



Союз
педиатров
России

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

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

Педиатрическая фармакология

Pediatric Pharmacology

2023 / том 20 / № 6

Online-версия журнала
www.pedpharma.ru



3
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., акад. РАН

Заместитель главного редактора

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

Научные редакторы

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.
Петтоэлло-Мантовани М. (Фоджа, Италия), проф.
Петровский Ф.И. (Ханты-Мансийск), д.м.н., проф.
Шен К. (Пекин, Китай), проф., иностранный
член РАН

Ответственный редактор

Панкова А.Р.

Дизайн

Архутин 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

119296, г. Москва, ул. Вавилова, д. 54,
корп. 4, помещ. 4/1

Тел.: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42

E-mail: pedpharm@spr-journal.ru

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

Редакционный совет

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

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

Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

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

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

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

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

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

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

Вишнева Е.А. (Москва), д.м.н.

Волгина С.Я. (Казань), д.м.н., проф.

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

Вурал М. (Стамбул, Турция), проф.

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

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

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

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

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

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

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

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., акад. 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»
119296, г. Москва, ул. Вавилова,
д. 54, корп. 4, помещ. 4/1
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 29.12.2023

Тираж 3000 экземпляров.

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



ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 20 / № 6 / 2023

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

533 Л.С. Намазова-Баранова

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

534 Л.С. Намазова-Баранова, С.Г. Губанова, И.В. Зеленкова, В.А. Ганковский, М. В. Егорова, Ю.Г. Левина, Е.В. Кайтукова, К.Е. Эфендиева, Е.А. Вишнева
МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ПРОБЛЕМЕ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ С ЧАСТЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ. ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

546 Е.В. Лошкова, И.В. Дорошенко, Т.С. Люлька, А.И. Хавкин, Е.И. Кондратьева, Н.Д. Одинаева, Ю.С. Рафикова, В.А. Желев, А.Л. Солнышко, Е.В. Михалев, С.П. Ермоленко, И.Р. Гришкевич, Н.Е. Мельников, А.А. Богунецкий, Е.И. Макаревич
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА НОВОРОЖДЕННОГО НОВЫХ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ — «СОЛЕЙ»

557 В.М. Козлова, Е.Е. Зеленова, Т.Т. Валиев, В.В. Семенова, Т.В. Наседкина, С.Н. Михайлова
НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИНДРОМЫ В ДЕТСКОЙ ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

574 О.А. Кофейникова, Д.Ю. Алексеева, Е.В. Характерова, А.А. Костарева, Е.С. Васичкина
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У ДЕВОЧКИ 8 ЛЕТ. СЛОЖНЫЙ ПУТЬ К ДИАГНОЗУ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

580 Е.Е. Копылова, М.Ф. Боциева, К.И. Березовская, С.М. Кунакузин, А.Д. Михайлова, А.В. Конова, А.О. Дасько, Г.А. Валеева, О.С. Испирьян, Д.А. Сверчкова, К.Н. Келлер, А.Е. Довгий
ФЕНТЕРМИН И ТОПИРАМАТ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНОТЕРАПИИ И ИХ КОМБИНАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

588 У.Ш. Ашрафова, О.С. Куприянова, Е.К. Кармазина, О.А. Клочкова, А.М. Мамедъяров, Е.В. Комарова, М.И. Ивардава, Г.А. Каркашадзе
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ РОБОТИЗИРОВАННОЙ МЕХАНОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

597 Г.А. Каркашадзе, М.А. Куракина, Л.С. Намазова-Баранова, Е. А. Вишнева, Е.В. Кайтукова, К.Е. Эфендиева, Т.Ю. Гогберашвили, Т.А. Салимгареева, С.Х. Садиллоева, Т.А. Константиныди, Н.Е. Сергеева, Ю.Е. Казанцева, Е.С. Зиброва
ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ РАССТРОЙСТВ ЧТЕНИЯ И ПИСЬМА В РОССИЙСКИХ ПОПУЛЯЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

НОВОСТИ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

608 FDA ОДОБРИЛО ПЕРВУЮ ВАКЦИНУ ОТ ВИРУСА ЧИКУНГУНЬИ

608 ИССЛЕДОВАНИЕ ВАКЦИНЫ ОТ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА СРЕДИ ДЕТЕЙ

608 НОВАЯ ВАКЦИНА ОТ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

608 С НАЧАЛА ГОДА 960 ТЫСЯЧ НОВОРОЖДЕННЫХ ПРОШЛИ РАСШИРЕННЫЙ СКРИНИНГ

609 FDA ОДОБРИЛО ТРОЙНОЕ КОМБИНИРОВАННОЕ МЕСТНОЕ СРЕДСТВО ОТ АКНЕ

609 FDA ОДОБРИЛО ПЕРВЫЙ ПРЕПАРАТ ОТ ВРОЖДЕННОЙ ФОРМЫ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ

ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

610 С.А. Шер
МЕЖДУНАРОДНЫЙ ДЕНЬ ПЕДИАТРА

ЮБИЛЕЙ

612 ВЛАДИМИРУ ПЕТРОВИЧУ ПОДЗОЛКОВУ — 85 ЛЕТ

613 ВАСИЛИЮ ФЕДОРОВИЧУ УЧАЙКИНУ — 85 ЛЕТ

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

Arkhotik A.B.

Publishing editor

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

Advertising department

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

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

Senyukhina A.B., rek1@spr-journal.ru

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

Designer

Ignashchenko F.A.

Proof-reader

Petro E.R.

Translator

Kravchenko A.A., Sladkov D.G.

Correspondence address

Unit 4/1, 54–4 Vavilova Street, 119296,

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 LLC

Unit 4/1, 54–4 Vavilova Street,

119296, 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 surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.

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

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

Signed for printing 29.12.2023

Circulation 3000 copies.

