развитием симптомов ПА и  $\beta$ -разнообразием микробиоты кишечного тракта ( $R^2 = 0,01$ ,  $p = 0,04$ ). У детей, рожденных путем кесарева сечения, кишечная микробиота характеризуется меньшим видовым разнообразием бактерий, увеличением *Clostridiaceae* ( $p = 0,03$ ) и снижением *Bacteroidaceae* ( $p = 0,007$ ).

**Заключение.** У детей с симптомами ПА профиль микробиоты смещается в сторону снижения представленности условно-патогенных микроорганизмов, что приводит к нарушению барьерной функции желудочно-кишечного тракта и возможной дальнейшей сенсибилизации организма. Полученные результаты могут быть использованы для разработки новых технологий превентивных мер, включающих коррекцию кишечной микробиоты у детей раннего возраста.

## 3-е место

### АНАЛИЗ СВОЕВРЕМЕННОСТИ ВАКЦИНАЦИИ У ДЕТЕЙ

**Кирякова Маргарита Александровна**, студентка 6-го курса лечебного факультета,  
**Буханцова Елена Сергеевна**, ординатор 2-го года обучения кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация  
Научный руководитель: Ртищев Алексей Юрьевич, к.м.н.

**Актуальность.** Цели по ликвидации инфекционных болезней не могут быть достигнуты без обеспечения и поддержания высокого охвата вакцинацией детско-

го населения. Важной проблемой остается нарушение сроков иммунизации, что требует установления причин данной ситуации.

**Цель исследования.** Установить и проанализировать основные причины нарушения графика вакцинации и обоснованность медицинских отводов у детей на первом году жизни.

**Пациенты и методы.** Одномоментное ретроспективное исследование проведено на базе КДЦ Морозовской ДГКБ. В выборку были включены все дети из Московской области в возрасте от 1 до 7 мес 29 дней, проходившие параллельное наблюдение. Сбор данных проводился путем обработки карт профилактических прививок (ф. 063/у) и карт развития ребенка (ф. 112/у). Были проанализированы соответствие фактически проведенной иммунизации срокам, регламентированным Приказом Минздрава России № 1122н, и причины несвоевременности вакцинации.

**Результат исследования.** Проведен анализ карт 72 детей: 1 мес — 1 мес 29 дней ( $n = 7$ ) — 1-я группа (далее — гр.), 2 мес — 2 мес 29 дней ( $n = 12$ ) — 2-я гр., 3 мес — 3 мес 29 сут ( $n = 24$ ) — 3-я гр., 4 мес — 5 мес 29 дней ( $n = 16$ ) — 4 гр., 6 мес — 7 мес 29 дней ( $n = 15$ ) — 5-я гр.

2 из 7 детей 1-й гр. были привиты своевременно. Отказ от вакцинации — у 1 ребенка, у остальных — «ложные» медицинские отводы и только в отношении прививки против гепатита В. При этом дети с «ложными»

отводами были привиты своевременно против туберкулеза. Во 2-й гр. 3 из 12 детей были привиты, ведущей причиной отсутствия вакцинации были необоснованные медицинские отводы ( $n = 6$ ), у 3 зафиксирован отказ. Доля своевременно привитых детей 3-й гр. была низкой (12,5%), только в 2 случаях причина — отказ. Причинами несвоевременной вакцинации у 19 детей были медицинские отводы. Ни один ребенок в 4-й гр. не был привит по графику, только у 1 это связано с отказом. Основная часть медицинских отводов была обоснована. В 5-й гр. 2 из 15 детей имели возрастные вакцинации, у 2 задокументирован отказ. Основными причинами медицинских отводов были состояния периода новорожденности.

**Заключение.** Несвоевременная вакцинация остается существенной проблемой, препятствующей достижению высокого охвата иммунизацией среди детей. Наше исследование показывает, что отказ родителей от профилактических прививок имеет место только в 12,5% (9 из 72 детей). Большая доля «ложных» медицинских отводов зафиксирована в период новорожденности, прежде всего в отношении вакцинации против гепатита В, что приводит к смещению графика иммунизации и в последующем к несвоевременному началу вакцинации против пневмококковой инфекции.

### 3-е место

## ТАКСОНОМИЧЕСКИЙ СОСТАВ И ПРЕДСКАЗАННЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ В КИШЕЧНЫХ МИКРОБИОЦЕНОЗАХ У ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ И НОРМАЛЬНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

**Клименко Елизавета Станиславовна**

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Российская Федерация

Руководитель: Рычкова Любовь Владимировна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

**Актуальность.** За формирование и развитие ожирения отвечают множество факторов, включая генетические, средовые, социально-экономические и поведенческие. Одним из таких факторов также может быть состояние микробиоценоза кишечника и его метаболический потенциал.

**Цель исследования.** Описание таксономического состава кишечной микробиоты и ее потенциального метаболического профиля у подростков с ожирением и нормальной массой тела.

**Пациенты и методы.** Исследуемую выборку составили 40 подростков в возрасте 11–17 лет с ожирением ( $n = 18$ ) и нормальной массой тела ( $n = 22$ ), направленные для обследования в клинику ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ» (г. Иркутск). Образцы фекалий, полученные от пациентов, обрабатывали согласно стандартным операционным процедурам проекта «Международные стандарты микробиома человека» (International Human Microbiome Standards; IHMS), а затем секвенировали ампликоны V3–V4 переменных районов гена 16S рРНК. Первичные данные депонированы в международную базу данных NCBI SRA как BioProject PRJNA604466.

**Результаты исследования.** Согласно значениям индексов альфа-разнообразия, кишечная микробиота представлена большим разнообразием филотипов и обладала схожей выравненностью сообществ. Анализ бета-разнообразия с помощью взвешенного UniFrac не выявил значимой разницы для представителей основного микробиома. По результатам

невзвешенного UniFrac все подростки сформировали четыре метаболические группы, независимо от массы тела. Первую группу составили 26 человек, минимально отличающиеся по составу минорных компонентов. Две другие группы включали кишечные микробиомы, имевшие небольшие отличия от первой группы. Четвертую группу сформировали подростки, чьи микробиомы показали отличия как от основной выборки, так и между собой. В кишечной микробиоте доминировали представители филумов *Bacteroidetes* (46,35 ± 1,88%), *Firmicutes* (43,17 ± 2,14%), *Proteobacteria* (7,45 ± 0,83%) и *Actinobacteria* (1,9 ± 0,57%). В кишечных микробиомах пути биосинтеза преобладали над путями деструкции, ассимиляции и утилизации. Наибольшее количество генов предсказано для пентозофосфатного пути, биосинтеза гондоиновой кислоты, деградации крахмала и ферментации пирувата до изобутанола.

**Заключение.** На основании анализа минорных компонентов кишечного микробиома подростки с нормальной массой тела преимущественно вошли в основную метаболическую группу. Для подростков с ожирением было характерно наличие филогенетически отличных таксонов, эти пациенты вошли единично во все четыре группы. Присутствие подростков с разной степенью метаболической активности в основной группе показало, что даже при различиях в таксономическом составе кишечная микробиота компенсирует отсутствие тех или иных микробов, реализуя необходимые метаболические функции за счет других видов.

### 3-е место

## ВИСЦЕРАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

**Тарабрина Анна Александровна**, врач, ассистент кафедры, аспирант  
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
Томск, Российская Федерация

Научный руководитель: Огородова Людмила Михайловна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

**Актуальность.** Современные данные о метаболических процессах и иммунных механизмах позволяют рассматривать висцеральное ожирение (ВО) как основную причину развития системного воспаления и, как следствие, таких хронических заболеваний, как бронхиальная астма (БА).

**Цель исследования.** Формирование научной гипотезы о висцеральном ожирении как факторе риска развития БА у детей.

**Пациенты и методы.** Одномоментное эпидемиологическое исследование в выборке школьников 7–11 лет ( $n = 506$ ). Методы: клиничко-anamnestические, антропометрия (медицинский ростомер МСК-233), анализ состава тела и измерение массы (InBody Ltd. 770). Для оценки иммунологических показателей сформированы группы: дети с ВО ( $n = 7$ ), с ожирением ( $n = 17$ ), с БА ( $n = 15$ ), с БА и ожирением ( $n = 11$ ) и контрольная группа ( $n = 11$ ). Определен уровень IL-17A, IL-4, IL-10 в сыворотке крови путем мультиплексного анализа (MagPix и Lumiplex 200 c).

**Результат исследования.** Более высокий уровень IL-17A отмечали у детей с ВО — 0,26 (0,18; 0,34) и с ожирением — 0,23 (0,07; 0,34). У детей с БА уровень IL-17A составил 0,20 (0,16; 0,47), у пациентов с БА и ожирением — 0,19 (0,08; 0,34), в контроле — 0,09 (0,02; 0,34).

Статистически значимых различий между группами не выявлено.

У детей с БА уровень IL-4 достоверно выше, чем у пациентов с ожирением (соответственно 76,1 (2,61; 428,7), 4,61 (2,61; 37,4),  $p < 0,05$ ) и в контроле (соответственно 76,1 (2,61; 428,7), 4,6 (2,61; 4,7),  $p < 0,05$ ). В группе «БА и ожирение» и «ВО» уровень IL-4 был сопоставим с контролем (соответственно 4,59 (2,61; 261,5), 4,61 (2,61; 19,6), 4,6 (2,61; 4,7),  $p > 0,05$ ).

У детей с БА уровень IL-10 выше, чем у пациентов с ВО (соответственно 2,1 (1,15; 3,79), 0,92 (0,43; 1,14),  $p < 0,05$ ). В группе «ожирение» IL-10 выше, чем у «ВО» (соответственно 1,83 (1,10; 3,72), 0,92 (0,43; 1,14),  $p < 0,05$ ). У детей с БА и ожирением уровень IL-10 был сопоставим с контролем (соответственно 1,16 (0,73; 3,72), 1,26 (1,09; 2,05),  $p > 0,05$ ).

**Заключение.** Высокий уровень IL-17A у детей с ВО сопоставим с уровнем IL-17A у пациентов с ожирением и БА. Вероятно, ВО может быть фактором риска развития БА у детей путем вовлечения IL-17A в воспаление.

У пациентов с БА и ожирением не подтвержден атопический характер астмы. При высоком уровне IL-17A можно предположить иной (неатопический) фенотип БА в этой группе пациентов.

Обоснована гипотеза о роли ВО как фактора риска развития БА неатопического фенотипа с участием IL-17A.

## НЕКОТОРЫЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ КАТАМНЕЗА ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

**Акимова Елизавета Игоревна**, студентка

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России,  
Рязань, Российская Федерация

Научный руководитель: Аникеева Наталья Александровна, к.м.н., доцент

**Актуальность.** Постковидный синдром широко распространен в популяции. Его проявления у детей изучены не до конца, что и оставляет вопрос открытым для обсуждения.

**Цель исследования.** Оценить клиничко-лабораторные особенности катамнеза детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

**Пациенты и методы.** Проведен катамнестический анализ клиничко-лабораторных данных 385 детей, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19, и анкетирование 168 детей по шкале астенического состояния через 3 мес после выздоровления. У 45 реконвалесцентов проведено количественное определение концентрации витамина D (методом ИФА) в сыворотке крови. Контрольную группу составили 30 соматически здоровых детей, не болевших коронавирусной инфекцией.

**Результат исследования.** Из 385 реконвалесцентов жалобы были выявлены у 11,6% ( $n = 45$ ), среди которых преобладали дети школьного возраста (26 человек, 57,8%). В структуре жалоб преобладали симптомы, характерные для астенического синдрома, которые были выявлены у 21 ребенка (46,7%). У 5 человек (11,1%)

наблюдалось прогрессирующее миопии, у 2 (4,4%) — обострение атопического дерматита. У одного пациента выявлен дебют бронхиальной астмы в возрасте 8 лет. Из гематологических отклонений были выявлены анемия I степени у 2 человек (4,4%), нейтропения — у 1 (2,2%), эозинофилия — у 1 (2,2%). Анкетирование по шкале астенического состояния выявило астенический синдром легкой степени у 40 школьников (23,8%), среди которых преобладали дети 10–14 лет (21 человек, 52,5%). Опрошенные жаловались на головную боль, вялость, сонливость. Снижение аппетита значительно чаще встречалось у детей 10–14 лет ( $p = 0,044$ ), а повышенная утомляемость — среди старших школьников ( $p = 0,032$ ). У детей, перенесших COVID-19, значительно чаще встречались витамин-D-дефицитные состояния по сравнению с детьми контрольной группы ( $p = 0,001$ ).

**Заключение.** Через 3 мес после перенесенного COVID-19 у 11,6% детей отмечались отклонения в состоянии здоровья. Астенический синдром легкой степени выявлен у 23,8% школьников. У детей, перенесших COVID-19, достоверно чаще встречались витамин-D-дефицитные состояния в сравнении с детьми контрольной группы ( $p = 0,001$ ).

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕДКОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО СИНДРОМА БЕЙНБРИДЖА – РОПЕРСА

**Акопян Арусяк Аветиковна**, клинический ординатор  
УКБ № 1 им. С.П. Миротворцева, Саратов, Российская Федерация  
Научный руководитель: Гуменюк Ольга Игоревна, к.м.н., доцент

**Актуальность.** Синдром Бейнбриджа – Ропера (BRPS) — впервые описанный в 2013 г. аутосомно-доминантный синдром, вызванный вариациями гена *ASXL3*.

**Цель исследования.** Описание клинического случая синдрома Бейнбриджа – Ропера.

**Пациенты и методы.** Проведен анализ истории болезни пациента, его матери и результатов полногеномного секвенирования ДНК в формате дуо.

**Результат исследования.** Ребенок от первой беременности, от некровнородственного брака, родился на 38-й нед с массой тела 3150 г. Патологическая потеря массы — 17%. Наблюдалась плохая прибавка массы тела на первом году жизни. Нервно-психическое развитие с задержкой: голову держал с 4 мес, сидел с 10 мес. До полутора лет — симптомы диареи, срыгивания, абдоминальные боли, мацерация кожи перианальной области; атопический дерматит, пищевая аллергия. Мать заметила улучшение состояния при исключении глютена и лактозы, но симптомы диспепсии сохранялись. Наблюдался у педи-

атра с рабочим диагнозом: «Первичная лактазная недостаточность, целиакия». На учете у психиатра и невролога с диагнозом: «Невроз, дислалия, нарушения сна (ночные кошмары)». Выявлены стигмы дизэмбриогенеза: короткий седловидный нос, арочные брови, выступающий лоб, гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз. У матери пациента с детства отмечаются схожие диспепсические жалобы. При проведении полного секвенирования генома ДНК обнаружен ранее не описанный вариант мутации гена *ASXL3*, ответственный за развитие синдрома Бейнбриджа – Ропера. У матери пробанда патогенных вариантов генома не выявлено.

**Заключение.** У данного пациента присутствуют симптомы, характерные для синдрома Бейнбриджа – Ропера: задержка психомоторного развития, синдром диспепсии, множественные стигмы дизэмбриогенеза. Симптоматику данного синдрома необходимо знать педиатрам для проведения дифференциальной диагностики с целиакией, лактазной недостаточностью.

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА РЕДКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПРОТЕКАЮЩИХ С ПОРАЖЕНИЕМ СКЕЛЕТА. СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

**Алиев Рашад Рагиф оглы**, студент 6-го курса  
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Российская Федерация  
Научный руководитель: Гуменюк Ольга Игоревна, к.м.н., доцент

**Актуальность.** В настоящее время описано большое количество редких генетических заболеваний, протекающих с поражением скелета, характеризующихся многообразием клинической картины и требующих четкого алгоритма дифференциальной диагностики.

**Цель исследования.** Проведение анализа структуры и дифференциальной диагностики редких заболеваний, протекающих с поражением скелета.

**Пациенты и методы.** Проведены анализ историй болезни, амбулаторных карт и обследование 6 пациентов (3 девочки и 3 мальчика) в возрасте 6–13 лет, находящихся на диспансерном учете у педиатра и ортопеда с патологией скелета.

**Результат исследования.** В ходе проведенного анализа было выявлено, что общими клиническими симптомами для всех пациентов были задержка психомоторного развития на первом году жизни, развитие деформации нижних конечностей, контрактур суставов на первом-втором году жизни, по поводу чего пациенты наблюдались у невролога и ортопеда. При проведении молекулярно-генетической диагностики выявлены следующие заболевания: спондилоэпифизарная диспла-

зия (1), синдром Гурлер – Шейе (1), синдром Конради – Хюнермана (1) и синдром Брука (3). У пациентки со спондилоэпифизарной дисплазией отмечались также дистальный паразетоз, низкий рост, деформации позвоночного столба (кифоз) и грудной клетки. У девочки с синдромом Гурлер – Шейе — грубоватые черты лица, короткая шея, низкий рост, гипертрофия лимфоглоточного кольца, пупочная грыжа, сколиоз, гепатоспленомегалия, миксоматозно измененный митральный клапан. Для пациентки с синдромом Конради – Хюнермана были характерны врожденный ихтиоз, алопеция, кифосколиоз, катаракта. У трех мальчиков с синдромом Брука из одной семьи выявлены множественные контрактуры суставов верхних и нижних конечностей, энцефалопатия.

**Заключение.** Представленные клинические случаи демонстрируют общую симптоматику поражения скелета и специфические клинические проявления, характерные для каждого из редких заболеваний. В практике педиатра необходимы постоянное совершенствование знаний и междисциплинарный подход к ранней диагностике редких заболеваний для раннего начала патогенетической терапии в случае их наличия.

## СИНДРОМ МЕНКЕ – ХЕННЕКАМА У РЕБЕНКА ТРЕХ ЛЕТ

**Аникина Ксения Анатольевна, Артемьева Валерия Сергеевна**, студентки  
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Российская Федерация  
Научный руководитель: Гуменюк Ольга Игоревна, к.м.н., доцент

**Актуальность.** Синдром Менке – Хеннекама — редкое наследственное заболевание. В мире описано всего 20 случаев синдрома с различным типом насле-

дования (чаще с аутосомно-рецессивным), а при секвенировании ДНК обнаруживается чаще гомозиготный вариант.

**Цель исследования.** Описание клинического случая синдрома Менке — Хеннекама у ребенка.

**Пациенты и методы.** Проведен анализ истории болезни девочки трех лет, наблюдавшейся с диагнозом «задержка психоречевого развития», результатов полногеномного секвенирования ДНК. Секвенирование генома выполнено в медико-генетической лаборатории «Эвоген» при поддержке Благотворительного фонда медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни».

**Результат исследования.** Из анамнеза: ребенок рожден при сроке гестации 26,4 нед, с тяжелой интранатальной асфиксией. Раннее психомоторное и речевое развитие с задержкой. Наблюдается у психиатра с диагнозом «задержка психоречевого развития». Ребенок из группы часто болеющих. Физическое развитие среднее, дефицит массы тела. Постоянная улыбка, крайне скудный словарный запас. При объективном осмотре — множественные стигмы дизэмбриогенеза: микроцефалия, высокий лоб, широкая переносица, широкий фильтр, эпикант, тонкая верхняя губа, трезубец, короткие нижние конечности. При электроэнцефалографии: умерен-

ные общемозговые изменения биоритмики головного мозга. Компьютерная томография головного мозга: без патологии. При аудиограмме: нейросенсорная тугоухость I степени. По результатам полногеномного секвенирования обнаружен ранее не описанный в литературе вариант в гетерозиготном состоянии в экзонах 20 и 31 гена *CREBBP*, приводящий к аминокислотной замене *p.Thr1242Arg*. Данные изменения в гене могут свидетельствовать о наличии аутосомно-доминантного синдрома Менке — Хеннекама. Вариант также выявлен у отца девочки, в состоянии мозаицизма.

**Заключение.** Описанные в литературе случаи синдрома Менке — Хеннекама имеют следующие клинические проявления: микроцефалия, агенезия мозолистого тела, задержка психоречевого развития, эпилепсия, легкие нарушения слуха, низкий рост, рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей. В данном клиническом случае синдром Менке — Хеннекама характеризуется множественными стигмами дизэмбриогенеза, задержкой психоречевого развития, тугоухостью легкой степени, частыми респираторными инфекциями, аутосомно-доминантным типом наследования.

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

**Аракелян Анна Левоновна**, врач-гастроэнтеролог

НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, Москва, Российская Федерация

Научный руководитель: Сурков Андрей Николаевич, д.м.н., профессор

**Актуальность.** При воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), к которым относят язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), характерно выраженное снижение качества жизни (КЖ) пациентов, однако для педиатрической популяции литературных данных недостаточно.

**Цель исследования.** Изучение КЖ детей с ВЗК в сравнении с пациентами с гликогеновой болезнью (ГБ) и здоровыми детьми.

**Пациенты и методы.** Проведено ретроспективное одномоментное одноцентровое исследование (01.2022–01.2023), включавшее 182 ребенка, наблюдавшихся в отделении гастроэнтерологии для детей РНЦХ им. Б.В. Петровского. Основная группа (ОГ) — 71 пациент с ВЗК (ЯК — 24, БК — 47), группа сравнения (ГС) — 28 детей с ГБ, группа контроля (ГК) — 83 здоровых ребенка. КЖ оценивали по общему опроснику PedsQL, включавшему следующие параметры: физическое (ФФ), эмоциональное (ЭФ) и социальное функционирование (СФ), функционирование в школе (ФШ).