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



PEDIATRIC PHARMACOLOGY. 2023;20(6)

CONTENT

EDITOR'S NOTE

- 533 Leyla S. Namazova-Baranova

ORIGINAL ARTICLES

- 534 Leyla S. Namazova-Baranova, Svetlana G. Gubanova, Irina V. Zelenkova, Viktor A. Gankovsky, Marina V. Yegorova, Julia G. Levina, Elena V. Kaytukova, Kamilla E. Efendieva, Elena A. Vishneva
MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO THE PROBLEM OF MANAGING CHILDREN WITH FREQUENT RESPIRATORY INFECTIONS OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT: KEY RESULTS

CLINICAL CASE

- 546 Elena V. Loshkova, Ivan V. Doroshenko, Tatiana S. Liulka, Anatoly I. Khavkin, Elena I. Kondratieva, Nuriniso D. Odinaeva, Yulia S. Rafikova, Viktor A. Zhelev, Andrey L. Solnyshko, Evgeniy V. Mikhalev, Sergey P. Ermolenko, Ivan R. Grishkevich, Nikolay E. Melnikov, Anton A. Bohunetsky, Elizaveta I. Makarevich
PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS AND CLINICAL CONSEQUENCES OF EXPOSURE TO NEW PSYCHOACTIVE SUBSTANCES ("SALTS") ON A NEWBORN
- 557 Valentina M. Kozlova, Ekaterina E. Zelenova, Timur T. Valiev, Vera V. Semenova, Tatiana V. Nasedkina, Svetlana N. Mikhailova
HEREDITARY SYNDROMES IN PEDIATRIC HEMATOONCOLOGY
- 574 Olga A. Kofeynikova, Darya Yu. Alexeeva, Evgeniya V. Characterova, Anna A. Kostareva, Elena S. Vasichkina
ARRHYTHMOGENIC CARDIOMYOPATHY IN 8-YEAR-OLD GIRL: CLINICAL CASE. DIFFICULT PATH TO DIAGNOSIS

REVIEW

- 580 Ekaterina E. Kopylova, Margarita F. Botsieva, Kristina I. Berezovskaya, Sultan M. Kunakkuzin, Alina D. Mikhailova, Anastasiya V. Konova, Anna O. Dasko, Gulmesh A. Valeeva, Olga S. Ispiryan, Diana A. Sverchkova, Karina N. Keller, Alisa E. Dovgij
PHENTERMINE AND TOPIRAMATE: MONOTHERAPY AND THEIR COMBINATION EFFICACY IN THE TREATMENT OF CHILDREN AND ADULTS WITH OBESITY
- 588 Ulviia Sh. Ashraphova, Olga S. Kupriianova, Elena K. Karmazina, Olga A. Klochkova, Aiaz M. Mamedieiarov, Elena V. Komarova, Marika I. Ivardava, George A. Karkashadze
A PERSONALIZED APPROACH TO APPLICATION OF ROBOTIC MECHANOTHERAPY METHODS IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY OF DIFFERENT AGE GROUPS (REVIEW)
- 597 George A. Karkashadze, Marina A. Kurakina, Leyla S. Namazova-Baranova, Elena A. Vishneva, Elena V. Kaytukova, Kamilla E. Efendieva, Tinatin Yu. Gogberashvili, Tatiana A. Salimgareeva, Safarbegim H. Sadilloeva, Tatiana A. Konstantinidi, Natalia E. Sergeeva, Julia E. Kazanceva, Elena S. Zibrova
THE APPLICATION OF DIAGNOSTIC METHODS FOR DISTURBANCE OF READING AND WRITING IN RUSSIAN POPULATION STUDIES

NEWS OF PEDIATRIC PHARMACOLOGY

- 608 **THE FDA HAS APPROVED THE FIRST VACCINE AGAINST THE CHIKUNGUNYA VIRUS**
- 608 **THE RESEARCH OF THE VACCINE AGAINST HUMAN PAPILLOMA VIRUS AMONG CHILDREN**
- 608 **THE NEW VACCINE AGAINST MENINGOCOCCOSIS**
- 608 **SINCE THE BEGINNING OF THE YEAR, 960 THOUSAND NEWBORNS HAVE UNDERGONE EXTENDED SCREENING**
- 609 **THE FDA HAS APPROVED THE TRIPLE COMBINATION TOPICAL ACNE REMEDY**
- 609 **THE FDA HAS APPROVED THE THE FIRST DRUG FOR THE CONGENITAL FORM OF THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA**

FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA

- 610 S.A. Sher
INTERNATIONAL PEDIATRICIAN'S DAY

ANNIVERSARY

- 612 **VLADIMIR PETROVICH PODZOLKOV IS 85 YEARS OLD**
- 613 **VASILY FYODOROVICH UCHAYKIN IS 85 YEARS OLD**



Дорогие друзья, коллеги!

Заканчивая 2023-й год, мы традиционно подводим итоги и мечтаем о будущем. Чем запомнился год уходящий? Конечно, нашим неуклонным движением вперед!

Как профессиональное сообщество мы стали более сплоченными, «говорящими на одном языке», использующими в работе одни и те же принципы ведения пациентов, как это и задумано самой идеологией внедрения клинических рекомендаций в современную медицину. Недаром в каждом номере нашего журнала мы либо публиковали сами клинические рекомендации, либо приводили клинические примеры, в которых как раз демонстрировали, что было сделано в соответствии или с нарушениями протоколов, а также публиковали оригинальные научные исследования, подкрепляющие или обновляющие различные положения рекомендаций.

Мы привыкли с вами с пользой проводить «педиатрические субботы», дающие и огромный заряд энергии от общения с коллегами, и невероятно спрессованный объем знаний, которые меняются столь быстро, что угнаться за этими изменениями в одиночку уже не представляется возможным, и искренне благодарим постоянных

участников вебинаров, регулярно подключающихся к нашим заседаниям — иногда из очень отдаленных субъектов Российской Федерации.

Мы провели с вами в течение года ряд очень важных педиатрических мероприятий — конгрессов, конференций, круглых столов, панельных дискуссий, причем не только в Москве, но и в регионах, и всегда с возможностью дистанционного участия. Мы выдали в этом году рекордное число кредитов НМО и провели весьма значительное количество заседаний ЦАК для аккредитации наших коллег, работающих с детьми.

Ну и наконец, весь этот год мы вспоминали и отдавали дань уважения и признательности нашим гениальным учителям и предшественникам, юбилеи которых пришлось на 2023-й, — Г.Н. Сперанскому, Ю.Ф. Исакову, Е.М. Лукьяновой, М.Я. Студеникину, А.В. Мазурину, Н.Г. Зернову, Е.Ч. Новиковой, С.В. Рачинскому, Н.А. Тюрину. Светлая им память на века!

И напоследок о мечте. Конечно, все педиатры мечтают о том, чтобы дети были здоровы и благополучны, росли в атмосфере любви и заботы, чтобы любимая страна процветала, а в душах людей царили мир и гармония. И знаете, друзья, наша мечта обязательно сбудется!

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

Dear Friends and Colleagues!

By the end of 2023, we traditionally summarize the results and dream about the future. What did you remember about the outgoing year? Of course, by our steady progress!

As a professional community, we have become more united, “speak a common language”, using the same principles of patient management in our work, as conceived by the ideology of introducing clinical recommendations into modern medicine. It's no coincidence that in each issue of our magazine we either published clinical guidelines ourselves, or gave clinical reports in which we demonstrated exactly what was done in accordance with or with violations of protocols, as well as published original scientific investigations that reinforce or update various provisions of the guidelines.

We are used to usefully spending “pediatric Saturdays”, which give both a huge energy boost from communicating with colleagues, and an incredibly compressed scope of knowledge that is changing so quickly that it is no longer possible to keep up with these changes alone. And we thank sincerely our regular webinar participants who regularly join our meetings, sometimes from very remote regions of the Russian Federation.

We have held a number of very important pediatric events with you throughout the year: congresses, conferences, round tables, panel discussions, not only in Moscow, but also in the regions, and always with the possibility of remote participation. This year we have issued a record number of loans to CME and held a very significant number of CCA meetings to accredit our colleagues working with children.

And finally, all this year we remembered and pay tribute of respect to our brilliant teachers and predecessors, whose anniversaries fell on 2023 — G.N. Speransky, Yu.F. Isakov, E.M. Lukyanova, M.Ya. Studenikin, A.V. Mazurin, N.G. Zernov, E.Ch. Novikova, S.V. Rachinsky, N.A. Tyurin. We cherish the memory of them for the ages!

And the last thing, about the dream. Of course, all pediatricians dream of children being healthy and prosperous, growing up in an atmosphere of love and care, so that make beloved country thrive, and peace and harmony reign in the souls of people. And you know, friends, our dream will definitely come true!

Kind regards,
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

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, С.Г. Губанова¹, И.В. Зеленкова¹, В.А. Ганковский¹, М. В. Егорова¹, Ю.Г. Левина^{1, 2}, Е.В. Кайтукова^{1, 2}, К.Е. Эфендиева^{1, 2}, Е.А. Вишнева^{1, 2}

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

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

Мультидисциплинарный подход к проблеме ведения детей с частыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей. Основные результаты

Автор, ответственный за переписку:

Губанова Светлана Геннадьевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

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

Обоснование. Частые инфекции верхних дыхательных путей у детей — актуальная и широко распространенная проблема в педиатрии. Сопутствующие заболевания часто способствуют затяжному, осложненному или хроническому течению воспалительного процесса в области верхних дыхательных путей. **Цель исследования** — научное обоснование и разработка комплексной технологии ведения детей с частыми инфекциями верхних дыхательных путей на основании разработанного мультидисциплинарного персонализированного подхода, комплекса современных методов диагностики и контроля состояния для достижения длительной ремиссии. **Методы.** В исследование включены 115 детей в возрасте от 2 лет 6 мес до 17 лет 11 мес с частыми инфекциями верхних дыхательных путей. Методика обследования: эндоскопия полости носа, носоглотки и гортани, ультразвуковое исследование брюшной полости с водно-сифонной пробой, тимпанометрия и лабораторные исследования (определение уровней общего и специфических IgE, АСЛ-О, микробиологическое исследование отделяемого носоглотки и ротоглотки, иммуноферментный анализ кала на *Helicobacter pylori*). **Результаты.** По данным исследования выявлена высокая частота сопутствующей аллергической патологии у детей с частыми инфекциями верхних дыхательных путей. Чаще всего диагностирован аллергический ринит (55 (48%) детей). Также отмечена высокая распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) (37 (32%) детей). Клинические признаки ГЭРБ выявлены у пациентов с обострениями хронических заболеваний значительно чаще, чем у детей с острой ЛОР-патологией (27 (38%) и 10 (23%) детей соответственно), что подтверждает влияние этого коморбидного состояния на развитие и течение хронического воспалительного процесса верхних дыхательных путей. Анализ полученных данных свидетельствует о высокой распространенности аллергии и патологии ЖКТ у детей с частыми инфекциями верхних дыхательных путей. На основании данных исследования разработаны алгоритм диагностики и ведения пациентов с частыми инфекциями верхних дыхательных путей, а также практические рекомендации. Представленный алгоритм позволит внедрить персонализированный мультидисциплинарный подход к ведению основного и сопутствующего заболеваний с использованием современных информативных диагностических методов. Комплексный подход к своевременному объективному обследованию и патогенетическому лечению обеспечит контроль состояния пациента и предупредит развитие хронической патологии ЛОР-органов у детей.

Ключевые слова: частые инфекции верхних дыхательных путей, эндоскопия носоглотки, фиброларингоскопия, аллергический ринит, гастроэзофагеальный рефлюкс

Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Губанова С.Г., Зеленкова И.В., Ганковский В.А., Егорова М.В., Левина Ю.Г., Кайтукова Е.В., Эфендиева К.Е., Вишнева Е.А. Мультидисциплинарный подход к проблеме ведения детей с частыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей. Основные результаты. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(6):534–545. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i6.2704>

ОБОСНОВАНИЕ

Частые инфекции верхних дыхательных путей у детей — одна из самых актуальных проблем в педиатрии. При респираторных заболеваниях достаточно часто диагностируются коморбидные состояния. При этом выявленная сопутствующая патология не только способствует рецидивам таких заболеваний, как острый средний и экссудативный отиты, острый аденоидит, острый риносинусит, острый ринофарингит, но в ряде

случаев приводит к развитию хронической патологии и, как следствие, к снижению качества жизни [1, 2].

Наиболее частым коморбидным фоном при частых инфекциях верхних дыхательных путей является аллергическая патология. По данным литературы, о заложенности носа сообщают до 90% пациентов с аллергическим ринитом. Симптомы назальной обструкции при аллергическом рините могут усугубляться при наличии аденоидно-tonsиллярной гипертрофии [3].