**Результат исследования.** Пациенты ОГ и ГС оценивали свое КЖ статистически значимо ниже по всем аспектам, чем дети из ГК ( $p < 0,001$ ). Показатели КЖ

детей с ЯК и БК не различались по всем аспектам ( $p > 0,05$ ). Пациенты из ГС оценивали свое КЖ ниже практически по всем аспектам, чем дети с БК ( $p < 0,001$ ). При сравнении КЖ детей с ЯК и детей из ГС статистически значимые различия были выявлены только по показателям СФ — 85,0 [60,0; 91,3] и 70,0 [60,0; 82,5] баллов ( $p < 0,001$ ) и ФФ — 69,5 [55,3; 78,8] против 59,0 [40,0; 78,0] баллов ( $p < 0,001$ ). По остальным параметрам различий выявлено не было. Длительность заболевания не коррелирует ни с одним из показателей КЖ ( $p > 0,05$ ). По данным корреляционного анализа выявлено, что чем выше клиническая активность заболевания у детей ОГ, тем ниже показатели их КЖ.

**Заключение.** Течение основного заболевания у детей с ВЗК статистически значимо снижает КЖ по всем аспектам по сравнению со здоровыми детьми, однако в сравнении с детьми с ГБ их КЖ значимо выше, что, вероятно, обусловлено различными механизмами патогенеза. Исследование КЖ пациентов с хронической патологией дает возможность полноценного комплексного анализа состояния здоровья ребенка и повышает эффективность оказываемой ему медицинской помощи.

## ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАПОРЫ У ДЕТЕЙ Г. КРАСНОДАРА: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ

**Богачева Софья Максимовна**, ординатор 2-го года обучения

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России,

Краснодар, Российская Федерация

Научный руководитель: Бурлуцкая Алла Владимировна, д.м.н., доцент

**Актуальность.** Частота запора среди детского населения составляет от 3 до 32%. Запор — затрудненное, замедленное и/или недостаточное опорожнение кишечника, сопровождающееся болезненными ощущениями. Функциональные запоры составляют 95% и более, органические — 5% и менее.

**Цель исследования.** Оценить течение хронических запоров у детей г. Краснодара.

**Пациенты и методы.** На базе ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 3» и ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 9» Минздрава Краснодарского края проведено ретроспективное когортное одномоментное исследование, проанализированы амбулаторные карты детей, находившихся под наблюдением в поликлиниках с 2017 по 2022 г. Рассматривались такие данные, как возраст, клинические проявления, анализ анамнеза жизни и болезни детей.

**Результат исследования.** Диагноз «запор» выставлен у 325 детей. Согласно Римским критериям IV пересмотра распределение детей по возрасту следующее: 104 (32%) ребенка до 4 лет и 221 (68%) — старше 4 лет. В группе детей до 4 лет у 65 (62,5%) отмечалась дефекация до 2 раз в неделю, у 39 (37,5%) — до 1 раза. Болезненность акта дефекации отмечали 65 (62,5%) детей, плотная консистенция кала была характерна для всех больных. Стул большого диаметра присутствовал у большинства — 91 (87,5%). В группе детей старше 4 лет у 142 (64,2%) в неделю преобладал стул до 2 раз, 1 раз характерен для 79 (35,7%) детей. У 91 (41,2%) ребенка были указание на болезненность при акте дефекации либо плотный кал в анамнезе. Большой диаметр каловых масс отмечался у 104 (47,05%).

Эпизоды недержания были в 51 (23,07%) случае из 221. По Бристольской шкале форм кала 1-й тип каловых масс присущ 104 (32%) из 325 детей, 2-й тип — 156 (48%), 3 тип — 52 (16%) и смешанный — 13 (4%). Режим питания соблюдали 182 (56%) ребенка из 325, режим двигательной активности — 273 (84%). По результатам диагностики у 13 (4%) была выявлена органическая причина запора, у 312 (96%) — функциональный характер.

**Заключение.** Согласно полученным результатам, в подавляющем большинстве случаев запоры носят функциональный характер. Большинство детей с хроническим запором — это дети старше 4 лет. Причиной запоров у детей являются различные факторы, такие как отсутствие приобретения туалетного навыка, алиментарные факторы, низкая двигательная активность.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕПРЕРЫВНОГО МОНИТОРИНГА ГЛЮКОЗЫ КРОВИ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

**Бутенко Анастасия Андреевна**, студентка

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Российская Федерация

Научный руководитель: Статова Анастасия Васильевна, к.м.н., доцент

**Актуальность.** Распространенность сахарного диабета (СД), серьезной медико-социальной проблемы здравоохранения, неуклонно растет. Фактором управления и снижения риска развития осложнений СД является достижение адекватного и безопасного контроля гликемии.

**Цель исследования.** Оценить эффективность использования непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) крови у детей с сахарным диабетом 1-го типа.

**Пациенты и методы.** В исследовании приняли участие 49 детей с СД 1-го типа. Создан опросник для оценки эффективности системы НМГ. Проведен анализ показателей гликозилированного гемоглобина, уровня глюкозы крови натощак и в течение дня, оценка результатов осмотра невролога, окулиста.

**Результат исследования.** В исследовании приняли участие 49 детей с СД 1-го типа. Средний возраст составил 11 лет. Большая часть детей (93%) болеют СД 1-го типа более 1 года. 76,6% детей используют шприц-ручки для введения инсулина, 23,3% — помповую терапию. У 23,3% больных с СД 1-го типа выявлены хронические осложнения СД, большая часть — 76,7% — осложнений не имеют. 93% больных с СД 1-го типа использу-

ют систему НМГ крови. Все дети отметили облегчение в отслеживании гликемии в течение суток, у 12,5% отмечались расхождения в показателях гликемии по результатам НМГ и исследования с помощью глюкометра. При установке системы НМГ 72,5% больных с СД 1-го типа не отметили дискомфорта, у 12,5% отмечалась местная реакция на пластырь для крепления датчика, у 10% — образование кровоподтека, 5% отметили дискомфорт во сне и при движении. 97,5% детей отметили облегчение при расчете дозы инсулина с системой НМГ; 92,5% — снижение эпизодов гипо- и гипергликемии; у 60% отмечено улучшение показателей гликозилированного гемоглобина, у 77,5% уменьшилась вариабельность показателей гликемии в течение суток.

**Заключение.** При использовании НМГ все больные с СД 1-го типа отметили облегчение контроля гликемии. 2/3 детей не испытывают дискомфорта при установке системы НМГ. Больше 90% пациентов с СД 1-го типа отметили уменьшение эпизодов гипо- и гипергликемии в течение суток, более 70% — уменьшение вариабельности показателей гликемии в течение суток, у 60% — улучшение показателей гликозилированного гемоглобина.

## ОЦЕНКА РАЗБОРЧИВОСТИ РЕЧИ У ПАЦИЕНТОВ С ОДНОСТОРОННЕЙ И ДВУСТОРОННЕЙ СИСТЕМОЙ КОХЛЕАРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

**Воеводина Ксения Игоревна**, лаборант-исследователь

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

Научный руководитель: Пашков Александр Владимирович, д.м.н., профессор

**Актуальность.** Кохлеарная имплантация (КИ) — это установка электродной решетки в улитку внутреннего уха для стимуляции слухового нерва. Преимуществами двусторонней КИ являются более высокая разборчивость речи, особенно в шумной обстановке.

**Цель исследования.** Сравнение показателей разборчивости речи у пациентов, которым проведена односторонняя и двусторонняя КИ, методом речевой аудиометрии в свободном звуковом поле (СЗП).

**Пациенты и методы.** В исследовании участвовали 24 пациента с двусторонней сенсоневральной тугоу-

хостью, возраст которых составил от 6 до 12 лет. 62% наблюдений составили пациенты, которым кохлеарная имплантация была проведена с двух сторон; в 37,5% наблюдений была проведена односторонняя кохлеарная имплантация. С целью оценки разборчивости речи пациентам проводили речевую аудиометрию в СЗП через акустические громкоговорители (колонки); интенсивность подачи речевого материала составила 65 дБ УЗД.

**Результат исследования.** Разборчивость речи в группе пациентов с односторонней кохлеарной имплантацией составила от 82,9 до 91,3%. В свою очередь,

у пациентов с двусторонней кохлеарной имплантацией анализ данных показал более высокий уровень разборчивости — от 83 до 99%. Анализ данных пациентов по опыту использования системы КИ демонстрирует, что прогресс разборчивости речи в группе с односторонней КИ сравнительно ниже, чем с билатеральной.

**Заключение.** Результаты, полученные в ходе исследования, показали, что разборчивость речи у детей, которым проведена двусторонняя КИ, выше, чем у имплантированных с одной стороны, что дает им сравнительно больше возможности понимать обращенную речь.

## РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК У НОВОРОЖДЕННЫХ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

**Волкова Анастасия Александровна**, врач анестезиолог-реаниматолог

ГБУЗ НО НДОКБ, Нижний Новгород, Российская Федерация

Научный руководитель: Козлова Елена Михайловна, д.м.н., профессор

**Актуальность.** Недоношенные дети относятся к высокой группе риска по развитию острого повреждения почек (ОПП). Исходная тяжесть состояния, незрелость и отсутствие специфической клинической картины затрудняют своевременную постановку диагноза. Поиск лабораторных маркеров продолжается.

**Цель исследования.** Оценка диагностической ценности сывороточного креатинина, цистатина С, бета-2-микроглобулина как маркеров ОПП у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела на первой неделе жизни.

**Пациенты и методы.** Обследованы 100 недоношенных детей с массой тела менее 1500 г. Из исследования исключались пациенты с врожденными пороками сердца и органов мочевыводящей системы. Диагноз ОПП выставлялся согласно критериям модифицированной шкалы KDIGO. Забор крови для определения сывороточного креатинина и цистатина С, а также мочи для исследования бета-2-микроглобулина проводился на 1, 3 и 7-е сут.

**Результаты исследования.** Диагноз ОПП к концу раннего неонатального периода согласно критериям KDIGO

был выставлен 28 детям из 100. Олигурии на фоне инфузионной и инотропной терапии в течение первой недели жизни не было отмечено ни у одного ребенка. Уровень сывороточного креатинина соответствовал норме у всех детей в 1-е сут жизни, повысился по сравнению с базальным уровнем на 3-и сут у 19 детей. Еще у 9 детей превышение диагностического уровня сывороточного креатинина было отмечено впервые только на 7-е сут. Концентрация цистатина С повысилась по сравнению с нормой в 1-е сут жизни у 15 детей, на 3-и сут — у 21 ребенка, на 7-е сут — у всех 28 пациентов с ОПП. Повышение уровня бета-2-микроглобулина мочи в 1-е сут отмечалось у 13 новорожденных, на 3-и — у 17, на 7-е — у всех 28 детей с ОПП.

**Заключение.** Определение цистатина С сыворотки крови и бета-2-микроглобулина мочи наряду со стандартными критериями (диурез и сывороточный креатинин) дает возможность раннего выявления нарушения функций почек и соответствующей коррекции терапии у недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

## ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛОЙ ГИПЕРЭОЗИНОФИЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ПАЦИЕНТА 12 ЛЕТ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Волохова Татьяна Викторовна, Волшенкова Полина Алексеевна**, студентки 6-го курса

педиатрического факультета

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Российская Федерация

Научный руководитель: Вороникова Наталия Анатольевна, к.м.н., доцент

**Актуальность.** Тяжелая гиперэозинофильная бронхиальная астма (БА) сложно поддается терапии, в связи с чем создаются новые схемы лечения с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), одним из которых является блокатор рецептора IL-5 меполизумаб.

**Цель исследования.** Описать динамику клинического течения тяжелой гиперэозинофильной БА, проанализировать изменения параклинических показателей у пациента А., 12 лет, получающего генно-инженерную терапию меполизумабом.

**Пациенты и методы.** Проведен ретроспективный анализ историй болезни (ф. 003/у) за 7 мес 2022 г. пациента А., 12 лет, из отделения детской пульмонологии (ОДП) УКБ № 1 им. С.Р. Миротворцева СГМУ с тяжелой гиперэозинофильной БА, сочетанной с аллергическим ринитом (АР) и atopическим дерматитом (АтД). Учитывая торпидное течение БА (базисная терапия — Симбикорт 4,5/160 мкг 2 дозы 2 раза/сут, интраназально Назонекс 2 дозы 2 раза/сут), инициирована терапия меполизумабом: по 100 мг п/к плеча каждые 4 нед № 7.

**Результат исследования.** До начала терапии меполизумабом в гемограмме пациента определялись гиперэозинофилия (940 кл/мкл), гипериммуноглобулинемия (общий IgE — 1879 МЕ/мл), АСТ-тест — 16 баллов. АтД клинически проявлялся ночным кожным зудом, сухостью, выраженной гиперемией и экскориациями на коже кистей, локтевых сгибов, голеностопных суставов; индекс SCORAD — 37 (средняя степень тяжести АтД). После первой инъекции меполизумаба уменьшились кожные проявления АтД, прекратился кожный зуд, индекс SCORAD — 20 баллов. На протяжении последующих 6 мес терапии меполизумабом отмечена положительная динамика в течении как БА (прекратились ночные приступы удушья, сократилась потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия в 2 раза, АСТ-тест — 22 балла), АР (уменьшился отек слизистой оболочки и улучшилось носовое дыхание), так и АтД (в декабре 2022 г. индекс SCORAD — 15 баллов). Положительная динамика выявлена и в общем анализе крови: абсолютное количество эозинофилов достигло нормы к 6-му мес лечения (70 кл/мкл), однако гиперим-

муноглобулинемия (уровень общего IgE — 858 кл/мкл) пока сохраняется.

**Заключение.** Комплексная терапия тяжелой гиперэозинофильной БА, усиленная генно-инженерным препаратом меполизумаб, проводимая пациенту А., 12 лет, способствует нормализации уровня эозинофилов

в периферической крови, снижению уровня общего IgE в 2 раза. Препарат достоверно снижает частоту обострений БА, а также демонстрирует высокий профиль эффективности и безопасности при терапии сопутствующих аллергических болезней — АТД и АР.

## ОСОБЕННОСТИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ПАТОЛОГИЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

**Вяльцева Мария Анатольевна**, студентка 5-го курса Института педиатрии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Российская Федерация

Научный руководитель: Балашова Елена Анатольевна, к.м.н., доцент

**Актуальность.** Отмечается рост заболеваемости расстройствами пищевого поведения (РПП) с тенденцией к выявлению уже в детском возрасте с частотой до 4%. К особенностям в питании могут приводить различные факторы, в том числе патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) за счет диеты, болей, в том числе после проведенных ранее инвазивных методов обследования.

**Цель исследования.** Определить особенности питания детей с патологией ЖКТ.

**Пациенты и методы.** Одномоментный опрос пациентов гастроэнтерологического отделения ГБУЗ СОДКБ им. Н.Н. Ивановой с использованием опросника PARDI 2020. Для детей младше 14 лет опросник заполнялся родителями, старше 14 лет — детьми и их родителями. Дети младше 2 лет в исследование не включались. В исследование включены 36 пациентов (62,8% девочек) в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст —  $11 \pm 3,7$  года). В дальнейшем исключена одна пациентка (положительный скрининг на анорексию), в окончательный анализ вошли 35 пациентов.

**Результат исследования.** Пикацизм не выявлен ни у одного ребенка, руминация определена у 2 (5,7%) детей. Наиболее часто выявлялись признаки расстройства питания избегающего типа (ARFID), из основных его компонентов самый частый — страх негативных последствий приема пищи — у 27 (77,1%), но только у 2 (5,7%) детей он приводил к модификации пищевого поведения.

У 9 (25,7%) детей максимальный балл по сенсорной гиперчувствительности — сенсорные характеристики пищи приводят к отказу от нее. Еще 14 (40,0%) детей проявляли умеренную чувствительность. У 23 (65,7%) детей сниженный интерес к еде, плохо различимое чувство голода, но только 5 (14,3%) набрали максимальный балл. Стереотипия в питании и отказ пробовать новое — у 16 (45,7%) детей, из них в 2 (5,7%) случаях в крайней форме. В 3 (8,6%) случаях проблемы с питанием детей приводят к конфликтам в семье, еще в 2 (5,7%) — к социальным сложностям, 3 (8,6%) пациента избегают или полностью отказываются есть вне дома. В большинстве случаев (21 — 60,0%) родителям приходится включать гаджет во время еды или уговаривать детей поесть, у 5 (14,3%) детей к таким действиям родители прибегали практически всегда.

**Заключение.** Большинство опрошенных детей с патологией ЖКТ имеют особенности пищевого поведения, подходящие под критерии ARFID. Основа развития этих особенностей — органическая патология и негативные субъективные ощущения, вызываемые пищей, травмирующий опыт медицинских вмешательств и назначение рестриктивных диет. Дети, набравшие высокие баллы, находятся в группе высокого риска по формированию РПП. В связи с этим необходимы проведение активной профилактики и дальнейший мониторинг прогрессирования.

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

**Гаджиева Диана Руслановна, Григораш Ольга Сергеевна**, студентки ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Российская Федерация

Научные руководители: Воротникова Наталия Анатольевна, к.м.н., доцент, Андреева Анастасия Николаевна, ассистент

**Актуальность.** Бронхиальная астма (БА) — хроническое заболевание дыхательных путей, требующее длительной комплексной терапии. Исследователи ищут разные методики лечения этой патологии, среди которых и такой метод, как низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ).

**Цель исследования.** Оценить количество форменных элементов крови (лейкоцитов, тромбоцитов) и СОЭ для патогенетического обоснования необходимости применения НИЛИ в комплексе медицинской реабилитации детей с БА.

**Пациенты и методы.** 15 пациентам 3–17 лет с диагнозом БА отделения детской пульмонологии УКБ № 1 им. С.Р. Миротворцева СГМУ проведено комплексное лечение БА, включающее НИЛИ (лазерный терапевтический гелий-неоновый аппарат «Матрикс»).

За 1 сеанс воздействовали на 7 точек (поля верхушек легких по передней и задней поверхности, межлопаточной области, проекция вилочковой железы и верхней 1/3 грудины), экспозиция по 1,5–2 мин, ежедневно № 7. Контрольное обследование проведено через 10 дней лазеротерапии.

**Результат исследования.** Гендерное распределение: мальчиков — 9 человек (60%), девочек — 6 человек (40%); средний возраст детей — 9,86 года. Структура БА по степени тяжести: легкое течение у 2/3 обследованных — 10 детей (66,6%), среднетяжелая БА — у 5 детей (33,4%). До проведения комплексной терапии БА (медикаментозное лечение и сеансы НИЛИ) тромбоцитов в гемограмме —  $318,07 \pm 11,93 \times 10^9/\text{л}$ , после — отмечено снижение до  $243,6 \pm 16,4 \times 10^9/\text{л}$ . Содержание лейкоцитов до воздействия НИЛИ —  $8,05 \pm 2,9 \times 10^9/\text{л}$ ,

после —  $7,02 \pm 1,2 \times 10^9$ /л. Также в гемограмме отмечено снижение СОЭ с  $14,86 \pm 1,5$  мм/ч до  $11,73 \pm 1,27$  мм/ч. Средний балл опросника АСТ до начала комплексного лечения БА составил  $17,33 \pm 2,27$  балла, после —  $22,53 \pm 1,5$  балла (норма — 25 баллов). Воздействие НИЛИ в составе комплексной терапии БА не вызывало у пациентов побочных эффектов и аллергических реакций. Проведенный анализ результатов лазерной стимуляции акупунктурных точек выявил положительную динамику клинико-лабораторных и функциональных показателей. Отмечено уменьшение вентиляционных нарушений

по данным компьютерной спирометрии по сравнению с традиционной терапией БА.

**Заключение.** У пациентов с легким и среднетяжелым течением БА, получавших комплексную терапию с применением НИЛИ № 7, выявлена тенденция к снижению количества тромбоцитов в гемограмме в 1,3 раза, что свидетельствует об улучшении реологических свойств крови. Включение НИЛИ в состав комплексной терапии БА способствует уменьшению вентиляционных нарушений дыхательных путей и улучшению клинического течения заболевания по результатам контрольного тестирования больных — опроснику АСТ.

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФЕКАЛЬНОГО КАЛЬПРОТЕКТИНА В ДИАГНОСТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ

Гарина Галина Алексеевна, педиатр  
ГАУЗ ДГБ № 1, Казань, Российская Федерация

**Актуальность.** В настоящее время в федеральные клинические рекомендации «Болезнь Крона» (БК) и «Язвенный колит» (ЯК) для диагностики и мониторинга заболевания включено исследование уровня фекального кальпротектина (ФК).

**Цель исследования.** На основании ретроспективного анализа оценить клиническое значение ФК для оценки активности ВЗК и определить диагностически значимый уровень ФК.

**Пациенты и методы.** Проанализированы истории болезни 71 пациента с ВЗК (53 — с ЯК, 18 — с БК), госпитализированного в ГАУЗ ДРКБ Минздрава Республики Татарстан г. Казани в период с 2017 по 2022 г. Средний возраст детей составил  $12,8 \pm 3,7$  года, среди них 45 мальчиков (63%), 26 девочек (37%). Детей с активной формой ВЗК — 63 (88%), с неактивной — 8 (22%). В структуре преобладал панколит (33 человека — 47%).