Гипертрофия аденоидов и аллергический ринит у детей могут проявляться сходными симптомами, включая заложенность носа, выделения из носа, нарушение сна, учащение эпизодов риносинусита и инфекций нижних дыхательных путей, а также патологию среднего уха [4]. В ряде исследований подтверждена потенциальная связь между гипертрофией аденоидов и аллергическим ринитом. Так, в исследованиях, посвященных детям с аллергией, была обнаружена более высокая частота гипертрофии аденоидов у пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом по сравнению с контрольной группой [4].

Также аллергические заболевания (атопический дерматит, аллергический ринит) рассматриваются в контексте «атопического марша» и возможного развития бронхиальной астмы, симптоматика которой зачастую недооценивается из-за наличия у ребенка повторяющихся инфекций верхних дыхательных путей. В связи с этим своевременная диагностика этих коморбидных состояний представляется чрезвычайно важной задачей.

Другая частая сопутствующая патология у детей с частыми инфекциями верхних дыхательных путей — патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в частности, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Разнообразие подходов к диагностике ГЭРБ у детей, разногласия в интерпретации данных обследования, отсутствие педиатрических нормативных значений способствуют тому, что ГЭРБ часто может оставаться недиагностированной, а ее симптомы объясняются другими распространенными педиатрическими заболеваниями, такими как сами инфекции верхних дыхательных путей или аллергия.

Наиболее важным механизмом патогенеза негативного влияния ГЭРБ на состояние верхних дыхательных путей в данном случае является прямое повреждающее действие кислого желудочного содержимого, вызывающее микротравму и отек слизистой оболочки, гиперсекрецию слизи, цилиарную дискинезию и усиление экспрессии медиаторов воспаления в верхних дыхательных путях. В связи с этим обсуждается возможная связь симптомов ГЭРБ с хроническим риносинуситом, развитием аденоидно-тонзиллярной гипертрофии, острым и хроническим средним отитом, экссудативным средним отитом, дисфункцией слуховой трубы, хроническим тонзиллитом [5–8]. Учитывая неспецифический характер симптомов ГЭРБ во всем педиатрическом возрастном диапазоне, следует подчеркнуть важность тщательного сбора анамнеза и физикального осмотра всеми привлеченными специалистами (педиатрами, детскими отоларингологами и детскими гастроэнтерологами) до проведения инвазивных диагностических вмешательств.

Также обсуждается роль *Helicobacter pylori* в патогенезе рецидивирующей патологии верхних дыхательных путей. Микроорганизм обнаруживается не только в желудке, но и в слизистой оболочке полости рта и носа, в полипах носа [9, 10], а также у пациентов, страдающих как ГЭРБ, так и хроническим риносинуситом. Более того, *H. pylori* вызывает системное воспаление с последующим угнетением мукоцилиарного клиренса слизистой оболочки полости носа, что играет важную роль в патогенезе хронического риносинусита [11].

По данным проспективного исследования [12], подтверждена высокая частота инфицирования *H. pylori*

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Svetlana G. Gubanova¹, Irina V. Zelenkova¹, Viktor A. Gankovsky¹, Marina V. Yegorova¹, Julia G. Levina^{1, 2}, Elena V. Kaytukova^{1, 2}, Kamilla E. Efendieva^{1, 2}, Elena A. Vishneva^{1, 2}

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

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

Multidisciplinary Approach To The Problem Of Managing Children With Frequent Respiratory Infections Of The Upper Respiratory Tract: Key Results

Background. Recurrent upper respiratory diseases in children are an urgent and common issue in pediatrics. Comorbidities often lead to prolonged, complicated, or chronic course of the inflammatory process in the upper airways. **Objective. The aim of the study** — scientific evidence and complex technology development for the management of children with recurrent upper respiratory diseases according to implemented multidisciplinary personalized approach, complex of modern methods for diagnosing and health monitoring to achieve long-term remission. **Materials and methods.** The study included 115 children aged from 2 years 6 months to 17 years 11 months with recurrent upper respiratory diseases. Examination included: nasal cavity, nasopharynx and larynx endoscopy, abdomen ultrasound with aqueous-siphon test, tympanometry, and laboratory tests (total and specific IgE levels, antistreptolysin-O, microbiological study of nasopharynx and oropharynx discharge, enzyme-linked immunosorbent assay of feces on *Helicobacter pylori*). **Results.** The study has revealed high prevalence of associated allergic pathology in children with recurrent upper respiratory diseases. Allergic rhinitis was the most common (55 (48%) children). There was also a high prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD) (37 (32%) children). Clinical signs of GERD were revealed in patients with chronic diseases significantly more often than in children with acute ENT pathology (27 (38%) and 10 (23%) children, respectively). It confirms the role of this comorbid condition in the development and course of chronic inflammatory process of the upper airways. Obtained data analysis has shown high prevalence of allergic and gastrointestinal pathology in children with recurrent upper respiratory diseases. Diagnostic and management algorithm for patients with recurrent upper respiratory diseases as well as practical guidelines were prepared based on the study data. This algorithm will allow to implement the personalized multidisciplinary approach for the management of prior and comorbid diseases via modern informative diagnostic methods. The complex approach to timely physical examination and pathogenetic treatment will ensure control of the patient's condition and prevent the development of chronic ENT organ pathology in children.

Keywords: recurrent upper respiratory diseases, nasopharyngeal endoscopy, fiber-optic laryngoscopy, allergic rhinitis, gastroesophageal reflux

For citation: Namazova-Baranova Leyla S., Gubanova Svetlana G., Zelenkova Irina V., Gankovsky Viktor A., Yegorova Marina V., Levina Julia G., Kaytukova Elena V., Efendieva Kamilla E., Vishneva Elena A. Multidisciplinary Approach To The Problem Of Managing Children With Frequent Respiratory Infections Of The Upper Respiratory Tract: Key Results. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(6):534–545. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i6.2704>

у детей с хроническим тонзиллитом по сравнению с контрольной группой (пациенты с гипертрофией небных миндалин) при идентификации данного патогена в биоптатах небных миндалин, удаленных при тонзиллэктомии. Также у пациентов с хроническим тонзиллитом выявлена значимая взаимосвязь между положительным результатом обнаружения *H. pylori* и косвенными признаками ларингофарингеального рефлюкса при назофибrolарингоскопии (отек голосовых складок, диффузный отек гортани, гиперемия и гипертрофия задней комиссуры) [13].

Существующий на сегодняшний день стандартный подход к ведению детей с заболеваниями верхних дыхательных путей не учитывает влияния коморбидных состояний на течение основного заболевания, частоту рецидивов и развитие хронического воспалительного процесса. В связи с этим возникает проблема несвоевременной диагностики и лечения сопутствующей патологии, что зачастую является ключевым фактором низкой успешности в лечении частых инфекций верхних дыхательных путей.

В связи с этим очевидна необходимость тщательного подхода к диагностике и исключению сопутствующих патологических состояний, которые могут способствовать затяжному, рецидивирующему или осложненному течению воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей.

Таким образом, научное обоснование и разработка алгоритма мультидисциплинарного персонализированного подхода к ведению детей с частыми инфекциями верхних дыхательных путей с использованием современных высокоинформативных методов диагностики является актуальной темой.

Цель исследования

Цель данного исследования — научное обоснование и разработка комплексной технологии ведения детей с частыми инфекциями верхних дыхательных путей на основании разработанного мультидисциплинарного персонализированного подхода, комплекса современных методов диагностики и контроля состояния для достижения длительной ремиссии.

МЕТОДЫ

Некоторые результаты настоящего исследования были опубликованы ранее и описывали первые итоги анализа мультидисциплинарного подхода к проблеме частых инфекций верхних дыхательных путей у детей*.

Данная статья описывает результаты продолженной научно-исследовательской работы «Персонализированный комплексный мультидисциплинарный подход к ведению детей с рецидивирующими болезнями верхних дыхательных путей» НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», № государственной регистрации 121120900068-6.

Дизайн исследования

Проведено обследование 115 детей с частыми инфекциями верхних дыхательных путей с формированием групп пациентов с острыми и обострениями хронических заболеваний ЛОР-органов на момент проведения обследования.

Условия проведения

Исследование проводилось в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (Москва) с 2021 по 2023 г.

Критерии соответствия

В исследование были включены 115 пациентов с наличием в анамнезе частых инфекций верхних дыхательных путей в возрасте от 2 лет 6 мес до 17 лет 11 мес. Все дети проходили обследование и наблюдение в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». Родителем / законным представителем или самим участником старше 15 лет было подписано информированное добровольное согласие на обработку данных.

Основной исход исследования

Анализ результатов разработанного научно обоснованного алгоритма мультидисциплинарного персонализированного ведения детей с частыми инфекциями верхних дыхательных путей, включающего ключевые диагностические методики, необходимые для улучшения выявляемости коморбидных состояний, достижения и поддержания контроля над симптомами болезни.

Дополнительные исходы:

- анализ частоты и спектра сопутствующей патологии у детей с частыми инфекциями верхних дыхательных путей;
- выявление корреляции между заболеванием верхних дыхательных путей и сопутствующей патологией.

Методы оценки целевых показателей

В ходе разработки мультидисциплинарного персонализированного алгоритма обследования и ведения детей с частыми инфекциями верхних дыхательных путей на первом этапе обследования все пациенты были осмотрены оториноларингологом с проведением сбора анамнеза, выявлением симптомов острых или обострений хронических заболеваний верхних дыхательных путей, а также жалоб на наличие аллергической патологии и проблем со стороны ЖКТ.

Следующим диагностическим этапом был оториноларингологический осмотр с проведением эндоскопического осмотра полости носа, носоглотки и гортани. При этом оценивалось состояние полости носа, носоглотки (определялись степень гипертрофии глоточной миндалины, состояние глоточных устьев слуховых труб, признаки воспаления лимфоидной ткани), а также выполнялась фиброларингоскопия. При осмотре гортани учитывались косвенные признаки ГЭРБ (гиперемия и отек задних отделов гортани, в частности межчерпаловидной и постперстневидной областей).

Для исключения патологии среднего уха в исследовании использовался метод тимпанометрии, позволяющий регистрировать акустическое сопротивление звукопроводящего аппарата при изменении давления воздуха в наружном слуховом проходе.

Бактериологическое исследование флоры рото- и носоглотки выполнялось выборочно, с учетом клинической картины заболевания для идентификации

* Намазова-Баранова Л.С., Губанова С.Г., Вишнева Е.А., Зеленкова И.В., Ганковский В.А., Егорова М.В., Левина Ю.Г., Кайтукова Е.В., Эфендиева К.Е. Мультидисциплинарный подход к проблеме рецидивирующих заболеваний верхних дыхательных путей у детей. Промежуточные результаты исследования // *Педиатрическая фармакология*. 2022. Т. 19. № 6. С. 437–447. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2472>.

патогенной и нормальной микробиоты ЛОР-органов у пациентов с заболеваниями верхних дыхательных путей.

Для оценки состояния верхних отделов ЖКТ в качестве скрининговой методики для выявления признаков гастроэзофагеального рефлюкса как коморбидного состояния применялось ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости с водно-сифонной пробой. Первым этапом данного исследования был трансабдоминальный осмотр органов брюшной полости. Затем выполнялась водно-сифонная проба. Выявление УЗ-признаков изменения нормальной анатомии (расширение диаметра пищевода, изменение угла между осью пищевода и малой кривизной желудка) и повторных эпизодов ретроградного движения эхо-частиц из желудка в пищевод позволяло сделать вывод о недостаточности кардии (халазии). УЗ-метод является важным перспективным инструментом комплексного обследования пациентов с гастроэзофагеальным рефлюксом [14].

Дети с подозрением на ГЭРБ консультированы гастроэнтерологом. Выявленные изменения оценивались в корреляции с клиническими симптомами (изжоги, отрыжки, поперхивание, покашливание, охриплость, ощущение инородного тела в области гортаноглотки). Гастроэнтерологом рекомендовалась дальнейшая тактика диагностического обследования для обоснования назначения терапии. В частности, выборочно назначался иммуноферментный экспресс-тест кала на *H. pylori*. Данная диагностическая методика является методом массового скрининга инфекции *H. pylori*, так как является информативным, неинвазивным, достаточно недорогим и легковыполнимым тестом.