**Результат исследования.** Уровень ФК был достоверно выше у детей в активную фазу ВЗК (PUCAI/PCDAI) и составил 131 мкг/г [117; 136] против 70,5 мкг/г [34; 97] в неактивную фазу,  $p < 0,001$ . Напротив, значения ФК не различались в зависимости от эндоскопической

активности и составили 130,5 мкг/г [118; 137] в активную стадию и 104 мкг/г [65; 127] — в неактивную,  $p > 0,05$ .

В активную клиническую стадию при ЯК и БК у большинства пациентов уровень ФК составил более 100 мкг/г у 69 и 87% детей соответственно, в активную эндоскопическую стадию аналогичные значения ФК были зафиксированы у 83% при ЯК и 93% детей с БК. В неактивную стадию уровень ФК более 100 мкг/г отмечался практически только у детей с ЯК. В ходе корреляционного анализа установлена достоверная взаимосвязь уровня ФК и величины PUCAI ( $r = 0,387$ ,  $p = 0,014$ ), аналогичной взаимосвязи при БК обнаружено не было ( $r = 0,332$ ,  $p > 0,05$ ).

**Заключение.** Уровень ФК не различался в зависимости от формы ВЗК, но был достоверно выше в активную стадию заболевания, согласно клиническому индексам активности. Несмотря на привлекательность этого метода исследования, ФК не может рассматриваться в качестве надежной альтернативы инвазивной илеоколоноскопии с последующим морфологическим исследованием с целью оценки активности ВЗК.

## ИЗУЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ ТУГОУХОСТИ

Глушаков Игорь Алексеевич, Глушакова Виктория Дмитриевна, студенты 6-го курса педиатрического факультета  
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Российская Федерация  
Научный руководитель: Гуменюк Ольга Игоревна, к.м.н., доцент

**Актуальность.** Тугоухость определяется как нарушение слуха, затрудняющее восприятие речи, и классифицируется на нейросенсорную, кондуктивную и смешанную. В каждом втором клиническом случае тугоухость ассоциирована с генетическими синдромами (Т. Matsunaga, 2022).

**Цель исследования.** Изучение генетических аспектов тугоухости у детей.

**Пациенты и методы.** Проведен анализ историй болезни и результатов полногеномного секвенирования ДНК пациентов в возрасте 1–18 лет ( $n = 12$ ), находившихся на диспансерном учете у невролога и/или сурдолога по поводу тугоухости и на обследовании в клинике детских болезней УКБ № 1 им. С.Р. Миротворцева г. Саратова. Секвенирование генома выполнено в медико-генетической лаборатории «Эвоген» при поддержке

Благотворительного фонда медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни».

**Результат исследования.** У обследованных пациентов встречались односторонняя (право- или левосторонняя) кондуктивная тугоухость ( $n = 3$ ), двусторонняя нейросенсорная тугоухость ( $n = 9$ ). Из общих особенностей фенотипа: лицевой дизморфизм, кифосколиоз, вальгусная деформация стоп, сандалевидная щель, трезубец стоп. При проведении полногеномного секвенирования ДНК выявлены патогенные варианты в генах *ANKRD11* (КБГ-синдром), *FIG4* (синдром Юниса – Варона), *PHF6* (синдром Борьесона – Форсмана – Лемана), *ARID1A* (синдром Коффина – Сириша II типа), *ARID2* (синдром Коффина – Сириша VI типа), *KMT2D* (синдром Кабуки, тип I), *SHANK3* (синдром Фелан – Макдермид), *PPP3CA* (эпилептическая энцефалопатия развития, тип 91) с гетерозиготным носи-

тельством патогенного варианта в генах *GJB2* и *SLC26A4* (несиндромальная нейросенсорная тугоухость), *DYNC1H1* (аутосомно-доминантная умственная отсталость, тип 13) и *UBE2A* (X-сцепленная умственная отсталость, тип 30). У одной пациентки с гаргоилизмом, клапанным пороком сердца и контрактурой суставов — мутация в гене *IDUA* (мукополисахаридоз I типа). У двух пациентов патогенных вариантов не обнаружено.

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИНДРОМА МАЛЬАБСОРБЦИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

**Коваленко Дарья Вадимовна**, ассистент Института педиатрии  
ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
Владивосток, Российская Федерация  
Научный руководитель: Шуматова Татьяна Александровна, д.м.н., профессор

**Актуальность.** В патогенезе синдрома мальабсорбции отмечена роль кишечной фракции белков, связывающих жирные кислоты, и ферментов системы детоксикации ксенобиотиков, чья продукция регулируется соответствующими генами. Интересен уровень витамина D у таких детей.

**Цель исследования.** Оценить уровни витамина D, кишечной фракции белков, связывающей жирные кислоты, распределение генотипов полиморфизмов генов *VDR*, *FABP2*, *GSTP1* и *GSTM1* у детей с синдромом мальабсорбции.

**Пациенты и методы.** Было проведено обследование двух групп детей раннего возраста: I группа — 30 детей с аллергической энтеропатией, II группа — 30 детей с вторичной гиполактазией. 25-OH Vitamin D и I-FABP в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа, методом ПЦР в образцах ДНК клеток крови были определены полиморфизмы *BsmI* гена *VDR*, *Ala54Thr* гена *FABP2*, *Ile105Val* и *Ala114Val* гена *GSTP1*, делеционный полиморфизм гена *GSTM1*. Для обработки данных использованы методы непараметрической статистики.

**Результат исследования.** Среднее содержание 25-OH Vitamin D у детей I и II групп составило  $26,1 \pm 0,037$  нг/мл и  $24,9 \pm 1,74$  нг/мл соответственно, средняя концентрация I-FABP у детей I и II групп была  $125,20 \pm 23,79$  пг/мл и  $61,03 \pm 8,41$  пг/мл соответственно. Мутантный гомозиготный генотип Thr/Thr полиморфизма *Ala54Thr*

**Заключение.** У пациентов с нейросенсорной тугоухостью в 90% случаев выявлены те или иные патогенные варианты генов. Нейросенсорная тугоухость в сочетании со стигмами дизэмбриогенеза является показанием для проведения молекулярно-генетического обследования, в частности полногеномного секвенирования ДНК.

гена *FABP2* встречался у детей I группы в 1,6 раза чаще, чем у детей с вторичной гиполактазией. Гетерозиготный генотип и мутантный A/A генотип полиморфизма *BsmI* гена *VDR* у детей с аллергической энтеропатией встречались с частотой 42 и 11% соответственно, в то время как у детей с вторичной лактазной недостаточностью гетерозиготный генотип встречался реже, однако частота встречаемости мутантного гомозиготного генотипа была неизменной.

У детей с аллергической ферментопатией в половине случаев встречался делеционный полиморфизм гена *GSTM1*, в то время как гетерозиготные генотипы полиморфизмов *Ile105Val* и *Ala114Val* гена *GSTP1* встречались с частотой 80 и 25% соответственно. Среди пациентов с вторичной лактазной недостаточностью не встречались патологические гомозиготные генотипы исследуемых генов.

**Заключение.** У детей с аллергической энтеропатией и вторичной гиполактазией отмечена недостаточность уровня витамина D, в то время как повышение I-FABP характерно только для детей с аллергической энтеропатией. Повышенная частота встречаемости мутантного генотипа Thr/Thr гена *FABP2* и делеционного генотипа гена *GSTM1* может обуславливать развитие аллергического поражения желудочно-кишечного тракта, высокая представленность гетерозиготного генотипа *BsmI* гена *VDR* может вызывать развитие недостаточности витамина D.

## ПРОЛОНГИРОВАННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ ТИПА III

**Комарова Анастасия Александровна, Мартышко Валентина Витальевна**, ординаторы по специальности «педиатрия» кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии  
ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России,  
Рязань, Российская Федерация  
Научный руководитель: Федина Наталья Васильевна, к.м.н., доцент

**Актуальность.** Синдром Санфилиппо — орфанное заболевание, обусловленное накоплением гликозаминогликанов в клетках различных органов, приводящее к нарушению их функции, фенотипическим признакам и прогрессирующим нейрокогнитивным нарушениям.

**Цель исследования.** Демонстрация пролонгированного, на протяжении 13 лет, наблюдения за ребенком с МПС III типа.

**Пациенты и методы.** Представлен клинический случай пролонгированного наблюдения пациента с МПС III типа, проходившего лечение в ГБУ РО «ОДКБ им. Н.В. Дмитриевой».

**Результат исследования.** Пациент М., впервые госпитализирован с клиникой пневмонии в возрасте 3 лет. Ребенок от здоровых родителей, до 1,5-летнего возраста рос и развивался нормально. С 2 лет дебют регресса психомоторных навыков, хромота при ходьбе, рецидивирующие респираторные эпизоды, шумное носовое дыхание. Фенотипические черты: широкая переносица, короткая шея, эпикант, жесткие волосы, брахидактилия, «когтистая лапа», гепатоспленомегалия. Отмечались нарастающая гиперактивность, возбудимость, задержка речевого развития, нарушение походки, мышечная гипотония, прогрессирующие когнитивные расстройства.

Консультирован генетиком, заподозрен МПС, обследован в МГНЦ РАМН, выявлены повышенная экскреция гепарансульфата с мочой (107,9 мг/мм) и дефицит гепаран-N-сульфатазы, подтвержден диагноз МПС III типа. Ферментозаместительная терапия отсутствует, прием антиконвульсантов, антибиотики при эпизодах пневмонии. В настоящее время ребенку 12 лет, глубокий

инвалид, самостоятельно не передвигается, деменция, агрессивен, бульбарные нарушения, сохраняются частые респираторные эпизоды, судороги. Установлена гастростома.

**Заключение.** МПС III типа относится к прогрессирующим нейрокогнитивным заболеваниям с ранней инвалидизацией пациента и неблагоприятным исходом.

## СЕЛЕКТИВНЫЙ ДЕФИЦИТ IGA У РЕБЕНКА С ВРОЖДЕННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ. СУЩЕСТВУЕТ ЛИ ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ?

**Кузнецова Вера Валентиновна, Козьмова Наталья Александровна**, ассистенты  
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
Ставрополь, Российская Федерация

Научный руководитель: Барычева Людмила Юрьевна, д.м.н., профессор

**Актуальность.** Селективный дефицит иммуноглобулина А относится к самым частым первичным иммунодефицитам. Его распространенность в мире зависит от этнического происхождения и в среднем составляет 1 случай на 700 человек.

**Цель исследования.** Представить редкий случай менингоэнцефалита у мальчика с селективным дефицитом IgA (slgAD) и врожденной дисплазией коры надпочечников (ВДКН).

**Пациенты и методы.** Проведен ретроспективный анализ истории болезни пациента с перенесенным менингоэнцефалитом у мальчика 9 лет. В дебюте заболевания — боль в горле, ринорея, рвота. Через двое суток — лихорадка, многократная рвота, судороги, сопор, в последующем — кома. С первых дней жизни — признаки ВДКН. В 10 мес установлена делеция в экзоне 3 гена, кодирующего фермент 21-гидроксилаза (CYP21A2). В 2017 г. верифицирован первичный иммунодефицит с нарушением антителообразования: slgAD.

**Результат исследования.** Существует ли связь между ВДКН и селективным дефицитом IgA? Известно, что ген 21-гидроксилазы находится на 6-й хромосоме в непосредственной близости от локусов HLA-B и DR. Известны аллели высокого риска развития заболевания — HLA-B14, HLA-DR3, сопряженные одновременно

как с ВДКН, так и с slgAD. Виновными могут быть мутации в генах, участвующих в дифференцировке В-лимфоцитов, синтезирующих IgA, а также дефекты цитокинов, контролирующих антителообразование. По результатам секвенирования (панель «иммунологическая»), выполненного в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева, распространенных мутаций сигнальных молекул и дифференцировки В-лимфоцитов у мальчика не установлено.

Почему развился менингоэнцефалит с неблагоприятным исходом? Предрасполагающими факторами могли стать наличие двух генетически обусловленных заболеваний и длительный, вероятно, не всегда физиологический режим введения глюкокортикоидов. Отсутствие IgA и комменсальной флоры, вероятно, способствовало адгезии вируса, дефекту его контроля и прогрессированию заболевания.

**Заключение.** Гены предрасположенности к врожденной дисплазии надпочечников и селективному дефициту IgA находятся в соседних локусах хромосомы, что свидетельствует о возможной генетической взаимосвязи двух заболеваний. Атипичное течение энтеровирусной инфекции у больного с slgAD обусловлено терапией глюкокортикоидами, нарушением барьера слизистых оболочек и профиля комменсальной флоры. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения взаимосвязи ВДКН и slgAD.

## МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ДЕТЕЙ С ПАТОЛОГИЕЙ ЗРЕНИЯ

**Кузьмин Никита Дмитриевич**, врач-ординатор

Чебоксарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России,  
Чебоксары, Российская Федерация

Научные руководители: Устинова Наталия Вячеславовна, д.м.н., профессор,

Поздеева Надежда Александровна, д.м.н., доцент

**Актуальность.** По данным исследований, врожденная патология / редкие заболевания часто сопровождаются коморбидными мультиорганными нарушениями, однако для детей с патологией зрения имеется риск не заметить другие нарушения здоровья.

**Цель исследования.** Анализ коморбидности врожденного нарушения зрения и редких заболеваний глаз с мультиорганной патологией среди детей школьного возраста.

**Пациенты и методы.** Проведено мультидисциплинарное обследование детей школы-интерната методом сплошной выборки, включающее анализ медицинской документации, первичное обследование состояния здоровья и углубленный офтальмологический осмотр детей с редкими заболеваниями глаз. Всего обследован 101 ученик, обоих полов, 1–11-го классов школы-

интерната для детей с ограниченными возможностями здоровья.

**Результат исследования.** Среди школьников, включенных в исследование, мальчиков было 61%, девочек — 39%, средний возраст —  $12,65 \pm 2,99$ . По данным первичной медицинской документации было выявлено 49 (48,51%) лиц категории «ребенок-инвалид», у 54 (53,5%) имелись нарушения зрения разной степени выраженности, включая слепоту на один (3 человека) и на оба глаза (2 человека). Распространенность психических расстройств составила 34,65%, неврологических нарушений — 57,43%, болезней сердечно-сосудистой системы — 12,87%. У 37 (36,63%) школьников выявлены редкие врожденные заболевания глаз: у 2 — аниридия, у 5 — колобома, у 30 — частичная атрофия зрительного нерва (ЧАЗН). Полные (в соответствии с МКБ-10) заклю-

чения невролога, психиатра имели все дети с колободой и 19 (63%) школьников с ЧАЗН. Среди детей — инвалидов детства по зрению у 3 установлены психиатрическая и у 9 неврологическая патология.

**Заключение.** Полученные нами результаты показывают необходимость проведения углубленного офтальмологического осмотра каждого ребенка с врожденной

патологией зрения, обследования этих школьников врачами смежных специальностей для формирования персонализированного подхода к лечению и реабилитации. Не выявленные проблемы со зрением у детей с заболеваниями глаз и сочетанной патологией могут влиять на нарушение поведения и еще больше дезадаптировать школьников.

## «ПИД-ПОИСК» — ИНСТРУМЕНТ СКРИНИНГА ИММУНОПАТИЙ У ДЕТЕЙ НА ПОЛИКЛИНИЧЕСКОМ ЭТАПЕ

**Миглан Полина Игоревна, Киприн Илья Анатольевич, Кузнецов Иван Спартакович**, студенты  
ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
Тюмень, Российская Федерация

Научные руководители: Малинина Елена Игоревна, к.м.н., Кузьмичева Ксения Павловна, ассистент

**Актуальность.** Сложности диагностики первичных иммунодефицитов (ПИД) связаны, с одной стороны, с многообразием симптомов, а с другой стороны, с низкой настороженностью врачей в отношении первичных иммунодефицитов в силу редкой частоты встречаемости, что требует унифицированного подхода.

**Цель исследования.** Оценить эффективность скрининговой программы «ПИД-поиск» для раннего выявления патологии иммунной системы у детей на амбулаторно-поликлиническом этапе.

**Пациенты и методы.** Для данного исследования использовалась разработанная программа системы поддержки принятия врачебного решения «ПИД-поиск». Запрограммированные алгоритмы включали в себя исследование анамнестических и параклинических данных, итогом которых были рекомендации о необходимости консультации врача-иммунолога. Тестирование программы проводилось на базе педиатрических отделений ГАУЗ ТО «Городская поликлиника № 5» и ГАУЗ ТО «Городская поликлиника № 17». Группу исследования составил 151 ребенок.

**Результат исследования.** При анализе анамнестической части медицинской документации была выделена группа исследования, которая составила 151 человек. Первая часть представлена 96 детьми и сформирована

методом сплошной выборки — это дети первого года жизни. Вторую часть группы исследования составил 51 ребенок, имеющий 5 эпизодов ОРИ в год, рецидивирующие отиты, пневмонии, тонзиллиты, гнойничковые заболевания кожи, частые немотивированные повышения температуры тела, длительный субфебрилитет, вирусные бородавки. Третья часть — это четверо детей с установленным диагнозом «первичный иммунодефицит» с целью определения чувствительности метода. Скрининг показал необходимость проведения консультации врача аллерголога-иммунолога 7,9% (12 человек) респондентов. Все пациенты, выбранные программой, были направлены на консультацию узкого специалиста, что позволило сформировать группу риска детей по иммунопатологии, а также организовать лист ожидания для консультации иммунолога-аллерголога. Все дети с установленным диагнозом были также определены программой. Программа «ПИД-поиск» показала свою эффективность в 88,9% случаев.

**Заключение.** Программа «ПИД-поиск» является доступным, надежным и экономически выгодным инструментом для скрининговой диагностики первичных иммунодефицитов на амбулаторном этапе. Внедрение данной программы позволит избежать несвоевременной диагностики пациентов с ПИД.

## ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ (ВАМС), ПРЕНАТАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА И ПРИОБРЕТЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НА ФОНЕ ВАМС НА ПРИМЕРЕ ДИСПАНСЕРНОЙ ГРУППЫ ДЕТЕЙ, НАБЛЮДАЮЩИХСЯ В ГБУЗ «ПЕНЗЕНСКАЯ РБ» Г. ПЕНЗЫ

**Митронькина Дарья Сергеевна**, студентка 6-го курса

ФГБОУ ВО Пензенский государственный университет, медицинский институт, Пенза Российская Федерация

Научный руководитель: Краснова Людмила Ивановна, к.м.н., доцент

**Актуальность.** Известно, что врожденные аномалии органов мочевой системы составляют до 50% в структуре пороков развития внутриутробного ребенка. Патология почек и мочевыводящих путей у детей старшего возраста чаще формируется в пренатальном периоде.

**Цель исследования.** Выявление пренатальных факторов риска и характеристика врожденных аномалий мочевой системы (ВАМС) у диспансерной группы детей с нефрологической патологией, наблюдающихся в ГБУЗ «Пензенская РБ» г. Пензы.

**Пациенты и методы.** Проведен ретроспективный анализ 11 историй болезни детей с нефрологической патологией. Изучены 10 мальчиков и 1 девочка. Возраст детей — от 5 мес до 14 лет. ВАМС были выявлены при помощи УЗИ до рождения ребенка (до 18–20 нед гестации).

**Результат исследования.** Все дети имели ВАМС: врожденный уретерогидронефроз; поясничную дистопию, ротацию, гипоплазию правой почки; двусторонний уретерогидронефроз; тазовую дистопию правой почки; поликистоз почек; тубулопатию. Сочетание нескольких аномалий выявлено у 2 детей. В 1 случае порок был заподозрен на третьем скрининге внутриутробного ребенка, в 2 случаях было назначено дообследование с помощью компьютерной томографии. 4 ребенка имели приобретенные заболевания: мочекаменную болезнь (МКБ), хроническую болезнь почек (ХБП). Пол мужской (из 4 человек — два родных брата с МКБ). 9 матерей имели признаки отягощенного течения беременности. 6 детей имели различные постнатальные нарушения: неонатальная желтуха — 1; перинатальное поражение

центральной нервной системы — 2; задержка внутриутробного развития — 1; синдром двигательных нарушений — 1; синдром мышечно-тонических нарушений — 1. Выявлена семейная предрасположенность по первой линии родства к МКБ (3 пациента), к нефроптозу (1 ребенок), пиелозктазии (1 пациент), хроническому пиелонефриту (1 пациент), по второй линии родства к МКБ (2 ребенка), к сахарному диабету 2-го типа (1 пациент).

**Заключение.** Все изученные дети имели врожденные аномалии мочевой системы; аномалии моче-

вой системы выявлены до рождения ребенка; 36% изученных детей на фоне ВАМС имели приобретенные заболевания, выявленные после 2 лет жизни; пренатальные факторы риска имели 82% изученных детей; обнаружена семейная предрасположенность у детей с ВАМС к заболеваниям ХБП, МКБ, нефроптозу, пиелозктазии; выявлена значимость пренатальных факторов риска формирования врожденных аномалий мочевой системы.