Для исключения или подтверждения наличия аллергических заболеваний у пациента в комплекс мероприятий было включено аллергообследование. После сбора анамнеза врачом аллергологом-иммунологом и предварительного осмотра пациента в качестве диагностической методики использовался метод определения общего и аллерген-специфических IgE в сыворотке крови (IgE total — иммунохемилюминесцентный метод и наличие специфических антител класса IgE — метод ImmunoCAP). При повторном консультировании аллерголог-иммунолог интерпретировал результаты обследования параллельно с оценкой клинических симптомов.

ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Тема научно-исследовательской работы одобрена Локальным этическим комитетом (протокол № 148 от 15.01.2021) в рамках утверждения плана научных

работ научно-техническим советом ЦКБ РАН. Включение в исследование проводили при получении подписанного информированного добровольного согласия на обследование от родителя или законного представителя ребенка либо от ребенка, достигшего возраста 15 лет.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Анализ данных проводился с использованием R (версия 4.1.3). Для проверки нормальности распределения количественных показателей применялись критерий Шапиро – Уилка (если $n < 50$) и критерий Колмогорова – Смирнова (если $n \geq 50$). Во всех случаях распределение отличалось от нормального. Описания количественных признаков содержали медиану и интерквартильный размах (Median (IQR)). Для сравнения количественных признаков в независимых группах применялся критерий Манна – Уитни (при сравнении двух групп). Для сравнения категориальных признаков использовались критерий хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. Различия с $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки (групп) исследования

Всего в исследование были включены 115 детей в возрасте от 2 лет 6 мес до 17 лет 11 мес с частыми инфекциями верхних дыхательных путей и различными сопутствующими заболеваниями. Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в табл. 1.

В результате комплексного обследования у 43 пациентов (37%) диагностированы острые состояния (табл. 2).

В группу детей с острым аденоидитом вошли 38 пациентов. В структуре выявленной сопутствующей патологии у детей с данным диагнозом преобладала аллергическая патология. Структура аллергической патологии в группе детей с острым аденоидитом представлена на рис. 1.

Всего в группе детей с острым аденоидитом у половины (19 (50%) пациентов) диагностирован аллергический ринит. Почти в трети случаев (у 11 (29%) детей) диагноз аллергического ринита был подтвержден впервые. При этом у 11 пациентов с предварительным диагнозом «аллергический ринит» уровни общего IgE не выходили за пределы референсных значений, а по результатам ImmunoCAP была подтверждена сенсibilизация к пыльцевым, бытовым аллергенам и эпидермальным аллергенам животных. На этапе клинического осмотра при сборе анамнеза о наличии пищевой аллергии у детей сообщили лишь 2 (5%) родителя. По результатам аллерго-

Таблица 1. Характеристика участников исследования

Table 1. Characteristics of study participants

Пол	Количество пациентов / % от общего количества	Средний возраст, годы / Median (IQR)
Мальчики	64 / 56	9,33 ± 4,3 / 9,4 (6,2; 13,1)
Девочки	51 / 44	9,03 ± 3,2 / 8,6 (5,7; 13,5)
Всего	115 / 100	9,7 ± 4,3 / 9,3 (5,8; 13,4)

Таблица 2. Характеристика пациентов с острой ЛОР-патологией

Table 2. Characteristics of patients with acute ENT pathology

Диагноз	Количество пациентов / % от общего количества	Средний возраст, годы / Median (IQR)
Острый аденоидит	38 / 33	7,1 ± 3,1 / 6,5 (4,9; 8,7)
Острый риносинусит	2 / 2	9,1 ± 5,0 / 9,1 (7,3; 10,9)
Острый средний отит	3 / 3	4,4 ± 2,0 / 4,4 (3,7; 5,1)

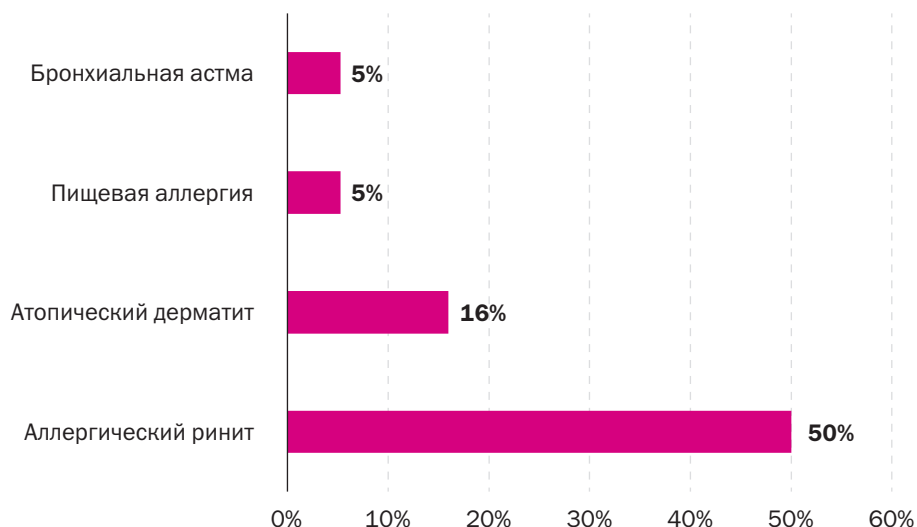


Рис. 1. Структура аллергической патологии в группе детей с диагнозом «острый аденоидит»

Fig. 1. Structure of allergic pathology in the group of children with “acute adenoiditis”

обследования сенсибилизация к пищевым аллергенам была выявлена у 23 (61%) детей, что может свидетельствовать о латентной пищевой аллергии. Также в этой группе пациентов диагностировано 2 случая бронхиальной астмы (5%), в одном из которых диагноз был выставлен впервые.

По данным фиброларингоскопии патологии гортани и косвенных признаков ГЭРБ выявлено не было. У 9 детей (24%) с острым аденоидитом при УЗИ брюшной полости с водно-сифонной пробой были выявлены признаки ГЭРБ. По данным лабораторного обследования *H. pylori* в группе пациентов с острым аденоидитом не выявлен.

У 8 пациентов (21%) с диагнозом «острый аденоидит» диагностирована патология слуховых труб с клиническими проявлениями в виде тугоухости. Эта патология тесно связана как непосредственно с воспалением глоточной миндалины, так и с гипертрофией аденоидов, возникающей в результате повторных воспалений в области носоглотки.

При анализе результатов бактериологических посевов из носоглотки в данной группе детей чаще всего

определялись ассоциации микроорганизмов, содержащие *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*. Частота встречаемости представителей микробиоты представлена на рис. 2.

Микробиота ротоглотки была представлена комменсальной микрофлорой в виде *Streptococcus viridans*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus epidermidis*. В единичных случаях были выделены *M. catarrhalis*, *Str. pneumoniae* и *P. aeruginosa*, что, скорее всего, было связано с течением острого аденоидита и основным симптомом этого состояния — стеканием слизи из носоглотки по задней стенке глотки.

У 2 (2% от общего количества обследованных) пациентов диагностирован острый риносинусит. Коморбидной патологией пациентов с острым риносинуситом был аллергический ринит, при этом в одном случае диагностирована сенсибилизация только к плесневым грибам, а в другом случае подтвержден поллиноз и выявлен высокий уровень специфических антител (5-й и 6-й класс) к эпидермальным аллергенам кошки

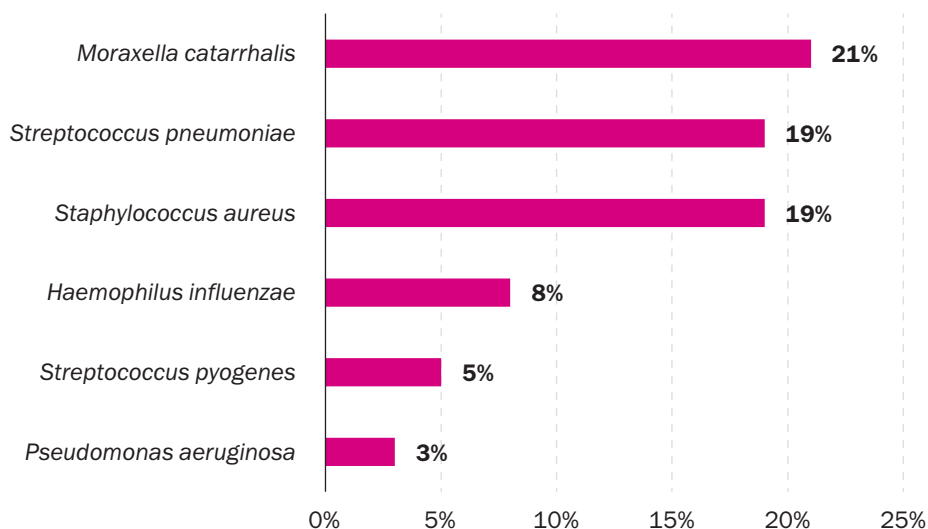


Рис. 2. Микробиота носоглотки у пациентов с диагнозом «острый аденоидит»

Fig. 2. Oropharyngeal microbiota in the group of patients with “acute adenoiditis”

и собаки, при этом уровень общего IgE был в пределах нормы.

По результатам микробиологического исследования отделяемого из носа у 1 (50%) ребенка выявлен *H. influenzae*. По результатам исследования микробиоты ротоглотки у 1 (50%) ребенка выявлена ассоциация патогенных и комменсальных микроорганизмов (*H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *Str. mitis*).

При эндоскопическом осмотре полости носа, носоглотки и гортани у пациентов с острыми риносинуситами патологии не выявлено. По результатам УЗИ брюшной полости с водно-сифонной пробой признаки ГЭРБ определялись у 1 (50%) ребенка, у которого в процессе диагностики аллергологом впервые подтвержден диагноз бронхиальной астмы.

Острые средние отиты диагностированы в 3 (3%) случаях. У всех детей сопутствующей патологией был аллергический ринит, у 1 ребенка выявлен атопический дерматит. По результатам лабораторного обследования определены высокие уровни специфических антител к пыльце деревьев (5-й и 6-й класс), сорных и злаковых трав (2-й и 3-й класс). Показатели общего IgE не выходили за референсные значения. В мазках из носоглотки и ротоглотки патогенной флоры не выделено. При эндоскопии носоглотки у этих пациентов выявлена гипертрофия аденоидов II степени. По данным фиброларингоскопии и УЗИ брюшной полости с водно-сифонной пробой у детей с острыми средними отитами отклонений выявлено не было. Посевы отделяемого из носо- и ротоглотки роста микрофлоры не дали.

В целом, анализируя коморбидную патологию участников исследования с острой ЛОР-патологией, следует отметить, что преимущественно была выявлена аллергическая патология в виде аллергического ринита (всего 24 (56%) пациента, из них 19 — среди детей с острым аденоидитом, 3 — с острым средним отитом, 2 — с острым риносинуситом), бронхиальной астмы (3 (7%) детей), атопического дерматита (7 (16%) пациентов) и пищевой аллергии (2(5%) ребенка).

Впервые диагноз аллергического ринита в группе детей с острым аденоидитом был подтвержден у 11 (29%) пациентов, бронхиальная астма впервые выявлена у 2 (5%) детей с диагнозами «острый риносинусит» и «острый аденоидит». Признаки ГЭРБ были обнаружены у пациентов с острым аденоидитом и острым риносинуситом (всего у 10 (23%) детей: у 9 — с острым аденоидитом и у 1 — с острым риносинуситом).

У 72 (63%) пациентов на момент обследования диагностирована хроническая патология в виде заболеваний, представленных в табл. 3.

Наиболее часто диагностирован хронический тонзиллит — 45 пациентов (39%).

У 22 (49%) пациентов с хроническим тонзиллитом диагностирована коморбидная патология в виде аллергического ринита. Кроме того, у 4 (9%) детей подтверждены бронхиальная астма, пищевая аллергия и атопический дерматит.