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВЕТРЯНОЙ ОСПОЙ У ДЕТЕЙ С ПЕРИОДОМ ПАНДЕМИИ COVID-19

**Молчанова Кристина Юрьевна**, студентка 5-го курса

ФГБОУ ВО Пензенский государственный университет, медицинский институт, Пенза, Российская Федерация

Научный руководитель: Мусатова Людмила Александровна, к.м.н., доцент

**Актуальность.** В Российской Федерации ветряная оспа — это часто встречающееся заболевание детского возраста с наибольшей заболеваемостью среди детей 3–6 лет и редкими случаями у детей до 1 года. Значимость ее определяется высокой контагиозностью и риском развития осложнений.

**Цель исследования.** Изучить заболеваемость ветряной оспой у детей до 14 лет за период 2020–2021 гг.

**Пациенты и методы.** В июле 2022 г. проведен сравнительный анализ заболеваемости ветряной оспой за 2020–2021 гг. среди детей до 14 лет по Российской Федерации и Пензенской области.

**Результат исследования.** В Пензенской области за 2020 г. заболеваемость ветряной оспой у детей до 14 лет составила 1858 на 100 000 населения. В это

же время по Российской Федерации наблюдалась заболеваемость ветряной оспой у детей до 14 лет, равная 1749 на 100 000 населения. В Пензенской области за 2021 г. заболеваемость ветряной оспой у детей до 14 лет составила 1595 на 100 000 населения. Тем временем по Российской Федерации наблюдалась заболеваемость ветряной оспой у детей до 14 лет 1898 на 100 000 населения.

**Заключение.** Исходя из вышеизложенного, взаимосвязи заболеваемости ветряной оспой у детей Пензенской области в возрасте до 14 лет за период 2020–2021 гг. с ограничительными мерами в период пандемии COVID-19 не обнаружено. Динамика имела разнонаправленный характер в субъекте и в целом в Российской Федерации.

## СИНДРОМ КОФФИНА – СИРИС В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

**Оробец Алина Александровна**, ординатор 1-го года обучения кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Российская Федерация

Научный руководитель: Гуменюк Ольга Игоревна, к.м.н., доцент

**Актуальность.** Синдром Коффина – Сирис — редкий наследственный синдром с частотой встречаемости менее 1 случая на 1 000 000 человек. На сегодняшний день зарегистрировано около 150 случаев заболевания.

**Цель исследования.** Описание клинических случаев синдрома Коффина — Сирис в практике врача-педиатра.

**Пациенты и методы.** Проведен анализ амбулаторных карт, историй болезни, обследований трех пациентов с похожими жалобами и фенотипом. Всем детям проводилась энзимодиагностика лизосомных болезней накопления, проведено полное секвенирование генома в медико-генетической лаборатории «Эвоген» при поддержке Благотворительного фонда медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни».

**Результат исследования.** У всех детей имеются грубая задержка умственного и речевого развития, эмоциональное, агрессивное поведение, грубые черты лица, мышечная гипотония, нарушение слуха, низкий рост, гепатомегалия. Вышеуказанные жалобы появились сразу же после рождения. С первого года жизни дети отставали в психомоторном развитии. Кровнородственный

брак родители детей отрицали. Из особенностей фенотипа: гипертелоризм, широкий фильтр, широкий лоб, вздернутые ноздри, сандалевидная щель, трезубец, грубые черты лица. Проводилась дифференциальная диагностика со многими заболеваниями, имеющими схожую клиническую картину, в том числе с лизосомными болезнями накопления (мукополисахаридозы, маннозидозы, болезнь Нимана – Пика типа С). При проведении полногеномного секвенирования ДНК обнаружены не описанные ранее в литературе гетерозиготные мутации (доминантный тип наследования) в генах *ARID1A*, *ARID1B* и *ARID2*. Патогенные гетерозиготные варианты в этих генах приводят к синдрому Коффина – Сирис типа I, II и VI соответственно.

**Заключение.** Приведенные клинические случаи демонстрируют наиболее часто встречающийся среди редких генетических синдромов в педиатрической практике синдром Коффина – Сирис, фенотипически и клинически схожий с лизосомными болезнями накопления и характеризующийся грубыми чертами лица, когнитивными нарушениями, низкорослостью, гепатомегалией, нарушениями слуха.

## ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СОСТАВ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ТРЕХ ЛЕТ ЖИЗНИ

Погодина Александра Андреевна, аспирант

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Российская Федерация

Научный руководитель: Балашова Елена Анатольевна, д.м.н., доцент

**Актуальность.** Кишечный микробиом играет важную роль в развитии ребенка, и его неблагоприятные изменения связаны с краткосрочными и долгосрочными нарушениями здоровья. В свою очередь, состав микробиоты подвержен непрерывным и динамичным изменениям в течение жизни.

**Цель исследования.** Оценить влияние пре- и постнатальных факторов риска на состав микробиоты кишечника детей первых трех лет жизни.

**Пациенты и методы.** Проведено одномоментное изучение факторов риска неблагоприятного состава микробиоты толстой кишки у детей на базе поликлиник г. Самара. Критерии включения: возраст 6–36 мес, I–II группа здоровья, согласие законных представителей. Критерии исключения: тяжелые врожденные аномалии, прием на момент исследования антимикробных препаратов, жидкий стул в предыдущие 7 дней. В исследование включены 65 детей. Идентификация состава микробиоты выполнена методом MALDI-ToF на приборе Microflex LT (Bruker).

**Результат исследования.** Вероятность обнаружения отдельных видов энтерококков ниже у детей, получивших повторные курсы антимикробных препаратов ( $p = 0,027$ ). В отношении *E. casseliflavus* наибольшее значение имела недоношенность: 36,4% (4) против 5,6% (3) у доношенных,  $p = 0,013$ . Обнаружение *E. gallinarum* коррелировало с отсроченным прикладыванием к груди

( $p = 0,032$ ). Прием пробиотиков во время беременности повышал вероятность обнаружения *L. paracasei* ( $p = 0,019$ ), а раннее прикладывание к груди и отсутствие докорма смесью ( $p = 0,030$ ) — *L. gasseri*. Вероятность обнаружения *S. lutetiensis* ( $p = 0,044$ ) и *Citrobacter freundii* ( $p = 0,017$ ) выше у детей с внутриутробной инфекцией. Факторами появления *K. oxytoca* являлись докорм смесью в роддоме ( $p = 0,018$ ) и отсроченное прикладывание к груди ( $p = 0,001$ ), а также оперативное родоразрешение ( $p = 0,027$ ) и стационарное лечение ( $p = 0,032$ ). Для бифидобактерий неблагоприятными факторами были оперативное родоразрешение ( $p = 0,051$ ), отсутствие лечения гестационной анемии ( $p = 0,053$ ). Грудное вскармливание более 3 мес увеличивало шансы обнаружения представителей данного рода микроорганизмов ( $p = 0,027$ ).

**Заключение.** Состав микробиоты определялся перинатальными факторами, самые значимые из них: сроки прикладывания к груди, нахождение на стационарном лечении, применение антимикробных препаратов во время беременности и на первом году жизни. Позднее прикладывание к груди было маркером неблагоприятного течения беременности и родов, а также отдельным фактором риска за счет нарушения обсеменения ребенка микрофлорой матери. Длительность грудного вскармливания значимо повлияла на вероятность обнаружения бифидобактерий.

## СРАВНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

Рахмаева Разиля Фоатовна, ассистент

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Российская Федерация

Научный руководитель: Камалова Аэлига Асхатовна, д.м.н., профессор

**Актуальность.** Важность оценки нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом (ДЦП) не вызывает сомнений. У врачей всех специальностей, как правило, возникают сложности в проведении антропометрии у детей с ДЦП и интерпретации полученных результатов.

**Цель исследования.** Сравнительный анализ результатов оценки физического развития детей с ДЦП с использованием международных критериев ВОЗ и специальных центильных таблиц для детей с ДЦП.

**Пациенты и методы.** Изучены антропометрические показатели — масса тела, рост, индекс массы тела у 163 детей с ДЦП. Нами выявлены особенности физического развития детей с ДЦП в зависимости от двигательных возможностей (уровня GMFCS — системы классификации больших моторных функций), проведен сравнительный анализ результатов антропометрии по критериям ВОЗ и специальным центильным таблицам для детей с ДЦП.

**Результат исследования.** Сравнительный анализ выявил различия в результатах оценки физического развития детей с ДЦП согласно специальным центильным таблицам и таблицам, рекомендованным ВОЗ ( $p < 0,001$ ): более высокая частота избытка массы тела и ожирения (12% против 9%,  $p < 0,001$ ), нормального физического развития (42% против 35%,  $p < 0,001$ ) и более низ-

кая частота белково-энергетической недостаточности (БЭН) (46% против 56%,  $p < 0,001$ ). Согласно критериям ВОЗ нарушения физического развития диагностируются в 65% случаев, согласно специальным центильным таблицам — в 58% случаев. Так, согласно критериям ВОЗ в группе пациентов с GMFCS I нарушения физического развития выявлены в 32% случаев, с GMFCS II — в 51%, с GMFCS III — в 71%, с GMFCS IV — 73% и в группе пациентов с GMFCS V — в 97% случаев. По специальным центильным таблицам частота нутритивных нарушений была следующей: с GMFCS I — 43% случаев, с GMFCS II — 50%, с GMFCS III — 58%, с GMFCS IV — 57% и в группе пациентов с GMFCS V — 86% случаев.

**Заключение.** Частота выявления и степень БЭН ниже по специальным центильным таблицам, чем по международным критериям ВОЗ. При диагностике избытка массы тела и ожирения специальные центильные таблицы выявляют их чаще, чем критерии ВОЗ. Анализ результатов позволяет выделить группы детей с ДЦП, которым, помимо международных критериев ВОЗ, рекомендовано использование специальных центильных таблиц: с двигательными нарушениями GMFCS III–V; возрастом  $> 10$  лет; z-score масса тела / возраст или ИМТ/возраст которых  $\geq +0,5$ .

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И НЕКОТОРЫХ КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ АСПЕКТАХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ КИШЕЧНИКА У ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Ревизор Анастасия Игоревна, врач-педиатр

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Российская Федерация

Научные руководители: Рычкова Любовь Владимировна, д.м.н., профессор РАН, член-корреспондент РАН;

Погодина Анна Валерьевна, д.м.н.

**Актуальность.** Ожирение у подростков — проблема общественного здравоохранения в настоящее время. По данным литературы, коморбидность ожирения и функциональных расстройств кишечника (ФРК) в педиатрических популяциях недостаточно изучена, что обосновывает актуальность проблемы.

**Цель исследования.** Определить частоту и структуру функциональных расстройств кишечника у подростков с ожирением и охарактеризовать некоторые клинико-метаболические особенности данной когорты для оптимизации стратегий их профилактики и лечения.

**Пациенты и методы.** Методом сплошной выборки из 283 подростков с ожирением (SDS IMT  $\geq 2,0$ ; 11–17 лет) при госпитализации в клинику НЦ ПЗСРЧ сформированы 4 группы ( $n = 111$ ) на основании Бристольской шкалы форм стула (БШФС): с запором ( $n = 55$ ), диарей ( $n = 6$ ), нормальным ( $n = 34$ ) и неустойчивым стулом ( $n = 16$ ). Использовали клинический, лабораторный и статистический (с помощью пакета Statistica v.10.0) методы. Для различий между группами использовали критерии Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса и  $\chi^2$  с поправкой Йейтса; различия достоверны при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** Жалобы, связанные с ФРК, предъявляли 85 подростков с ожирением (76,6%). Абдоминальные боли, связанные с дефекацией, отметили 70 (63,1%) человек. Менее 3 дефекаций в неделю имели 56 (50,5%) подростков с ожирением, более 3 раз в день — 33 (29,8%). Симптом натуживания отмечали 83 (74,8%) подростка, чувство неполного опорожнения кишечника после дефекации — 104 (93,7%) обследо-

ванных. При оценке по БШФС: 34 (30,6%) подростка с ожирением имели нормальный (3-й, 4-й или 5-й) тип кала. Формы стула 1-го и 2-го типов, соответствующие запору, описали 55 (49,5%) подростков. Из них 1-й тип выявлен у 7 (6,3%) подростков, 2-й тип — у 48 (43,3%). Преобладание 6-го типа кала отметили 6 (5,4%) человек, а 16 (14,4%) подростков отмечали сочетания разных типов форм стула — комбинации 1-го или 2-го типов с 6-м или 7-м.

Практически все исследованные метаболические характеристики подростков с ожирением и различными типами кала были сопоставимы. Однако выявлено, что концентрации билирубина в сыворотке крови у подростков с запорным типом кала значительно превышают таковые у подростков с диарейным типом ( $p = 0,017$ ). Концентрация инсулина и индекс HOMA-IR были выше у подростков с 6-м типом кала ( $p = 0,035$  и  $p = 0,032$  соответственно), у этой группы пациентов выше и доля инсулинорезистентности (ИР) ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Таким образом, в структуре патологий ФРК у подростков с ожирением наиболее часто встречаются нарушения моторно-эвакуаторной функции кишечника по типу запоров (49,5%) и смешанного типа (21,6%); реже всего — по типу диареи (5,4%). ИР у подростков с ожирением связана с наличием диарейного типа кала по БШФС. Возможно, что именно ИР является триггером метаболической диареи, которая свойственна взрослым пациентам с ожирением. Результаты исследования открывают приоритетные направления дальнейшего изучения коморбидности ФРК и ожирения у подростков.

## ВЛИЯНИЕ НЕЙРОГИМНАСТИКИ НА УЧЕБНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ДЕТЕЙ

Романова Анна Васильевна, врач-педиатр

ОБУЗ Ивановская клиническая больница им. Кузавых, детская поликлиника № 8,

Иваново, Российская Федерация

Научный руководитель: Салова Марина Николаевна, к.м.н.

**Актуальность.** Интенсивные школьные нагрузки могут вызывать затруднения в усвоении учебного материала у детей. Для предупреждения школьной неуспеваемости можно использовать специальные физические упражнения, способствующие стимуляции мозговой деятельности.

**Цель исследования.** Оценить влияние нейрогимнастики — специального комплекса физических упражнений, разработанного с учетом их воздействия на функциональные блоки головного мозга, — на состояние учебной деятельности детей.

**Пациенты и методы.** 55 обучающихся 1-го класса общеобразовательной школы были разделены на две группы: экспериментальную — 29 детей и контрольную — 26 детей. В экспериментальной группе детей ежедневно проводилась физкультминутка в начале учебного дня в течение 5 мес. Диагностика уровня высших психических функций у детей обеих групп включала определение объема восприятия, переключения и распределения произвольного внимания, слуховой

и зрительной памяти и мышления (способности выделять существенное).

**Результат исследования.** Уровень восприятия у детей экспериментальной (1-я группа) и контрольной (2-я группа) групп не имел достоверных различий в начале исследования. Более половины обучающихся имели средний уровень, четверть — низкий, каждый шестой ребенок — высокий. После проведения курса физкультминуток в 1-й группе достоверно уменьшилось количество детей с низким уровнем восприятия. Аналогичные данные были получены при оценке переключения и распределения внимания: среди детей 1-й группы более чем в 2 раза снизилось количество обучающихся с низким уровнем этих когнитивных функций. В экспериментальной группе достоверно уменьшилось количество детей с низким уровнем слуховой памяти и увеличилось — со средним. Достоверных результатов улучшения зрительной памяти в ходе выполнения стимулирующих физкультминуток получено не было. Уменьшение в 2 раза числа детей с низким уровнем мышления (спо-

способности выделять существенное) отмечено в 1-й группе обучающихся.

**Заключение.** Включение предложенного комплекса нейрогимнастики с учетом воздействия на нейропсихологические блоки мозга (энергетический, информаци-

онный и операциональный) в процесс обучения детей позволило повысить уровень школьно-необходимых мозговых функций, таких как восприятие и произвольное внимание, а также способствовало улучшению запоминания информации.

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА IL-5 В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

**Рудик Марина Ивановна, Кадиева Марьям Абдулкадировна,**

**Казалиева Мерзия Гаджибалаевна,** студентки

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Российская Федерация

Научный руководитель: Воронникова Наталия Анатольевна, к.м.н., доцент

**Актуальность.** Терапия бронхиальной астмы (БА), основанная на применении ингаляционных глюкокортикостероидов, не позволяет проводить целенаправленную коррекцию функции клеток-эффекторов, поэтому идет поиск новых препаратов таргетной терапии этого заболевания.

**Цель исследования.** Проанализировать течение тяжелой БА, сочетанной с аллергическим риноконъюнктивитом, атопическим дерматитом у пациента Г., 14 лет, на фоне комбинированной терапии с применением препарата меполизумаб.

**Пациенты и методы.** Проведен анализ 7 историй болезни (ф. 003/у) пациента Г., 14 лет, детского пульмонологического отделения УКБ № 1 им. С.Р. Миротворцева СГМУ с установленным диагнозом тяжелой эозинофильной БА, сочетанной с аллергическим риноконъюнктивитом и атопическим дерматитом. Решением консилиума базисная терапия БА (будесонид/формотерол — 160/4,5 мкг 2 дозы 2 р/сут и монтелукаст) усилена блокатором интерлейкина 5 (меполизумаб) по 100 мг п/к плеча 1 раз в 4 нед (7 введений).

**Результат исследования.** До начала таргетной терапии БА АСТ-тест больного был 15 баллов, общий IgE в сыворотке крови — 580 МЕ/мл, гиперэозинофилия — 321 кл/мкл. Атопический дерматит (лихенификация, инфильтрация, сухость, шелушение кожи, гиперпигментация в локтевых сгибах), индекс SCOARD — 28 баллов

(средняя степень тяжести); показатели функции внешнего дыхания (динамическая пикфлоуметрия; PEF) — 69% от нормы (310 л/мин). На фоне терапии БА меполизумабом сократилась потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия в 2 раза (АСТ-тест — 23 балла), улучшилось носовое дыхание и состояние кожных покровов (индекс SCOARD — 15), купированы явления аллергического конъюнктивита. Нормализация уровня эозинофилов в периферической крови достигнута к 6-му мес терапии таргетным генно-инженерным препаратом — средний показатель 87,1 кл/мкл, при этом снижения уровня общего IgE не достигнуто — 447 МЕ/мл (январь 2023 г.). Толерантность к физической нагрузке повысилась к 3-му мес комбинированной терапии БА, показатели пикфлоуметрии во время проведения терапии меполизумабом улучшились на 34,3%.

**Заключение.** Меполизумаб в составе комбинированной терапии тяжелой эозинофильной БА положительно влияет на клиническое течение заболевания (потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия сократилась в 2 раза), нормализует количество эозинофилов, улучшает качество жизни пациента с БА — АСТ-тест повысился до 23 баллов. При терапии меполизумабом у пациента с БА побочных эффектов и аллергической реакции не отмечено. Меполизумаб не влияет и не контролирует выработку общего IgE в сыворотке крови.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИОБРЕТЕННОЙ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ С МИНОРНЫМ ПНГ-КЛОНОМ, СРЕДНЕТЯЖЕЛАЯ ФОРМА

**Сахипгараева Ильнара Радиковна,** врач-ординатор 2-го года

ГАУЗ ДРКБ Минздрава Республики Татарстан, Казань, Российская Федерация

Научный руководитель: Черезова Ирина Николаевна, к.м.н., доцент

**Актуальность.** Апластическая анемия (АА) — тяжелое заболевание кроветворной системы, которое характеризуется панцитопенией и гипоклеточным костным мозгом.

Патогенез связывают с дефектностью стволовых клеток, нарушением их пролиферативной активности.

**Цель исследования.** Описание клинического случая из практики с одновременным наследованием двух патологических генов.

**Пациенты и методы.** Данные объективного осмотра, клинико-лабораторные и инструментальные методы исследований, анализ литературных источников.

**Результат исследования.** Мальчик Х., 10 лет, находился на лечении в отделении гематологии ГАУЗ ДРКБ Минздрава Республики Татарстан. При поступлении жалобы на бледность кожных покровов, образование спонтанных синячков на теле. Из анамнеза: по месту

жительства диагностирована тромбоцитопатия. Получал дицинон и аскорутин — без эффекта. При поступлении в стационар состояние тяжелое за счет геморрагического и цитопенического синдрома. На основании клинических, лабораторных, инструментальных методов обследования выставлен диагноз: «Приобретенная идиопатическая апластическая анемия с минорным ПНГ-клоном, среднетяжелая форма». Начата комбинированная терапия согласно протоколу лечения АА. При проводимой терапии получен слабый гематологический ответ. Учитывая отсутствие эффекта от лечения, выполнено исследование методом полноэкзомного секвенирования ДНК для подтверждения и уточнения диагноза. По результатам исследования выявлен вероятнопатогенный генетический вариант — делеция участка 7-й хромосомы, затрагивающая область генов *SBDS*, *AUTS2*, которые могут приводить к развитию синдрома

Швахмана – Даймонда и предрасположенности к апластической анемии.

**Заключение.** Учитывая результаты молекулярно-генетического исследования методом полноэкзомного секвенирования ДНК, возникают предположения о двух фенотипически разных патологиях, которые могут иметь

сходные генетические предпосылки, у одного пациента. Генетическая основа этого феномена должна быть исследована с использованием современных методов молекулярной биологии и генетики, функциональной геномики и биоинформатики, что рекомендуется для уточнения диагноза представленному пациенту.

## ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА В<sub>12</sub> (СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ)

**Сологуб Алина Евгеньевна**, студентка

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Российская Федерация

Научный руководитель: Федина Наталья Васильевна, к.м.н., доцент

**Актуальность.** Дефицит витамина В<sub>12</sub> развивается у младенцев на грудном вскармливании от матерей вегетарианок / с недиагностированной пернициозной анемией. Своевременное лечение не всегда приводит к полному нивелированию неврологической симптоматики.

**Цель исследования.** Описание семейного случая дефицита витамина В<sub>12</sub>.

**Пациенты и методы.** Анализ выписок из историй болезни и амбулаторных карт.

**Результат исследования.** Пациент К., в 11 мес диагностирована тяжелая В<sub>12</sub>-дефицитная анемия. Анамнез: родился доношенный, с хорошими массо-ростовыми показателями. До 6 мес развитие по возрасту, далее — регресс эмоциональных и моторных навыков. До 11 мес исключительно грудное вскармливание. При осмотре: сомноленция, адинамия, мышечная гипотония. В крови: тяжелая макроцитарная анемия, панцитопения; снижение уровня кобаламина, повышение ЛДГ. На рентгеновских компьютерных томограммах головного мозга: мальформация по типу пахигиирии, гипоплазия мозоли-

стого тела. Лечение цианкобаламином с положительной динамикой. У матери с 10 лет анемия, рефрактерная к ферротерапии. В крови: уровень кобаламина снижен, аутоантитела к париетальным клеткам и транслугутиназе, говорящие о пернициозной анемии и целиакии. У сестры пациента в 2 года — панцитопения, обследования на обмен железа и кобаламина не было. В 8 лет — дефицит В<sub>12</sub>, отрицательные результаты на целиакию, синдром Имерслунд – Гресбека. Катамнез пациента К. в возрасте 1,5, 4, 6 лет: задержка речевого, психомоторного развития, выборочное понимание обращенной речи, отсутствие навыков самообслуживания.

**Заключение.** Случай демонстрирует тяжелый дефицит кобаламина у трех членов семьи. Неврологические и гематологические нарушения у детей развились, вероятно, вследствие внутриутробного, а затем и длительного алиментарного дефицита кобаламина. Терапия у пациента К. привела к стойкой гематологической ремиссии, но не предотвратила долгосрочных нейропсихических и когнитивных расстройств.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ ПОМПЕ С ПОЗДНИМ НАЧАЛОМ. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГЕНОТИПА И ФЕНОТИПА

**Сюзёв Кирилл Николаевич**, студент

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Российская Федерация

Научные руководители: Сабирова Дина Рашидовна, ассистент, Саваскина Екатерина Николаевна

**Актуальность.** Большая вариабельность мутаций гена GAA, ответственного за синтез альфа-глюкозидазы, обуславливает различное течение болезни Помпе (БП). Знание закономерностей взаимосвязи генотипа и фенотипа позволяет прогнозировать течение БП, в том числе время начала терапии.

**Цель исследования.** Демонстрация клинического случая БП с поздним началом (БППН), определение взаимосвязи генотипа и фенотипа БППН.

**Пациенты и методы.** Анализ истории болезни пациента с диагнозом «болезнь Помпе с поздним началом» в возрасте 3 лет 2 мес. Анализ литературы в базе данных PubMed, Google Scholar, Web of Science. Работа с базами данных Эразма Роттердамского, UniProt, ClinVar.

**Результат исследования.** У пациента наблюдались повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) (до 4 норм) с 3 мес. Сопутствующих жалоб нет. Впервые повышение АЛТ, АСТ было обнаружено в 2019 г., был поставлен диагноз «реактивный гепатит». Далее проводился самостоятельный контроль АЛТ, АСТ родителями. С 2021 г. наблюдались у генетика. Было проведено NGS-секвенирование, геномное секвенирование гена GAA, был подтвержден

диагноз БППН, были обнаружены мутации с.-32-13 T>G в интроне 1, с.2104 C>T (p.Arg702Cys) в экзоне 15. Мутации классифицируются как патогенные. В базах данных указано 5 человек с идентичным генотипом. Средний возраст начала симптомов — 21,4 года, межквартильный размах — 28,5. Описан единичный случай наследования с.2104 C>T в двух копиях генов, который фенотипически проявился младенческой формой БП. Мутация с.2104 C>T локализуется в структурно важном каталитическом домене, аргинин в данном локусе эволюционно важен и сохраняется у 16 видов животных. При интронной мутации с.-32-13 T>G, помимо нормального транскрипта, формируются 2 варианта альтернативного сплайсинга. Синтез 3 различных вариантов фермента обуславливает БППН.

**Заключение.** Интронные мутации чаще приводят к БППН. Наличие мутации в структурно важном домене белка, сохранение у других видов животных говорит о консервативности и повышает вероятность ее патогенности для носителя. Необходимы дальнейшие исследования в этой области, в том числе для возможности прогнозирования течения заболевания и определения времени начала ферментозаместительной терапии.

## ЭТИОЛОГИЯ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВРОЖДЕННЫХ ПНЕВМОНИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ РЕСПУБЛИКИ МОРДОВИЯ

**Тягушева Евгения Николаевна**, студентка 3-го курса специальности «педиатрия»

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»,  
Медицинский институт, Саранск, Российская Федерация

Научный руководитель: Науменко Елена Ивановна, к.м.н.

**Актуальность.** Врожденная пневмония у недоношенных новорожденных не имеет специфических симптомов, выявляемых при клинико-лабораторных и инструментальных исследованиях, сопровождается тяжелой патологией других органов и систем.

**Цель исследования.** Провести анализ микробиологических, клинико-лабораторных данных у недоношенных новорожденных детей Республики Мордовия с диагнозом «врожденная пневмония».

**Пациенты и методы.** Проведен ретроспективный анализ 173 историй болезни, 123 из которых соответствовали критериям включения. Микробиологические исследования проводились из 4 локусов (трахея, мокрота, кровь, содержимое желудка) новорожденных детей с диагнозом «врожденная пневмония» за период 2021–2022 гг. Дети были разделены на 2 группы: 1-я группа — исследуемая ( $n = 84$ ), недоношенные дети, среди которых были выделены: а) с очень низкой массой тела (ОНМТ) ( $n = 44$ ), б) с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) ( $n = 40$ ), и 2-я группа — сравнения ( $n = 39$ ), доношенные новорожденные.

**Результат исследования.** Микробный спектр состоял из 35 изолятов, больше грамположительных (63%,  $p < 0,05$ ). В мокроте — *Staphylococcus* spp. (24%), *Enterococcus faecalis* (20%), *Klebsiella pneumoniae* (18%), *E. coli* (21%), в 2 раза чаще у ЭНМТ. В трахее —

*S. haemolyticus* (44,4%). В крови — преимущественно MRSA *S. aureus* (79,0%). Акроцианоз чаще у недоношенных ( $p < 0,05$ ). Сатурация ниже в 1-й группе —  $86,33 \pm 2,04$ , а во 2-й группе —  $93,64 \pm 0,6$  ( $p = 0,00079$ ). Крепитирующие хрипы у 37% доношенных детей и 21% недоношенных ( $p < 0,05$ ). В ОАК чаще лейкоцитоз у 1-й группы —  $19,52 \times 10^9/\text{л} \pm 1,48$ . Максимальные значения у ЭНМТ —  $85 \times 10^9/\text{л}$ , у доношенных —  $44 \times 10^9/\text{л}$ . СРБ больше во 2-й группе ( $M2 = 12,54 \pm 4,29$  мг/мл), тогда как в 1-й группе СРБ =  $3,49 \pm 0,48$  мг/мл ( $p = 0,038$ ). На рентгенограмме легких двусторонняя пневмония была одинаково часто в группах (34%). Правосторонняя — одинаково часто в группах. Левосторонняя только у ЭНМТ — 3%. Полисегментарная пневмония встречалась как в 1-й (44%), так и во 2-й группе (72%) ( $p < 0,05$ ). У 10% доношенных верхнедолевая пневмония, в 2 раза чаще — у недоношенных (21%). Нижнедолевая у 18% доношенных, в 2 раза чаще — в 1-й группе (35%) ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** У недоношенных новорожденных детей коагулазоотрицательные стафилококки являются наиболее часто выделяемыми микроорганизмами. Врожденная пневмония у всех новорожденных детей рентгенопозитивна. Более значимым показателем у недоношенных детей является лейкоцитоз, в меньшей степени — наличие крепитирующих хрипов.

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ УЗЕЛКОВОГО ПОЛИАРТЕРИТА У МАЛЬЧИКОВ 12 И 8 ЛЕТ

**Устюжанина Диана Всеволодовна**, ординатор

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
Краснодар, Российская Федерация

Научный руководитель: Бурлуцкая Алла Владимировна, д.м.н., доцент

**Актуальность.** Узелковый полиартериит — острое, подострое или хроническое иммунокомплексное заболевание с поражением периферических и висцеральных артерий мелкого и среднего калибра, деструктивно-пролиферативный артериит, периферическая и висцеральная ишемия.

**Цель исследования.** Проанализировать течение клинической картины узелкового полиартериита у мальчиков 12 и 8 лет.

**Пациенты и методы.** Мальчики 12 и 8 лет, проходившие обследование и лечение в ДККБ г. Краснодара в июне и апреле 2022 г. соответственно с диагнозом: «Ювенильный узелковый полиартериит, активность 3-й степени».

**Результат исследования.** Мальчик Р., 12 лет, болен с сентября 2017 г. после перенесенного тонзиллита с лихорадкой до  $39^\circ\text{C}$ . Затем появились боли в правой пяточной области, узелковые высыпания в области правого плеча, на туловище, конечностях. Консультирован специалистами ДККБ г. Краснодара, установлен диагноз: «Узелковый ювенильный полиартериит, активность

3-й степени». После проводимой терапии отмечалось кратковременное улучшение. В течение 4 лет пациент наблюдался в НИИЦ здоровья детей, получал терапию глюкокортикоидами, вазодилататорами, генно-инженерными биологическими препаратами.

В июне 2022 г. у ребенка появились преднекроты на правой стопе и в области ладоней, мальчик госпитализирован в ревматологическое отделение ДККБ.

Пациент А., 8 лет, в апреле 2022 г. поступил в ДККБ с жалобами на слабость, болезненность нижних конечностей, появление очага некроза в поясничной области.

На фоне проведенной иммунодепрессивной, гормональной, антиагрегационной терапии, препаратами простагландина E1 отмечены положительная динамика, улучшение состояния пациентов, нормализация лабораторных показателей.

**Заключение.** Диагностика узелкового полиартериита представляет собой трудную задачу. Своевременная диагностика этого заболевания дает основание для раннего назначения активной терапии, которая снижает риск жизнеугрожающих осложнений.

## БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ COVID-19 У ПОДРОСТКОВ

**Черевикова Ирина Александровна**, младший научный сотрудник лаборатории психонейросоматических патологий детского возраста

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Российская Федерация

Научный руководитель: Поляков Владимир Матвеевич, д.б.н., к.п.н.

**Актуальность.** В России из всех выявленных случаев COVID-19 18% приходится на население детского возраста, из них 7% — подростки. При этом у подростков формируются долгосрочные последствия болезни, но исследований, описывающих их выраженность в разные временные периоды, относительно немного.

**Цель исследования.** Оценить степень выраженности и тип ближайших и отдаленных последствий у подростков в зависимости от временного периода после перенесенного COVID-19.

**Пациенты и методы.** В нерандомизированном когортном исследовании с 2021 по 2022 г. на базе клиники НЦ ПЗСРЧ приняли участие 52 подростка 12–15 лет: 10 (19%) мальчиков и 42 (81%) девочки. Критерии включения: наличие в анамнезе лабораторно подтвержденного SARS-CoV-2; наличие информированного согласия родителей (или законного представителя) ребенка на участие в исследовании. Методы исследования: клинический анамнез с использованием метода стандартизированного интервью; шкала депрессии Бека (BDI); методика CMAS.

**Результаты исследования.** По полученным данным, диагноз COVID-19 был поставлен в 2020 г. — 11 чел., в 2021 г. — 33 чел., в 2022 г. — 19 чел. При этом во время болезни респонденты отмечали следующие клинические симптомы: повышенная температура тела (83%), насморк (65%), кашель (58%), боль в горле (54%), сильная усталость (71%), аносмия (63%), дисгевзия (58%), головная боль (62%) (наиболее часто лобная область).

Отметим, что у 73% подростков выявлена клиническая симптоматика COVID-19 после выписки. Так,

наиболее распространенными клиническими симптомами COVID-19 после выписки являются аносмия (у 46% подростков от 2 до 64 нед) и дисгевзия (у 42% подростков от 2 до 56 нед). Вместе с тем такие симптомы, как слабость, апатия, снижение аппетита, тошнота, сензитивность, ломота в суставах, встречались редко, а их продолжительность составляла от 1 до 28 нед после COVID-19.

Для достижения поставленной цели исследования выделено 6 групп — в зависимости от временного периода после COVID-19: 1-я — 1 мес; 2-я — 2 мес; 3-я — 3 мес; 4-я — 4 мес; 5-я — от полугода до года; 6-я — более года.

По результатам исследования, у трети обследованных подростков выявлена высокая тревожность в периоды от месяца до 2 мес и от года и более после COVID-19. Также у трети обследованных подростков выявлена депрессивная симптоматика во всех изучаемых периодах после COVID-19. Отметим, что выраженная депрессивная симптоматика была выявлена только в периоды 2 и 3 мес после COVID-19.

**Заключение.** Таким образом, наиболее распространенными и длительными клиническими симптомами COVID-19 после выписки являются аносмия и дисгевзия. В период 2-го мес после перенесенного COVID-19 выявлено наиболее неблагоприятное эмоциональное состояние у подростков. При этом считаем необходимым проведение дополнительных крупномасштабных исследований по изучению ближайших и отдаленных последствий COVID-19 у подростков.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ГЕМАТУРИИ

**Шабаршова Алёна Владимировна, Махалова Александра Сергеевна**, ординаторы

2-го года кафедры госпитальной педиатрии

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России,

Нижний Новгород, Российская Федерация

Научный руководитель: Туш Елена Валерьевна, к.м.н., доцент

**Актуальность.** Симптом гематурии выявляется у 0,5–4% детей, зачастую являясь случайной находкой при плановом обследовании. Наследственные нефропатии нередко дебютируют с симптома гематурии, поэтому необходим комплексный подход к обследованию.

**Цель исследования.** Продемонстрировать клинический случай пациента с редкой наследственной нефропатией.

**Пациенты и методы.** Пациент — мальчик 6 лет, проходивший обследование и лечение в педиатрическом отделении ГБУЗ НО ДГБ № 1 г. Нижнего Новгорода. Проведен анализ амбулаторной карты пациента, а также клинико-анамнестических данных и результатов лабораторно-инструментальных исследований, полученных в стационаре и амбулаторно.

**Результат исследования.** Мальчик А., 6 лет. Из наследственного анамнеза: мать и бабушка по линии матери наблюдаются у нефролога с диагнозом «наследственный нефрит». Анализы крови и мочи до 9 мес ребенок не сдавал. Впервые поступил в педиатриче-

ское отделение в 2016 г. в возрасте 9 мес, переведен из инфекционной больницы в связи с появлением гематурии на фоне ОРВИ. В ходе обследования измененные эритроциты в моче до 200 в поле зрения, в общем анализе крови — ускорение СОЭ, СКФ (по Pottel) — 64 мл/мин. На фоне лечения показатели нормализовались, выписан с улучшением. Повторно госпитализирован в 1 год 6 мес: на фоне ОРВИ изменения в анализах мочи (протеинурия, гематурия) и крови (анемия средней степени тяжести, ускорение СОЭ). По результатам УЗИ — признаки гломерулонефрита, уплотнения коркового слоя почек. СКФ (по Pottel) — 60 мл/мин. Исходя из проведенного обследования, заподозрен наследственный генез нефропатии. Проведено генетическое обследование, выявлена гомозиготная мутация гена COL4A5, типичная для синдрома Альпорта. Обследованы мать и младший ребенок, выявлена идентичная мутация.

**Заключение.** На примере клинического случая можно проследить путь от первых симптомов заболевания до окончательной постановки диагноза. Учитывая

высокую распространенность, разнообразие клинических проявлений синдрома Альпорта, а также неблагоприятный прогноз при прогрессирующем течении, необходимо уделять достаточное внимание ранней диа-

гностике данного синдрома, так как своевременно начатая нефропротективная терапия позволит замедлить темпы прогрессирования почечной недостаточности у пациентов.

## ПРИМЕНЕНИЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ (МКФ) В ГБУЗ «ДГП № 133 ДЗМ». СЛОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

**Язев Вячеслав Викторович**, заведующий отделением медицинской реабилитации, врач-физиотерапевт

ГБУЗ «ДГП № 133 ДЗМ», Москва, Российская Федерация

Научный руководитель: Русинова Дина Сергеевна, к.м.н., доцент

**Актуальность.** Изменения здоровья классифицированы в МКБ, определяющей их этиологию. Функционирование и ограничения жизнедеятельности, связанные с изменениями здоровья — в МКФ. МКБ и МКФ дополняют друг друга, и рекомендуется применять обе классификации совместно.

**Цель исследования.** Обосновать целесообразность и необходимость использования МКФ в амбулаторных условиях и донести важность ее применения.

**Пациенты и методы.** Пациентка С., 09.11.2013 г.р., обслуживаемая в филиале № 1 ГБУЗ «ДГП № 133 ДЗМ», с жалобами на деформацию осанки была на приеме у врача ЛФК 06.06.2022 и у врача по медицинской реабилитации ГБУЗ «ДГП № 133 ДЗМ» 25.07.2022.

**Результат исследования.** Пациентка С., 09.11.2013 г.р. с диагнозом по МКБ «M43.8 Другие уточненные деформирующие дорсопатии с жалобами на деформацию осанки» 06.06.2022 была на приеме у врача ЛФК. Назначены занятия групповой ЛФК в зале ортопедическим больным без эффекта. 25.07.2022 на приеме у врача по медицинской реабилитации этой же пациентке был выставлен диагноз по МКБ «G25.6 Другие тики органического генеза», так как отмечались глазные тики и гиперкинезы плечами, а при сборе анамнеза выяснилось,

что нарушение осанки и неврологическая симптоматика появились после удара головой в мае 2022 г. Врачом по медицинской реабилитации был выставлен реабилитационный диагноз по МКФ: «b7658 Непроизвольные двигательные функции 2; b7652 Тик и манерность 2; b7350 Тонус изолированных мышц и мышечных групп 2; b7355 Тонус мышц туловища 2», даны рекомендации по двигательному режиму, выполнена процедура рефлексотерапии и назначены занятия групповой ЛФК неврологическим больным с положительной динамикой. После 10 занятий ЛФК и 3 сеансов рефлексотерапии глазные тики, гиперкинезы плечами и нарушение осанки удалось купировать.

**Заключение.** МКФ помогает найти проблемы в организме, связанные с патопсихологическими нарушениями, с проблемами в поведении и с окружающей средой. Информацию, содержащую в МКФ, можно использовать в клинических, административных, контролируемых областях или научных исследованиях. ГБУЗ «ДГП № 133 ДЗМ» готова стать пилотной поликлиникой для проведения лонгитюдного интервенционного исследования в течение 2023 г. с экспертным опросом для оценки качества лечения пациентов с помощью использования МКФ.

## II Всероссийская вакцинальная Ассамблея «Защищая поколения»

*В период с 3 по 5 марта 2023 г. в Москве проводилась II Всероссийская вакцинальная Ассамблея «Защищая поколения», в рамках которой состоялось 14 научных симпозиумов, пленарных заседаний, круглых столов и экспертных советов, посвященных наиболее актуальным вопросам отечественной и глобальной иммунопрофилактики инфекционных болезней.*

Большинство участников вакцинальной Ассамблеи в своих выступлениях с тревогой отмечали растущую угрозу многих инфекционных заболеваний, управляемых с использованием рутинных программ иммунопрофилактики. Проблема недоверия профилактическим прививкам, сохраняющая актуальность в последние годы, приостановка и многочисленные нарушения плановой иммунизации в период пандемии COVID-19 привели к увеличению числа восприимчивых к инфекции лиц, что демонстрирует неуклонный рост заболеваемости менингококковой, ротавирусной инфекциями, корью, коклюшем, ветряной оспой и другими вакциноконтролируемыми инфекциями.

На проходившем в рамках **вакцинальной Ассамблеи** очередном заседании **Национального союза экспертов в сфере иммунопрофилактики (NITAG) «Вакцинопрофилактика: общемировые проблемы и достижения требуют общих усилий»** присутствовали ведущие эксперты в области иммунопрофилактики из государств ближнего и дальнего зарубежья.

Профессор О.Н. Романова из Беларуси и профессор Л.Т. Ералиева из Казахстана обозначили основные характеристики эпидемиологической ситуации по управляемым инфекциям в республиках, представили национальные календари профилактических прививок, а также продемонстрировали успехи, достигнутые благодаря рутинной иммунизации. Среди общих проблем в области вакцинопрофилактики докладчики выделили недостаточную приверженность профилактическим прививкам среди населения, были обозначены мероприятия по их преодолению.

Президент Международной педиатрической ассоциации, эксперт иммунопрофилактики из Индии доктор Навин Такер обозначил важную роль Национальной технической консультативной группы экспертов по иммунизации (NITAG) в процессе модернизации рутинной программы вакцинации и ряда других вопросов по иммунизации в качестве независимого консультативного органа. Докладчик подчеркнул значение вклада педиатров в ходе принятия решений в области вакцинопрофилактики в рамках работы данной экспертной группы.

Генеральный секретарь Европейской педиатрической ассоциации доктор Мехмет Вурал из Турции поделился опытом Турецкой Республики в совершенствовании национальной программы иммунизации за последнее десятилетие, позволившей достичь значительных успехов в реализации глобальных целей Европейского плана действий в отношении вакцин.

Доклад о работе основных совещательных органов по вопросам иммунопрофилактики в России представила председатель Национального союза экспертов в сфере иммунопрофилактики академик РАН Л.С. Намазова-

Баранова. В нем были обозначены ведущие проблемы, обсуждаемые на регулярно проходящих заседаниях экспертов, в том числе касающиеся совершенствования национального календаря профилактических прививок и календаря прививок по эпидемическим показаниям, продемонстрированы успехи, достигнутые в ходе проводимой деятельности, а также перспективы дальнейшего развития медицинской отрасли.

С приветственным словом выступил исполнительный директор платформы «Эффективное здравоохранение», член Рабочей группы по вопросам иммунопрофилактики инфекционных болезней Минздрава России А.В. Плакида, который высказал целый ряд предложений, отмеченных в рекомендациях Ассамблеи, требующих рассмотрения Министерством здравоохранения Российской Федерации. В вопросе насущной потребности скорейшего внесения изменений в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям были солидарны все присутствовавшие на заседании эксперты. Эта необходимость обусловлена текущей эпидемической ситуацией и социальной значимостью ряда инфекций, а также особенностями миграции в последние годы, что способствует распространению инфекционных заболеваний на территории страны. Было также отмечено, что включение в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям дополнительных когорт населения и расширение перечня вакциноконтролируемых инфекций не предполагает увеличения объемов расходов федерального бюджета, но при этом даст возможность быстрого и гибкого управления эпидемиологической ситуацией в каждом из регионов страны.

Сопредседатель Всероссийского союза общественных объединений пациентов, руководитель Совета общественных организаций по защите прав пациентов в Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения Я.В. Власов добавил аргументы, свидетельствующие о значимости создания условий со стороны государства для экономически целесообразного производства вакцин, учитывая курс приоритетности отечественного производства иммунобиологических препаратов. С целью эффективного планирования производства важна разработка единой методики для оценки экономического ущерба от конкретных инфекционных заболеваний.

Член-корреспондент РАН С.В. Сидоренко подчеркнул незаменимость проведения постоянного мониторинга циркуляции возбудителей контролируемых инфекций с детализацией штаммового состава, что особенно актуально для менингококковой и пневмококковой инфекций, от результатов которого зависит эффективность проводимой иммунопрофилактики.

Заслушав и обсудив выступления докладчиков, члены Независимого экспертного совета Союза экспертов в области иммунопрофилактики, имеющие право голоса, выразили свое единогласное мнение о необходимости незамедлительного процесса совершенствования национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям, что неоднократно обсуждалось на заседаниях Национального союза экспертов в сфере иммунопрофилактики, совещаниях Рабочей группы экспертов по вопросам иммунопрофилактики Минздрава России. Кроме того, собравшиеся эксперты среди ключевых аспектов отметили ряд проблем в области организации иммунопрофилактики, которые должны быть вынесены в рекомендации, адресованные органам законодательной и исполнительной власти. В частности, профессор С.М. Харит и заместитель начальника Управления эпидемиологического надзора Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека А.А. Мельникова обратили внимание на перечень несоответствий целого ряда нормативных и рекомендательных документов, определяющих организацию и порядок проведения вакцинопрофилактики, что требует пересмотра и актуализации с целью гармонизации нормативной базы в области иммунопрофилактики. А.А. Мельникова, в свою очередь, рассказала о подготовленных и направленных в Минздрав России предложениях гармонизации текста документов СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», утвержденных Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28 января 2021 г. № 4, и Приказа Минздрава России от 06 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок».

Одним из организационных вопросов повестки заседания было единогласно принято решение о включении в состав Национального Союза экспертов в сфере иммунопрофилактики главного внештатного специалиста по инфекционным болезням Комитета по здравоохранению г. Санкт-Петербурга, начальника кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, главного инфекциониста Министерства обороны Российской Федерации, д.м.н., член-корреспондента К.В. Жданова.

Участники симпозиума «**Путь к идеальной практике вакцинации**» подчеркнули, что последствиями пандемии COVID-19 стали нарушения в процессе организации рутинной иммунизации, в результате чего с начала периода выхода из пандемии большинство управляемых с помощью вакцин инфекций проявляют нетипичное распространение и активность. В частности, в 2022 г. зарегистрирован быстрый рост заболеваемости корью (+10 000% прирост в сравнении с 2021 г.), гриппом (+309%), коклюшем (+186%), менингококковой инфекцией (+105%) и др.

Среди инфекций, демонстрирующих в настоящее время растущую заболеваемость, целый ряд не могут быть контролируемыми ни действующим национальным календарем профилактических прививок, ни возможностями календаря прививок по эпидемическим показаниям. В первую очередь требующими актуализации програм-

мы вакцинопрофилактики отмечены менингококковая инфекция, ротавирусная инфекция, ревакцинация против коклюша младших школьников и подростков, ветряная оспа. В помощь врачам и родителям, желающим защитить детей от максимально возможного количества инфекций, к.м.н. М.В. Федосеев представила обновленный проект Союза педиатров России «Идеальный календарь вакцинации — 2023», который включает сводный график рекомендуемых Союзом педиатров России прививок от 19 актуальных инфекций для детей на протяжении всего периода детства, дополненный наглядными материалами, демонстрирующими возможность и алгоритм проведения комплексной защиты ребенка от инфекционных поражений нервной системы, тяжелых респираторных инфекций/пневмоний, инфекций желудочно-кишечного тракта и других органов и систем. Национальные эксперты в области вакцинопрофилактики профессор С.М. Харит и к.м.н. А.Ю. Ртищев обсудили самые сложные и наиболее часто возникающие вопросы практической вакцинации, а также представили материалы, предусмотренные для работы врача с сомневающимися родителями по вопросам профилактических прививок.

Открывая симпозиум «**Уроки инфекций в пост-пандемический период**», профессор Л.Н. Мазанкова в своем докладе обозначила ведущие направления эпидемиологического неблагополучия после выхода из пандемии COVID-19 в стране, которые заставляют совершенствовать традиционную систему иммунопрофилактики. В ходе проведенного симпозиума докладчики обратили внимание медицинских работников на коклюш и менингококковую инфекцию, возобновившие рост заболеваемости в самые ранние сроки выхода из пандемии COVID-19. Наряду с этим регистрируемые в последние годы признаки осложнения эпидемиологической ситуации по менингококковой инфекции в России требуют пересмотра действующего графика рутинной иммунизации и организации вакцинопрофилактики в рамках календаря профилактических прививок. Включение вакцинации детей первого года жизни против менингококковой инфекции в национальный календарь профилактических прививок обеспечит формирование коллективного иммунитета к инфекции, снижение заболеваемости и, как следствие, предотвращение смертности и инвалидизации от менингококковой инфекции, сокращение экономического ущерба от инфекционного заболевания.

Профессор Е.Р. Мескина доложила о готовящихся изменениях перечня предотвратимых инфекций в рамках национального календаря профилактических прививок за счет вакцинации младенцев против менингококковой инфекции. На основании эпидемиологического неблагополучия по менингококковой инфекции в стране, с учетом появления возможностей отечественного производственного обеспечения менингококковой конъюгированной 4-валентной вакциной и согласно изменениям сроков Плана мероприятий по реализации Стратегии развития отечественной иммунопрофилактики включение прививки против менингококковой инфекции должно произойти не позже 2025 г.

О коклюше как недооцениваемой угрозе детскому здоровью рассказал врач-инфекционист к.м.н. И.В. Коновалов. Коклюш не только таит опасность осложнений влиянием инфекционного процесса на соматическое здоровье для детей первого года жизни, но и угрожает ухудшением течения фоновой патологии, психологическими и социальными последствиями

детям старшего возраста. Докладчик представил алгоритм своевременной диагностики коклюша с использованием лабораторных методов, а также с помощью доступной и понятной анкеты кашляющего пациента. Оптимальной стратегией по снижению заболеваемости и смертности от коклюша были обозначены своевременный широкий охват прививками детей первых двух лет жизни, догоняющая иммунизация не привитых в срок, поэтапное внедрение возрастных ревакцинаций против коклюша детей в 6–7 лет, подростков и взрослых каждые 10 лет с момента последней ревакцинации. В качестве одной из возможных мер по борьбе с распространением коклюшной инфекции следует использовать внедрение возрастных ревакцинаций в региональные программы вакцинопрофилактики, начиная со следующих категорий населения:

- пациенты из групп риска тяжелого течения коклюша, среди которых дети из многодетных семей;
- дети, проживающие в закрытых учреждениях;
- пациенты с хронической бронхолегочной патологией, бронхиальной астмой, с иммунодефицитными состояниями (ВИЧ-инфицированные, с онкологическими заболеваниями);
- беременные женщины;
- взрослые в семьях, где есть новорожденные и непривитые дети до 1 года;
- люди старше 60 лет и работники, имеющие профессиональные риски (сотрудники медицинских, образовательных, интернатных учреждений, учреждений социального обеспечения).

Участники симпозиума, посвященного важным вопросам профилактики пневмококковой инфекции в педиатрической практике, представили новую конъюгированную 13-валентную пневмококковую вакцину **Пнемотекс в качестве инновационного профилактического инструмента, предусмотренного для здоровья ребенка, который должен находиться под защитой от пневмококковой инфекции.**

Академик РАН Н.И. Брико обозначил актуальность проблемы пневмококковой инфекции с эпидемиологической точки зрения, охарактеризовал распространенность пневмококковых заболеваний и экономические потери. Были представлены результаты эпидемиологических отчетов, в которых отмечена тенденция к снижению заболеваемости внебольничными пневмониями среди детей в период пандемии. Были подчеркнуты очевидные успехи вакцинации против пневмококковой инфекции у детей в Российской Федерации, однако показатели охвата иммунизацией детей и доли детей в возрасте 1–2 лет, получивших полный курс вакцинации против пневмококковой инфекции, остаются недостаточными (62,9 и 65,2% соответственно, 2021 г.), а охват детей в возрасте до 6 мес составляет лишь 36,5% (по данным 2021 г.).

В рамках симпозиума профессором О.А. Рычковой были представлены результаты клинических исследований фазы III у детей пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной вакцины, зарегистрированной на территории России под торговым наименованием «Пнемотекс».

Практические аспекты применения вакцины представил в своем докладе к.м.н. А.Ю. Ртищев. В настоящее время в нашей стране вакцинация уже проводится в рамках национального календаря и календаря прививок по эпидемическим показаниям в общепринятые возрастные сроки и по стандартным схемам, в том числе лицам из групп риска. В отношении противопоказаний

было подчеркнуто, что они являются общепринятыми, как и для других вакцин. Были показаны результаты совместного применения вакцины Пнемотекс с другими вакцинами, входящими в рутинную программу иммунизации.

По итогам симпозиума ведущими специалистами в области вакцинопрофилактики был сформулирован перечень рекомендаций, который включает необходимость соблюдения схемы вакцинации детей в декретированные сроки, предусмотренные национальным календарем профилактических прививок. Рекомендованный охват вакцинацией детей до 6 мес жизни для эффективной профилактики пневмококковой инфекции должен быть не менее 95%, также следует повысить уровень привитости детей к 15 мес жизни. Допустимо сочетанное применение зарегистрированных в Российской Федерации 13-валентных конъюгированных пневмококковых вакцин в любой последовательности на любом этапе иммунизации на основании решения Минздрава России о взаимозаменяемости лекарственных препаратов.

В завершение симпозиума академик РАН Н.И. Брико представил проект методических рекомендаций по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у детей и взрослых, который был подготовлен авторским коллективом нескольких профессиональных ассоциаций и готовится к печати в 2023 г.

Отдельной темой для обсуждения на Ассамблее стала респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (РСВ-инфекция), представляющая собой значимую угрозу для младенческого здоровья.

Профессором Т.А. Чеботаревой представлены вопросы патогенеза и клинической картины РСВ-инфекции в зависимости от возраста и исходных особенностей состояния здоровья, тяжелые последствия перенесенной инфекции для недоношенных и младенцев из групп риска.

В докладе А.И. Рыкуновой продемонстрировано необычное явление изменившегося эпидемиологического процесса РСВ-инфекции в период пандемии COVID-19, получившее название тридемии. Особенности взаимодействия респираторно-синцитиального вируса с другими респираторными вирусами в период пандемии COVID-19 объясняется подъемом заболеваемости РСВ-инфекцией среди населения разного возраста, что способствовало одновременной циркуляции различных штаммов вируса гриппа, респираторно-синцитиального вируса и коронавируса SARS-CoV-2.

В докладе профессора И.А. Беляевой были подробно освещены аспекты иммунопрофилактики РСВ-инфекции среди детей из групп высокого риска, основанные на данных масштабных клинических исследований и метаанализов. Обширный практический опыт докладчика позволил представить рекомендации по организации проведения пассивной иммунизации против РСВ-инфекции.

Несколько симпозиумов на Ассамблее было посвящено проблеме туберкулезной инфекции, сохраняющей свою актуальность и в настоящее время. В рамках симпозиума **«Туберкулез как социально значимое заболевание: вопросы раннего выявления и профилактики»** под председательством главного внештатного детского специалиста фтизиатра Минздрава России д.м.н., профессора В.А. Аксеновой были представлены актуальные данные по организации противотуберкулезной помощи детям и подросткам в России. Несмотря на отказ от массовой вакцинации в странах

Европейского региона, по мнению отечественных экспертов, в России делать такой шаг еще рано. Внимание присутствующих было приковано к мероприятиям по скринингу на туберкулез как одному из важнейших вмешательств, направленных на борьбу с туберкулезом, особенно в детской популяции. Как отметила профессор В.А. Аксенова, основным методом выявления туберкулезной инфекции у детей является иммунодиагностика, основанная на определении гиперчувствительности замедленного типа в ответ на присутствие микобактерий в организме. В 2022 г. ВОЗ выделила принципиально новый класс кожных проб для раннего выявления туберкулезной инфекции на основе антигенов *Mycobacterium tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10) — TBST (*Mycobacterium tuberculosis* antigen-based skin tests), и Диаскинтест, включенный в эту группу кожных тестов, как отмечают международные эксперты, имеет длительную историю применения и обладает доказанной высокой эффективностью. Специалисты-фтизиатры напомнили, что в группах риска по заболеванию туберкулезом скрининговые мероприятия с применением кожных проб проводятся 2 раза в год. В рамках симпозиума было отмечено, что с 1 января 2023 г. в Российской Федерации проводится расширенный неонатальный скрининг — обследование на 36 наследственных заболеваний, в том числе на наличие первичных иммунодефицитных состояний, выявление которых позволит практически исключить риск развития осложнений от введения живых вакцин в рамках иммунопрофилактики, в том числе вакцины BCG. Кроме того, перспективным представляется использование данного скрининга для исключения осложнений при применении живых вакцин в любом периоде детства при проведении вакцинации аттенуированными вакцинами. В процессе дискуссии обсуждался вопрос возможности исключения из рутинной практики ревакцинации против туберкулеза в возрасте 7 лет. Специалистами была озвучена необходимость актуализации межведомственных взаимодействий между образовательными и медицинскими учреждениями в случае недопущения к посещению образовательных организаций детей при наличии отказов от диагностики туберкулезной инфекции, а также детей, прибывших из других территорий без обследования на туберкулез. Было обращено внимание на обоснованность использования пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест) с целью скрининга туберкулезной инфекции у подростков наравне с флюорографическим обследованием.

Докладчики представили основные принципы и алгоритмы современной иммунодиагностики туберкулеза, в том числе у пациентов с хроническими заболеваниями. Один из докладов к.м.н. М.М. Платоновой позволил слушателям ознакомиться с методическими рекомендациями по иммунопрофилактике туберкулеза, в которых обозначены принципы иммунодиагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков, рассмотрены патогенетические основы тестов для массовой и индивидуальной иммунодиагностики туберкулезной инфекции, а также показания и противопоказания у пациентов различных групп для проведения тестов, зарегистрированных в Российской Федерации.

В ряде докладов, прошедших в рамках вакцинальной Ассамблеи «Защищая поколения», было уделено внимание важной роли вакцинопрофилактики в разных группах уязвимых контингентов, среди которых беременные женщины, недоношенные младенцы, пациенты с хроническими заболеваниями. Один из ответственных пери-

одов жизни ребенка, который требует проведения своевременной иммунизации, — подростковый возраст. Наряду с угасающей поствакцинальной защитой против коклюша, дифтерии, столбняка актуальными становятся профилактические прививки против менингококковой инфекции и вируса папилломы человека (ВПЧ). Учитывая отсутствие возможности проведения вакцинации против папилломавирусной инфекции в рамках действия Приказа Минздрава России от 06 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показателям и порядка проведения профилактических прививок», участниками заседаний было предложено внедрить и реализовать программы по иммунизации против ВПЧ во всех регионах страны путем совершенствования региональных календарей профилактических прививок или формирования программ с внесением вакцинации против ВПЧ для когорты детей обоего пола в возрасте 11–13 лет двукратно по схеме 0–6 мес с использованием вакцин с максимальным покрытием штаммов возбудителя. Одновременно с этим важно обеспечить информационное сопровождение вакцинации против ВПЧ в регионах с организацией образовательных мероприятий для специалистов здравоохранения, сотрудников сферы образования, а также для подростков и их родителей. Необходимо информировать медицинских работников о проблеме папилломавирусной инфекции, ее последствиях и вакцинопрофилактике, в том числе в рамках программ непрерывного медицинского образования. Внедрение ВПЧ-вакцинации на уровне регионов позволит подготовить специалистов здравоохранения и население к массовой иммунизации подростков против ВПЧ. В соответствии с Планом мероприятий по реализации Стратегии развития отечественной иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года внесение изменений в национальный календарь прививок в части вакцинации против ВПЧ запланировано к реализации в 2026 г. (Распоряжение Правительства об изменении сроков реализации от 15 февраля 2023 г. № 343-р).

В рамках одного из круглых столов Ассамблеи «Перспективы вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции в рамках национального календаря прививок» собравшимися экспертами обсуждалась проблема растущей заболеваемости ротавирусной инфекцией после выхода из пандемии COVID-19, ее клиническая и социальная значимость, а также современные подходы к иммунизации и накопленный международный и российский опыт применения ротавирусных вакцин. Участники круглого стола единодушно подчеркнули необходимость скорейшего включения прививки против ротавирусной инфекции в национальный календарь профилактических прививок в приоритетном порядке. Наряду с этим эксперты пришли к выводу, что при отсутствии национальной программы иммунизации против ротавирусной инфекции необходимо развивать региональные программы иммунизации и стремиться к охвату профилактическими прививками против ротавирусной инфекции не менее 80% детей раннего возраста. Зарегистрированные в Российской Федерации ротавирусные вакцины могут применяться совместно с другими вакцинами национального календаря профилактических прививок и календаря прививок по эпидемическим показателям, а пероральный способ введения не приводит к повышению инъекционной нагрузки на ребенка. Обеспечение бесперебойных поставок ротавирусной

вакцины в Российскую Федерацию является основополагающим фактором расширения национального календаря профилактических прививок. Перспективу развития локального производства ротавирусной вакцины на территории России следует рассматривать как важный, но не первостепенный фактор принятия соответствующего решения.

Ключевой темой в работе вакцинальной Ассамблеи стало обсуждение регионального опыта вакцинопрофилактики в условиях современных проблем и вызовов здоровью и безопасности населения страны, в котором активное участие приняли представители различных субъектов Российской Федерации (Архангельск, Волгоград, Екатеринбург, Иркутск, Краснодар, Москва, Нижний Новгород, Республика Татарстан, Пермь, Самара, Санкт-Петербург, Ставрополь, Тюмень, Ульяновск, Чебоксары, Челябинск, Ханты-Мансийск и др.). Организаторы здравоохранения и практические врачи представили собственный опыт и успехи в реализации региональных программ вакцинопрофилактики с применением инновационных методов регистрации привитости, в ходе вакцинации особых групп риска, с использованием образовательных программ по вопросам вакцинопрофилактики среди медицинских работников.

Пристальное внимание в программе Ассамблеи было уделено проблеме недостаточной приверженности вакцинации среди населения, а также среди медицинских работников различных специальностей, что способствует значительному снижению охвата прививками и поддерживает распространенность и угрозу управляемых инфекций. Отдельный симпозиум был посвящен вопросу необоснованных медицинских отводов, на котором детские специалисты от невролога до ЛОР-врача в рамках круглого стола обсудили причины ложных противопоказаний к вакцинации и возможные меры по борьбе с бытующими среди коллег заблуждениями в отношении безопасности современных вакцин.

Важному вопросу успешной коммуникации врача и пациента был посвящен завершающий симпозиум вакцинальной Ассамблеи, который собрал большое число участников. Профессиональным психологом были представлены обучающие правила построения доверительного диалога, основанные на уверенности и доброжелательности всех его сторон. Принимавший участие в мероприятии представитель Всероссийского союза пациентов О.М. Альтмендеев продемонстрировал результаты опроса россиян, подтверждающие крайне низкий уровень информированности о менингококковой инфекции, а также результаты, свидетельствующие о готовности родителей вакцинировать детей от менингококка при наличии у них достоверной информации. В ходе симпозиума были приведены часто встречающиеся среди пациентов заблуждения о вакцинации, озвучены основные группы возражений, необходимые врачу для выстраивания эффективного взаимодействия с родителями.

*Итогом проведенной работы II Всероссийской вакцинальной Ассамблеи стало принятие Резолюции с выработкой следующих рекомендаций.*

## **1. Просить Государственную Думу Российской Федерации и Министерство здравоохранения Российской Федерации:**

1.1. Внести изменения в Федеральный закон от 17 сентября 1998 г. № 157-ФЗ (ред. от 02 июля 2021 г.) «Об иммунопрофилактике инфекционных болез-

ней», предусмотрев в нем меры по усилению ответственности родителей (за отказ от прививок) и недобросовестных медицинских работников (выступающих против вакцинации или рекомендующих необоснованный отвод от прививок).

1.2. Контролировать выполнение Плана мероприятий по реализации Стратегии развития отечественной иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года.

1.3. Предусмотреть внесение изменений в процедуру формирования бюджета с тем, чтобы потребности бюджета на закупку вакцин были заблаговременно фиксированы под соответствующие расходные обязательства.

## **2. Просить Правительство Российской Федерации, Министерство финансов:**

2.1. При формировании бюджетов здравоохранения всех уровней предусмотреть увеличение финансирования текущего национального календаря профилактических прививок.

2.2. Принять меры к организации отечественного производства современных иммунобиологических (в том числе комбинированных) препаратов, к содействию разработке новых иммунобиологических препаратов, отсутствующих на отечественном рынке.

2.3. Предусмотреть регулирование вопроса о степени локализации иммунобиологических препаратов для профилактики инфекций, возможной и достаточной для их использования в рамках национального календаря профилактических прививок.

2.4. Предусмотреть в нормативных правовых актах особенности ценообразования на иммунобиологические препараты, применяемые в рамках национального календаря прививок и производимые в Российской Федерации по полному циклу, с возможностью перерегистрации, исходя из необходимости поддержания цен на уровне цен на аналогичные иммунобиологические препараты, производимые в референтных странах, с целью поддержания развития отечественного производства.

2.5. Включить в перечень индикаторов эффективности деятельности руководителей и представителей исполнительной власти субъектов Российской Федерации уровень фактической привитости детского населения от вакцинопредотвратимых болезней, а также уровень заболеваемости и смертности от вакцинопредотвратимых инфекционных болезней среди детей.

2.6. Внести изменения в Федеральный закон от 17 сентября 1998 г. № 157-ФЗ (ред. от 02 июля 2021 г.) «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» в части вакцинации против менингококковой инфекции, ротавирусной инфекции, вируса папилломы человека и ветряной оспы четко в соответствии с предусмотренными Распоряжением Правительства Российской Федерации от 15 февраля 2023 г. № 343-р сроками изменений Плана мероприятий по реализации Стратегии развития отечественной иммунопрофилактики на период до 2035 года.

2.7. Контролировать своевременность и равномерность поставок иммунобиологических препаратов, обеспечивающих граждан Российской Федерации в рамках федерального бюджета в соответствии с Приказом Минздрава России от 06 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок».

### **3. Просить Министерство здравоохранения Российской Федерации и Федеральную службу по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор):**

3.1. Внести изменения в Приложение № 1 Приказа Минздрава России от 06 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок» в части вакцинации против менингококковой, ротавирусной инфекций, вируса папилломы человека и ветряной оспы четко в соответствии с предусмотренными Распоряжением Правительства Российской Федерации от 15 февраля 2023 г. № 343-р сроками изменений.

3.2. Внести изменения в Приложение № 2 Приказа Минздрава России от 06 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок» в части развития календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям согласно разработанному экспертным сообществом комплексному подходу в целях повышения качества и продолжительности жизни населения с учетом приведения в соответствие с требованиями Санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» показаний к иммунизации против ветряной оспы и менингококковой инфекции, в том числе расширения контингентов, подлежащих вакцинации против менингококковой инфекции и в первую очередь с охватом детей до 5 лет в регионах высокого риска с применением вакцины, содержащей максимальное количество серогрупп (ACWY).

3.3. Разработать и актуализировать клинические рекомендации по нозологическим формам, обусловленным течением контролируемых инфекций, в разделе «Специфическая профилактика», а также методические рекомендации по вакцинопрофилактике управляемых инфекций, в том числе против пневмококковой инфекции для детей и взрослых, респираторно-синцитиальной вирусной инфекции.

3.4. Привести в общее соответствие все нормативные документы, касающиеся вопросов организации вакцинопрофилактики населения, в частности СанПиН и Приказа Минздрава России от 06 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок». Инициировать пересмотр документов, утвержденных Минздравом России и Роспотребнадзором, для их гармонизации с участием группы экспертов.

3.5. Обеспечить проведение сбора заявок для определения потребности регионов в вакцине в срок до 1 сентября каждого текущего года с последующей реализацией закупок вакцин не позже 1-го квартала последующего года.

3.6. Разработать единую методику для оценки экономического ущерба от конкретных инфекционных заболеваний и экономического эффекта от внедрения мероприятий иммунопрофилактики.

### **4. Просить Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор):**

4.1. Пересмотреть и актуализировать содержание инструкций по применению иммунобиологических препаратов отечественного производства, особенно в разделах «Способ применения» и «Противопоказания». В частности, внести изменения в инструкции по применению ряда иммунобиологических препаратов против кори, краснухи и эпидемического паротита, расширив в разделе противопоказаний возможности иммунизации пациентов с аутоиммунными заболеваниями и кормящих женщин.

### **5. Просить Министерство здравоохранения Российской Федерации, Министерство науки и высшего образования, Министерство просвещения, Академию наук Российской Федерации:**

5.1. Увеличить финансирование научных исследований в области создания иммунобиологических лекарственных препаратов, направленных на повышение эффективности и безопасности иммунопрофилактики инфекционных болезней, а также фундаментальных и поисковых научных работ по иммунопрофилактике инфекционных заболеваний.

5.2. Актуализировать ФОС и профессиональные стандарты педиатров и детских специалистов с включением в обязательный перечень для изучения и контроля знаний вопросы по иммунопрофилактике инфекционных заболеваний, включая практические инструменты коммуникации и убеждения.

5.3. Разработать и внедрить в практику обучения интерактивные образовательные модули по вопросам иммунопрофилактики инфекционных болезней для разных категорий медицинских работников.

5.4. Предусмотреть механизм выделения дополнительных финансовых средств для организации научных исследований по темам, имеющим urgentную актуальность (в случае возникновения пандемий, техногенных катастроф и т.д.), не входящих в государственное задание по науке текущего года.

5.5. Шире привлекать профессиональное медицинское сообщество к подготовке учебных программ по формированию здорового и безопасного образа жизни учащихся образовательных учреждений среднего и среднего специального образования с обязательным включением вопросов иммунопрофилактики инфекционных заболеваний.

# РЕЗОЛЮЦИЯ НЕЗАВИСИМОГО ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА СОЮЗА ЭКСПЕРТОВ В СФЕРЕ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ

Профилактика инфекционных заболеваний является одним из приоритетов в сфере охраны здоровья (Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (действующая редакция, 2016 г.). В условиях глобальных проблем инфекционной безопасности и расширения возможностей современной иммунопрофилактики наиболее актуальное значение своевременная и эффективная иммунопрофилактика приобретает у пациентов с хроническими болезнями, для которых инфекция может стать причинойотягощенного течения основного заболевания и привести к неблагоприятным исходам. К сожалению, в настоящее время в России охват населения прививками и доступность отдельных иммунобиологических препаратов для пациентов групп риска тяжелого течения предотвратимых инфекций остаются крайне недостаточными. В частности, одним из таких редких заболеваний, для которого особенно насущной остается проблема значительного риска тяжелого течения отдельных бактериальных инфекций, следует признать пароксизмальную ночную гемоглобинурию (ПНГ). В большинстве стран мира вопрос иммунологической защиты таких больных успешно решается с использованием препаратов специфической иммунопрофилактики.

Для пациентов с редкими заболеваниями, такими как ПНГ, инфекции могут стать триггером для манифестации заболевания, послужить фактором, существенно утяжеляющим течение заболевания и запускающим каскад тяжелых клинических проявлений, вплоть до летального исхода. Следует также отметить, что у пациентов с ПНГ антикомплементарная терапия, учитывая механизм ее действия, может потенциально увеличить риск инфекций, особенно вызванных инкапсулированными бактериями, включая *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* серогрупп А, С, W, X, Y, В и *Haemophilus influenzae* типа b. В связи с этим для обеспечения лучшей защиты от инфекций данная категория пациентов должна быть вакцинирована в обязательном порядке до начала антикомплементарной терапии и проходить ревакцинацию на фоне лечения.

ПНГ — это редкое приобретенное клональное заболевание системы крови, характеризующееся внутрисосудистым гемолизом, дисфункцией костного мозга и повышенным риском тромботических и органных осложнений [1].

По данным крупнейших эпидемиологических исследований, при естественном течении ПНГ до 35% пациентов погибают в течение первых 5 лет после установления диагноза, несмотря на все современные меры сопроводительной терапии, а через 10 лет летальность достигает 50% [2, 3], при этом доля летальных исходов, обусловленных тромботическими осложнениями, составляет от 40 до 67% [3–6]. Другими тяжелыми осложнениями ПНГ являются почечная недостаточность, легочная гипертен-

зия, боли в грудной клетке и животе, выраженная общая слабость, дисфагия, эректильная дисфункция [6, 7].

Прогноз ПНГ кардинально изменился на современном этапе в связи с внедрением терапии ингибиторами комплемента, позволяющей достигать долгосрочного контроля гемолиза и эффективно профилирующей его осложнения. На сегодняшний день в Российской Федерации зарегистрированы три препарата для патогенетической терапии ПНГ: экулизумаб, равулизумаб и пэгцетакоплан.

Экулизумаб и равулизумаб представляют собой гуманизированное моноклональное антитело против компонента комплемента C5. Лечение этими препаратами приводит к остановке внутрисосудистого гемолиза, исчезновению или уменьшению трансфузионной зависимости, снижению частоты тромботических осложнений, улучшению или стабилизации функции почек, снижению выраженности легочной гипертензии и в целом к достоверному увеличению продолжительности жизни пациентов с ПНГ.

Пэгцетакоплан представляет собой симметричную молекулу, состоящую из двух идентичных пентадекапептидов, ковалентно связанных с концами линейной молекулы пэгцетакоплана массой 40 кДа. Пептидные фрагменты связываются с компонентом C3 и оказывают широкое ингибирование каскада комплемента. Фрагмент пэгцетакоплана данной молекулярной массы обеспечивает улучшенную растворимость и более длительное время удержания в организме после введения лекарственного препарата.

Пэгцетакоплан с высоким сродством связывается с белком комплемента C3 и его активирующим фрагментом C3b, регулируя тем самым расщепление C3 и образование нижележащих эффекторов активации комплемента. При ПНГ опсонизация C3b способствует внесосудистому гемолизу, в то время как внутрисосудистый гемолиз опосредуется нижележащим мембраноатакующим комплексом (МАК). Пэгцетакоплан осуществляет обширную регуляцию каскада комплемента, действуя проксимально по отношению к образованию как C3b, так и МАК, тем самым контролируя механизмы внесосудистого и внутрисосудистого гемолиза.

В соответствии с инструкцией по применению лекарственных препаратов экулизумаб, равулизумаб и пэгцетакоплан за 2 нед до начала лечения всем больным в обязательном порядке должна быть проведена профилактика менингококковой инфекции (МИ). Согласно инструкции по медицинскому применению, для пациентов, получающих экулизумаб и равулизумаб, рекомендованы вакцины против серотипов А, С, Y, W, а также В (если доступна [8]). Для пациентов, планирующих получение пэгцетакоплана, обязательна вакцинация против всех серотипов МИ. Пациентам без иммунизации в анамнезе необходимые вакцины следует вводить не менее чем за 2 нед до получения первой дозы препарата пэгцета-

коплан. Если показана немедленная терапия, следует как можно скорее ввести необходимые вакцины и обеспечить лечение пациента соответствующими антибиотиками в течение 2 нед после вакцинации [9].

Согласно международным рекомендациям по иммунопрофилактике пациентов из групп риска (CDC, Green book), некоторые медицинские состояния повышают риск осложнений от инфекционных заболеваний, пациенты с такими заболеваниями должны быть иммунизированы в приоритетном порядке. Этим группам также может потребоваться дополнительная вакцинация для обеспечения достаточной защиты. Пациенты, получающие антикомплементарную терапию, выделены в отдельную группу риска развития МИ, однако подходы к вакцинации в разных странах несколько отличаются [10–12].

В Российской Федерации к настоящему моменту отсутствуют официальные рекомендации по вакцинации и ревакцинации пациентов с ПНГ, учитывающие возраст пациента, тяжесть основного заболевания и детали вакцинации и ревакцинации. Также отсутствуют рекомендации относительно ситуаций, когда вакцинация данной категории пациентов невозможна в полном объеме. В связи с высокой актуальностью вышеозначенных вопросов было принято решение о необходимости проведения Экспертного совета для их обсуждения и принятия консолидированного решения.

14 июня 2023 г. по инициативе Союза педиатров России и Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекционных и неинфекционных болезней (НАСКИ) состоялся Междисциплинарный совет экспертов по вопросам специфической профилактики тяжелых инфекций у пациентов с ПНГ, получающих антикомплементарную терапию.

В мероприятии приняли участие ведущие специалисты страны в области иммунопрофилактики, эпидемиологии, инфекционных болезней, гематологии и фармакоэкономики: главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России академик РАН Л.С. Намазова-Баранова, академик РАН Н.И. Брико, главный внештатный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности Минздрава России член-корреспондент РАН Р.С. Козлов, профессор А.Д. Кулагин, член-корреспондент РАН М.П. Костинов, главный внештатный эпидемиолог Минздрава России Р.В. Полибин, профессор С.М. Харит, академик РАН А.В. Горелов, академик РАН О.П. Ковтун, член-корреспондент РАН С.В. Сидоренко, профессор А.В. Рудакова, профессор В.П. Чуланов, кандидаты медицинских наук А.С. Дмитриев, М.В. Федосеенко, З.Т. Фидарова.

Перед экспертами стояла задача сформировать междисциплинарный экспертный консенсус по совершенствованию комплексного подхода ведения пациентов с ПНГ с одновременным выполнением патогенетической антикомплементарной терапии с первичной и вторичной профилактикой тяжелых управляемых инфекций. Требовалось также восполнить недостаток информации об особенностях иммунопрофилактики у данной категории пациентов, предусмотренной для специалистов-гематологов, нефрологов, реаниматологов, акушеров-гинекологов.

Открывая заседание, председатель Совета экспертов академик РАН Л.С. Намазова-Баранова обратила внимание аудитории на актуальность вопроса, стоящего на повестке дня.

В своем докладе профессор А.Д. Кулагин высказал мнение, что проблема специфической профилактики

тяжелых инфекций у пациентов с ПНГ по-настоящему важна, так как область применения ингибиции комплемента в настоящее время значительно расширилась. ПНГ — это прототипное состояние для хронической антикомплементарной терапии, но показаний становится все больше и больше. И совершенно очевидно, что количество таких пациентов будет неуклонно увеличиваться. Поэтому проведенная экспертным советом работа распространяется на очень широкий спектр показаний в нефрологии, неврологии, офтальмологии и других областях.

Расчетная популяция больных с ПНГ в России достигает 2–2,5 тыс. Интенсивный гемолиз имеют около 1,5 тыс. пациентов, которые требуют применения антикомплементарной терапии. Медиана возраста на момент дебюта составляет 28 лет, но болеют и дети. Заболевание дебютирует до 18-летнего возраста примерно у 14–16% пациентов. Женщины и мужчины болеют с одинаковой частотой.

На данный момент в России накоплен достаточный опыт лечения таких пациентов препаратом экулизумаб, в основе механизма действия которого лежит ингибирование фрагмента C5 каскада комплемента. За все время наблюдения за больными, получающими терапию экулизумабом, несколько пациентов столкнулись с МИ.

Однако в среднем до 30% пациентов, находящихся на терапии экулизумабом, имеют субоптимальный ответ на лечение, который выражается в виде сохраняющейся анемии, повышенного уровня непрямого билирубина, высокого уровня ретикулоцитов, а также в сохранении трансфузионной зависимости. На сегодняшний день появились новые подходы, такие как проксимальные ингибиторы системы комплемента. В частности, в июне 2023 г. в России был зарегистрирован препарат пэгцетакoplan, представляющий собой ингибитор фрагмента C3 каскада комплемента.

При применении препаратов антикомплементарного действия необходимо учитывать, что значительно повышен риск развития и тяжелого течения бактериальных инфекций, связанных с ингибцией дистальных и проксимальных фрагментов каскада комплемента, возбудители которых имеют полисахаридную капсулу, такие как пневмококк, менингококк и гемофильная палочка типа *b*. Кроме того, пациенты с ПНГ могут иметь дополнительные факторы риска развития инфекций, такие как нейтропения, спленэктомия в анамнезе, терапия кортикостероидными препаратами и хроническая болезнь почек. Такая категория больных нуждается в полном курсе вакцинации. В связи с тем что часть больных нуждаются в неотложной антикомплементарной терапии, рассматривается альтернативный вариант в виде профилактической антибактериальной терапии. К наиболее часто встречающимся серогруппам МИ, вызывающим инвазивные заболевания у человека, относят A, C, B, X, W и Y. Среди установленных возбудителей генерализованной формы МИ в Российской Федерации в 2021–2022 гг. чаще всего встречались серогруппы A, C, W, Y — от 60 до 80%, по разным данным [13].

В настоящее время на отечественном рынке доступны следующие менингококковые вакцины: полисахаридная против серогруппы A, полисахаридная менингококковая против серогрупп A и C, а также полисахаридная конъюгированная вакцина против МИ серогрупп A, C, W, Y. Однако на данный момент в России существует проблема ввоза вакцины для профилактики МИ серотипа B [14].

Член-корреспондент РАН Р.С. Козлов направил внимание экспертов на эпидемиологическую ситуацию

в отношении МИ, которая остается одной из ведущих причин бактериального менингита и летальность от которой на данный момент составляет 10–15%. Также профессор Р.С. Козлов осветил проблемы антибиотикорезистентности. Особое внимание было уделено вопросам профилактики инфекционных осложнений, ассоциированных с инкапсулированными микроорганизмами (менингококками, пневмококками, гемофильной палочкой), у пациентов с ПНГ, получающих антикомплементарную терапию, и особенностям проведения профилактической антимикробной терапии в этой группе пациентов. По мнению докладчика, профилактический курс антимикробных препаратов рекомендован для всех пациентов с целью минимизации потенциального риска развития инфекционных заболеваний. Однако не стоит забывать о рациональном применении антимикробных препаратов — важном факторе, позволяющем повысить в определенной степени уровень защиты в группе больных ПНГ от таких тяжелых инфекций, как менингококковая.

Член-корреспондент РАН С.В. Сидоренко подчеркнул, что эффективность практически всех вакцин зависит от степени соответствия вакцинных антигенов циркулирующим штаммам возбудителя. В настоящее время нет единой точки зрения о необходимом уровне соответствия антигенной структуры вакцин и циркулирующих штаммов патогенов. Предполагается, что охват вакцинами до 70–80% антигенного разнообразия может обеспечить достаточную протективную эффективность. В ряде регионов нашей страны отмечается низкий уровень микробиологической диагностики, серогрупповая принадлежность менингококков не определяется. При этом в Санкт-Петербурге, где расшифровывается серогрупповая принадлежность более 90% менингококков, к серогруппе В относятся 45% изолятов. Однако по предварительным данным, зарегистрированная в Российской Федерации вакцина против серогруппы В лишь на 20–40% соответствует антигенному составу менингококков этой серогруппы, циркулирующих на территории страны. Серьезные изменения происходят и в серотиповом составе пневмококков, циркулирующих в России. Так, за последние годы охват серотипов 13-валентной конъюгированной вакциной снизился с 70–80% до менее 40%. В тех странах, где давно применяется вакцинация против гемофильной палочки типа *b*, отмечают рост инвазивных инфекций, вызываемых другими серотипами. Исследования в указанном направлении в России не проводятся. Исходя из этого, следует признать, что обсуждение стратегии вакцинопрофилактики без наличия убедительных данных об антигенной структуре микроорганизмов, циркулирующих на территории Российской Федерации, носит бездоказательный характер. Говоря об антимикробной профилактике инфекций у больных ПНГ на фоне антикомплементарной терапии, член-корреспондент РАН С.В. Сидоренко подчеркнул, что применяемые препараты должны охватывать максимальный спектр потенциальных патогенов, к которым относятся *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* и *H. influenzae*.

Доклад член-корреспондента РАН М.П. Костинова был посвящен возможностям специфической иммунопрофилактики угрожаемых инфекций у пациентов с ПНГ в современных условиях на территории России и правилам организации и проведения вакцинопрофилактики пациентам, получающим антикомплементарную терапию. Также в докладе были подняты вопросы создания клинических рекомендаций по вакцинации пациентов с ПНГ, получающих антикомплементарную терапию,

и внесения необходимых вакцин в перечень национального календаря профилактических прививок.

Академик РАН А.В. Горелов поднял тему применения мониторинга напряженности иммунологической защиты для ответа на вопрос о периодичности ревакцинации данной категории больных.

Профессор А.В. Рудакова отметила, что стоимость лечения пациентов с ПНГ чрезмерно высока, а вследствие этого любая возможность улучшить прогноз указанных пациентов, безусловно, очень важна. Если говорить о значимости фармакоэкономической составляющей вакцинации данной группы пациентов, то она уступает значимости клинической эффективности и безопасности, поскольку нагрузка на бюджет системы здравоохранения будет незначительной из-за небольшого количества пациентов с ПНГ.

Кандидат медицинских наук З.Т. Фидарова наряду с бактериальными инфекциями указала на высокую вероятность развития грибковых осложнений у данной когорты пациентов.

Академик РАН Н.И. Брико отметил важность и своевременность проведения Совета экспертов, а также необходимость разработки рекомендаций по вакцинации и антимикробной профилактике тяжелых инфекций, вызванных инкапсулированными бактериальными возбудителями, у пациентов с ПНГ, находящихся на антикомплементарной терапии.

В своем заключительном слове Л.С. Намазова-Баранова указала на необходимость разработки двух документов по результатам проведенного совещания Совета экспертов. Важным направлением работы должны стать инициация и совместная с другими профессиональными сообществами актуализация клинических рекомендаций по ПНГ с включением раздела по вакцинопрофилактике. Также необходимо совершенствовать национальный календарь профилактических прививок в части формирования раздела по иммунизации пациентов с хроническими заболеваниями, представляющих собой группы риска тяжелого течения предотвратимых инфекций, в том числе больных с ПНГ.

### **РЕЗОЛЮЦИЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ «СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ТЯЖЕЛЫХ ИНФЕКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ АНТИКОМПЛЕМЕНТАРНУЮ ТЕРАПИЮ»**

**Участники Междисциплинарного совета экспертов в ходе дискуссии и обсуждений отметили:**

- ПНГ — ультраредкое орфанное заболевание, имеющее угрожающие жизни последствия;
- экулизумаб, равулизумаб и пэгцетакоплан — препараты для патогенетической терапии ПНГ;
- механизм действия экулизумаба, равулизумаба и пэгцетакоплана предполагает повышение риска развития МИ, в связи с чем все пациенты, получающие эти препараты, должны быть привиты против МИ до старта терапии. Кроме того, пациенты с ПНГ также должны быть вакцинированы против пневмококковой и гемофильной инфекции типа *b*. Отсутствие некоторых вакцин не должно влиять на своевременное начало антикомплементарной терапии;
- современные схемы профилактической антибиотикотерапии позволяют пациентам своевременно получить доступ к антикомплементарной терапии в случае отсутствия необходимой вакцины или невозможности своевременно выполнить вакцинацию.

В ходе обсуждения эксперты разработали практические рекомендации по вакцинации пациентов с ПНГ, получающих антикомплементарную терапию, а также обозначили особенности проведения профилактики с использованием антимикробных препаратов.

### Практические рекомендации

Перед началом применения препарата пэгцетакоплан необходимо убедиться, что пациенты вакцинированы от инкапсулированных бактерий, включая *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* типов A, C, W, Y и B и *Haemophilus influenzae* типа b, в течение 2 лет до начала терапии препаратом пэгцетакоплан. При отсутствии данных условий следует соблюдать следующие рекомендации.

### Вакцинация против менингококковой инфекции пациентов с ПНГ на антикомплементарной терапии

- Пациентам с ПНГ до старта антикомплементарной терапии показана вакцинация против МИ на фоне стабильного состояния.
- Рекомендовано преимущественное введение двух доз конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины против серогрупп A, C, W, Y с минимальным интервалом 8 нед.
- Сроки введения второй дозы вакцины не влияют на начало антикомплементарной терапии.
- При отсутствии конъюгированной менингококковой вакцины возможно введение одной дозы полисахаридной вакцины для профилактики МИ серотипа A или одной дозы полисахаридной вакцины для профилактики МИ серотипов A и C.
- Одновременно с вакциной против серогрупп A, C, W, Y или любой из полисахаридных менингококковых вакцин вводится вакцина против менингококка серогруппы B, если таковая доступна. Одновременное введение предусматривает введение в один день в разные анатомические области с использованием разных шприцев.
- Согласно инструкции по медицинскому применению, пациентам, которым показана терапия пэгцетакопланом, вакцинация против менингококка серогрупп A, C, W, Y и B обязательна. Существует точка зрения специалистов, что вакцинацию против серогруппы B у больных с ПНГ целесообразно отложить до достижения контроля гемолиза на фоне антикомплементарной терапии. Это связано с риском провокации тяжелого гемолитического криза [15].
- Если вакцина против МИ серогрупп A, C, W, Y и B недоступна, пациент должен получать профилактическую антибиотикотерапию.
- Пациентам в критическом состоянии антикомплементарная терапия начинается по жизненным показаниям на фоне профилактической антибактериальной терапии. Вакцинация таких пациентов проводится в период стабилизации, как только позволяет общее состояние.
- Отсутствие проведенной вакцинации не должно отодвигать сроки начала антикомплементарной терапии.
- Если по медицинским соображениям (например, если есть противопоказания) или из-за недоступности вакцин пациенту невозможно провести вакцинацию, то необходимо проводить антибактериальную профилактику в течение всего периода нахождения пациента на антикомплементарной терапии.

- Ревакцинация против МИ проводится однократным введением дозы конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины против серогрупп A, C, W, Y через 5 лет после первичной вакцинации и в последующем каждые 5 лет.

### Схема вакцинации

#### За ≥ 2 нед до старта антикомплементарной терапии

- Пациентам, не получившим первичную серию вакцинации от МИ, вводится преимущественно менингококковая конъюгированная четырехвалентная вакцина двукратно с минимальным интервалом ≥ 8 нед, или однократно полисахаридная вакцина для профилактики МИ серотипа A, или одна доза полисахаридной вакцины для профилактики МИ серотипов A и C. Пациентам, привитым более 2 лет назад одной дозой любой из полисахаридных менингококковых вакцин или более 5 лет назад одной дозой конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины, назначается одна доза конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины.

#### Менее 2 нед до старта антикомплементарной терапии

- Пациентам, не привитым по завершенной схеме против МИ, вводят преимущественно менингококковую конъюгированную четырехвалентную вакцину с повторным введением через ≥ 8 нед или одну дозу любой менингококковой полисахаридной вакцины. В данном случае необходимо назначение антибиотиков, используемых для профилактики МИ, в течение 2 нед после вакцинации.
- Пациентам, получившим более 2 лет назад одну дозу любой из полисахаридных менингококковых вакцин или более 5 лет назад дозу/дозы конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины, вводится одна доза конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины с назначением антибиотиков, используемых для профилактики МИ, в течение 2 нед после вакцинации.

### Схемы вакцинации в различных клинических ситуациях

Пациентам, получившим первичную серию вакцинации против МИ, следует назначать каждые 5 лет дополнительную дозу конъюгированной менингококковой вакцины для обеспечения наиболее эффективной защиты. Эксперты считают возможным в ситуации жизненной необходимости антикомплементарной терапии и показания к вакцинации против МИ перед началом лечения вакцинировать конъюгированной менингококковой вакциной пациентов в возрасте старше 55 лет (в случае отсутствия полисахаридной менингококковой вакцины).

Пациентам старше 55 лет рекомендуется однократная вакцинация полисахаридной вакциной для профилактики МИ серотипа A или одна доза полисахаридной вакцины для профилактики МИ серотипов A и C и однократная ревакцинация через 2 года менингококковой конъюгированной вакциной (последующие ревакцинации полисахаридными вакцинами не допускаются).

Пациентам, прервавшим антикомплементарную терапию и возобновившим лечение через определенное время, рекомендуется повторная вакцинация против МИ, если с момента введения первой дозы вакцины прошло более 2 лет (при использовании ранее полисахаридной менингококковой вакцины) и более 5 лет (после

предыдущего применения конъюгированной менингококковой вакцины).

#### **Антибиотики, используемые для профилактики менингококковой инфекции:**

- амоксициллин — 2 г в сутки;
- ципрофлоксацин — 500 мг дважды в сутки;
- цефтриаксон — 2 г в сутки;
- рифампицин — 450 мг в сутки.

#### **Альтернативные схемы:**

- эритромицин – 500 мг дважды в сутки;
- азитромицин – 500 мг 3 раза в неделю.

При нарушении функции почек дозу антибиотика следует уменьшить в зависимости от значений клиренса креатинина и согласно инструкции по медицинскому применению, если применимо.

Сроки и длительность антибактериальной терапии устанавливаются индивидуально с учетом особенностей пациента, лечения основного заболевания и схемы вакцинации.

Вакцинация после старта антикомплементарной терапии проводится сразу же после стабилизации состояния пациента по вышеуказанным схемам.

#### **Вакцинация против пневмококковой инфекции**

Вакцинация против пневмококковой инфекции (ПИ) должна проводиться в соответствии со схемой для группы риска; вакцинация против ПИ не является основанием для отсрочки начала антикомплементарной терапии.

#### **Схема вакцинации**

Пациентам в возрасте 18 лет и старше назначается одна доза пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ), преимущественно более широкой валентности, затем с интервалом не менее 8 нед можно вводить пневмококковую полисахаридную вакцину (ППВ23). Если пациент уже привит ППВ23, то вакцинация ПКВ проводится не ранее чем через 1 год.

#### **Вакцинация против гемофильной инфекции типа b**

Пациентов, получающих антикомплементарную терапию, прививают против гемофильной инфекции типа *b* (*Hib*) по схемам для групп риска.

#### **Схема вакцинации**

Взрослым проводят однократную вакцинацию с использованием моновакцины против гемофильной инфекции типа *b*. Ревакцинация не требуется.

В настоящее время назначение вакцины против гемофильной инфекции типа *b* здоровым детям старше 2 мес и взрослым с определенными хроническими заболеваниями, повышающими риск тяжелого течения *Hib*-инфекции, в Российской Федерации регламентировано методическими рекомендациями МР 3.3.1.0001-10 от 31 марта 2010 г. Данные принципы согласуются с позицией ВОЗ в отношении конъюгированной вакцины против гемофильной инфекции типа *b* — детей и взрослых следует вакцинировать в случае повышенного риска заболевания инвазивной формой инфекции при наличии соответствующих ресурсов [16].

В связи с ограниченным объемом выпускаемой в России моновакцины против *Hib*-инфекции возможно однократное введение пентавалентной вакцины, комбинированной против коклюша, дифтерии, столбня-

ка, вирусного полиомиелита и гемофильной инфекции типа *b*, при условии отсутствия проведенной пациенту вакцинации против перечисленных инфекций за последние 10 лет.

При необходимости проведения одновременной вакцинации иммунобиологические препараты следует вводить одновременно (в один день) разными шприцами в разные части тела.

#### **Участники Междисциплинарного совета экспертов рекомендовали:**

- включить вышеуказанные рекомендации в национальный календарь профилактических прививок и другие нормативные документы, определяющие порядок проведения иммунопрофилактики для данной категории пациентов;
- разработать практическое руководство для врачей по специфической профилактике инфекций у пациентов с ПНГ, получающих антикомплементарную терапию;
- разработать методические рекомендации по специфической профилактике инфекций у пациентов с ПНГ, получающих антикомплементарную терапию;
- разработать материалы по специфической профилактике инфекций у пациентов с ПНГ, получающих антикомплементарную терапию, для внесения в клинические рекомендации по лечению ПНГ.

#### **В мероприятия приняли участие:**

1. *Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, 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, председатель НИТАГ РФ, президент Союза педиатров России, паст-президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA)

2. *Брико Николай Иванович*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), президент НП «НАСКИ»

3. *Козлов Роман Сергеевич*, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный внештатный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности Минздрава России, ректор ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

4. *Кулагин Александр Дмитриевич*, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

5. *Харит Сусанна Михайловна*, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, главный внештатный специалист по вакцинопрофилактике городского Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга

6. Ковтун Ольга Петровна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный педиатр Уральского федерального округа, ректор ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

7. Костинов Михаил Петрович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

8. Горелов Александр Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора

9. Полибин Роман Владимирович, главный внештатный эпидемиолог Минздрава России, доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), секретарь НП «НАСКИ»

10. Рудакова Алла Всеволодовна, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, старший научный сотрудник отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России

11. Сидоренко Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий научно-исследовательским отделом молекулярной микробиологии и медицинской эпидемиологии

ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России

12. Федосеев Марина Владиславовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 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, ответственный секретарь Независимого экспертного совета Союза экспертов в сфере иммунопрофилактики

13. Чуланов Владимир Петрович, доктор медицинских наук, профессор, 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

14. Фидарова Залина Таймуразовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением, врач-гематолог отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кровотока с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

15. Дмитриев Александр Сергеевич, кандидат медицинских наук, руководитель центра эпидемиологически значимых инфекционных болезней ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: клинические рекомендации. — Минздрав России; 2021. [*Paroksizmal'naya nochnaya gemoglobinuriya*: Clinical guidelines. Ministry of Health of Russia; 2021. (In Russ).] Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/695\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/695_1). Ссылка активна на 10.08.2023.
2. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995;333(19):1253–1258. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199511093331904>
3. Socie G, Mary JY, de Gramont A, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *French Society of Haematology. Lancet*. 1996;348(9027):573–577. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)12360-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)12360-1)
4. Kelly R, Richards S, Hillmen P, Hill A. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and treatment with eculizumab. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5:911–921. doi: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S3334>
5. McKeage K. Eculizumab: a review of its use in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Drugs*. 2011;71(17):2327–2345. doi: <https://doi.org/10.2165/11208300-000000000-00000>
6. Hillmen P, Muus P, Duhren U, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007;110(12):4123–4128. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-095646>
7. Hill A, Richards SJ, Hillmen P. Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2007;137(3):181–192. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06554.x>
8. Инструкция по применению препаратов экулизумаб и равулизумаб. [*Instructions for use of eculizumab and ravulizumab*. (In Russ).]
9. Инструкция по применению препарата пэгцетаклопан. [*Instructions for use of the drug pegcetacoplan*. (In Russ).]
10. Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, et al. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on

Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep*. 2020;69(9):1–41. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6909a1external-1>

11. *Immunisation of individuals with underlying medical conditions: the green book, chapter 7*: Guidance. 2013. Available online: <https://www.gov.uk/government/publications/immunisation-of-individuals-with-underlying-medical-conditions-the-green-book-chapter-7>. Accessed on August 10, 2023.

12. Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011. *Wkly Epidemiol Rec*. 2011;86(47):521–540.

13. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации 2021 г.: информационно-аналитический обзор. — ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора РФ; 2022. [*Meningokokkovaya infektsiya i gnoynye bakterial'nye meningity v Rossiiskoi Federatsii 2021 g.*: Informational and analytical review. Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebнадzor of the Russian Federation; 2022. (In Russ).]

14. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2023. — 368 с. [*O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2022 godu*: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2023. 368 p. (In Russ).]

15. Girmenia C, Barcellini W, Bianchi P, et al. Management of infection in PNH patients treated with eculizumab or other complement inhibitors: Unmet clinical needs. *Blood Rev*. 2023;58:101013. doi: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2022.101013>

16. WHO. WHO position paper on Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. (Replaces WHO position paper on Hib vaccines previously published in the Weekly Epidemiological Record). *Wkly Epidemiol Rec*. 2006;81(47):445–452.



## ВЫДАЮЩИЙСЯ ДЕТСКИЙ ХИРУРГ ЮРИЙ ФЕДОРОВИЧ ИСАКОВ (к 100-летию со дня рождения)

28 июня 2023 г. исполняется 100 лет со дня рождения выдающегося ученого и организатора здравоохранения, лидера отечественной детской хирургии второй половины XX столетия, академика, заслуженного деятеля науки Юрия Федоровича Исакова. Его судьба типична для представителей великого поколения советских людей, окончивших школу и ушедших защищать Родину в трагическом 1941-м и вернувшихся с войны жадно поглощать знания в студенческих аудиториях, чтобы верно и успешно продолжать служить Отчеству в непростые послевоенные десятилетия. Ярко свидетельствуют об этом имена трех фронтовиков, выпускников Второго Московского медицинского института 1951 г., будущих членов АМН СССР Ю.Ф. Исакова, А.В. Мазурина, М.Я. Студеникина, 100-летний юбилей которых педиатры страны отмечают в 2023 г.

Окончив лечебный факультет с отличием, Ю.Ф. Исаков продолжает учебу в родном вузе на кафедре детской хирургии в ординатуре и аспирантуре. Выбор кафедры молодым специалистом был неслучайным, ибо ею руководил один из основателей советской школы детских хирургов профессор С.Д. Терновский. Под его руководством Ю.Ф. Исаковым успешно защищается в 1955 г. кандидатская диссертация на тему «Внутривенная и внутрикостная анестезия при операциях на конечностях у детей». О своем учителе Юрий Федорович всегда говорил с глубокой признательностью и уважением; уже будучи заведующим кафедрой, подчеркивал, что сотрудники должны успешно продолжать высокие научные традиции, заложенные ее основателем. В 1963 г. Ю.Ф. Исаков защитил докторскую диссертацию «Болезнь Гиршпрунга у детей (патогенез, клиника, лечение)», а в 1966 г. его избирают в альма-матер заведующим кафедрой хирургических болезней детского возраста. Чуть позже в этом же году он становится главным детским хирургом Минздрава РСФСР, а затем назначается на должность руководителя Главного управления учебных заведений Минздрава СССР. С 1981 по 1987 г. Ю.Ф. Исаков являлся

заместителем министра здравоохранения СССР. В 1971 г. Юрия Федоровича избирают членом-корреспондентом, а в 1975 г. — действительным членом Академии медицинских наук СССР, с 1989 г. по 2001 г. он вице-президент АМН СССР (затем РАМН). Скончался Ю.Ф. Исаков 4 августа 2016 г.

О незаурядной научной и педагогической работе талантливого отечественного ученого в области детской хирургии убедительно свидетельствуют следующие факты. Ю.Ф. Исаков — инициатор создания хирургии новорожденных как самостоятельного раздела хирургической науки и помощи детям. Им и его учениками проведены исследования физиологии и патологии периода адаптации у новорожденных; внедрены в хирургическую клинику эндоскопические методы диагностики и хирургического лечения у новорожденных с патологией желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей; достигнуты блестящие результаты в диагностике и хирургическом лечении болезни Гиршпрунга; внесен значимый вклад в развитие торакальной хирургии у детей, хирургической коррекции портальной гипертензии, кардиохирургии детей раннего возраста, в лечение детей с пороками развития различной локализации. Также Ю.Ф. Исаков внес большой вклад в развитие эндохирургии у детей. Он автор более 400 научных публикаций, в том числе 23 руководств и монографий, 12 изобретений.

Бесспорна выдающаяся роль Ю.Ф. Исакова в организации системы хирургической медицинской помощи детям России. По его инициативе на базе Московской детской клинической больницы им. Н.Ф. Филатова создаются Всесоюзный детский хирургический центр, отделения токсикологии, гипербарической оксигенации, микрохирургии и реконструктивной хирургии, ангиографии, первый в России криоцентр. Возглавив Главное управление учебных заведений Минздрава СССР, Ю.Ф. Исаков инициирует проведение подготовки кадров по общим врачебным специальностям в субор-

динатуре и интернатуре, создание кафедр детской хирургии в медицинских вузах. О выдающейся роли его как педагога — детского хирурга убедительно говорит и тот факт, что его перу принадлежат 7 учебников и учебных пособий, в их числе учебник для студентов, выдержавший пять изданий, и двухтомное руководство по детской хирургии для врачей. По инициативе выдающегося ученого в 1993 г. создается Российская ассоциация детских хирургов, председателем Президиума которой он был в течение 22 лет, а в 1997 г. — журнал «Детская хирургия».

Деятельность Юрия Федоровича Исакова достойно отмечена. Среди его фронтовых наград главная для рядового солдата — медаль «За отвагу». Он награжден орденами Отечественной войны I степени, «За

заслуги перед Отечеством» II и III степени, Трудового Красного Знамени, Октябрьской Революции, Дружбы народов. О признании фундаментальности его научных трудов свидетельствуют две Государственные премии СССР и Государственная премия Российской Федерации, Премия Правительства Российской Федерации.

Российская медицинская общественность, детские хирурги и педиатры бережно хранят память о Юрии Федоровиче Исакове. В 2020 г. в Московской детской клинической больнице им. Н.Ф. Филатова открыта посвященная ему мемориальная доска. В Российском национальном исследовательском медицинском университете им. Н.И. Пирогова кафедре детских хирургических болезней присвоено его имя.

**Союз педиатров России**