По данным эндоскопического исследования ЛОР-органов пациентов с диагнозом «хронический тонзиллит» у 8 (18 %) детей была выявлена гипертрофия аденоидов II степени, у 4 (9 %) — гипертрофия аденоидов II–III степени. У 2 (4 %) пациентов при фиброларингоскопии отмечались косвенные признаки гастроэзофагеального рефлюкса (гиперемия и отек слизистой оболочки задних отделов гортани, в частности межчерпаловидной и постперстневидной областей). При УЗИ брюшной полости с водно-сифонной пробой у этих пациентов были выявлены симптомы гастроэзофагеального рефлюкса. Гастроэнтерологом рекомендована эзофагогастродуоденоскопия, по результатам которой диагноз ГЭРБ был подтвержден. В целом по данным УЗИ брюшной полости с водно-сифонной пробой среди больных хроническим тонзиллитом у 14 (31%) пациентов были выявлены признаки гастроэзофагеального рефлюкса. По данным лабораторного обследования *H. pylori* был выявлен у 1 (2%) ребенка с подтвержденным при эзофагогастродуоденоскопии диагнозом ГЭРБ.

По данным лабораторного исследования у 12 (27%) пациентов с хроническим тонзиллитом выявлено повышение уровня АСЛ-О. Преимущественно определялось незначительное повышение данного лабораторного показателя (от 209 до 317 МЕ/мл при норме до 200 МЕ/мл) — 9 (20%) детей. У 3 (7%) пациентов выявлено значительное повышение уровня АСЛ-О (от 703 до 1333 МЕ/мл при норме до 200 МЕ/мл).

Бактериологическое исследование посевов из ротоглотки было выполнено 16 (36%) пациентам. Результаты данного обследования представлены на рис. 3. В посевах выделены подтипы факультативно-анаэробных бактерий из семейства *Streptococcaceae* (*S. mitis* и *S. viridans*), что соответствует нормальной микрофлоре ротоглотки, *S. aureus*, а также ассоциации микроорганизмов.

У 24 детей диагностирована гипертрофия глоточной миндалины. Распределение степени гипертрофии аденоидов в зависимости от возраста представлено в табл. 4.

В группе детей с гипертрофией аденоидов у 11 (46%) пациентов выявлены признаки ГЭРБ по УЗИ брюшной полости с водно-сифонной пробой. При фиброларингоскопии у этих детей патология не определялась. Также в группе пациентов с гипертрофией аденоидов диагностирована следующая сопутствующая патология:

- аллергический ринит — у 8 (33%);
- бронхиальная астма — у 4 (4%).

Кроме того, диагностирована патология, непосредственно связанная с основным диагнозом:

- экссудативный средний отит — в 2 (8%) случаях;
- дисфункция слуховой трубы (тубоотит) — в 2 (8%) случаях.

Хронический риносинусит был выявлен у 3 (3%) пациентов. Средний возраст детей с хроническим риносинуситом составил $14,0 \pm 4,1$ года. У этих пациентов диагностирована следующая сопутствующая патология:

Таблица 3. Характеристика пациентов с хронической ЛОР-патологией
Table 3. Characteristics of patients with chronic ENT pathology

Диагноз	Количество пациентов / % от общего количества	Средний возраст, годы / Median (IQR)
Хронический тонзиллит	45 / 39	$12,4 \pm 3,7$ / 12,7 (9,9; 14,9)
Гипертрофия аденоидов	24 / 21	$7,6 \pm 3,3$ / 6,3 (4,5; 8,9)
Хронический риносинусит	3 / 3	$14,0 \pm 3,9$ / 16,3 (12,8; 16,4)

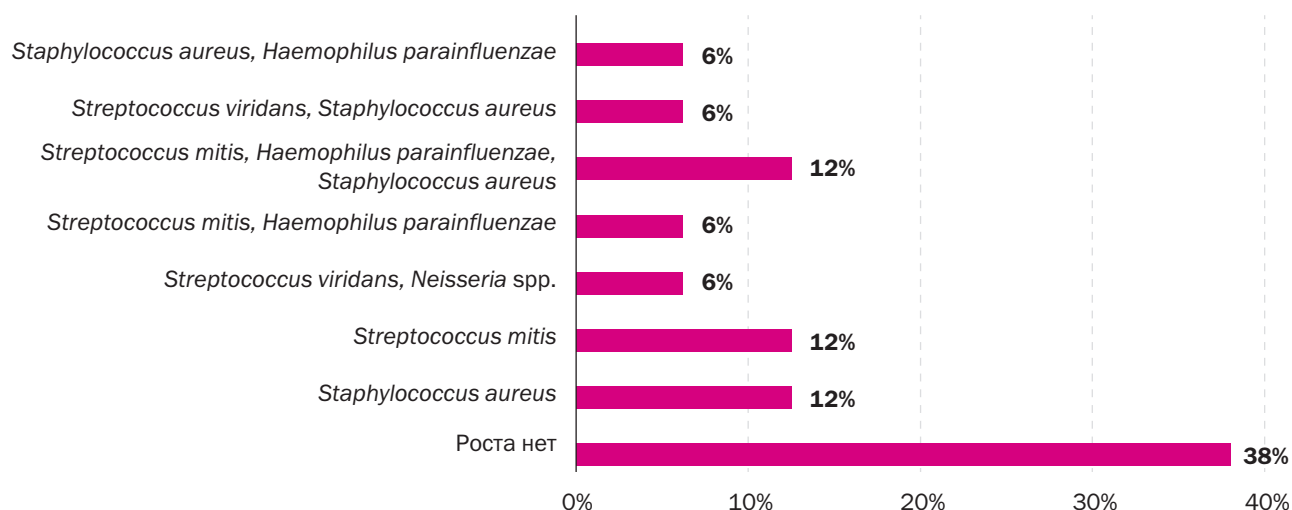


Рис. 3. Микробиота ротоглотки в группе пациентов с диагнозом «хронический тонзиллит»

Fig. 3. Oropharyngeal microbiota in the group of patients with "chronic tonsillitis"

- аллергический ринит — 1 пациент (33%);
- признаки ГЭРБ (по данным УЗИ брюшной полости с водно-сифонной пробой) — 2 (67%) пациента;
- искривление носовой перегородки — 1 пациент (33%).

При эндоскопическом осмотре полости носа, носоглотки и гортани у данной группы пациентов патологии не выявлено. Уровень IgE у всех пациентов с хроническим риносинуситом отмечался в пределах возрастных референсных интервалов. По результатам аллергообследования у 1 ребенка (33%) выявлена низкая и средняя концентрация антител (1-й и 2-й класс сенсibilизации) к пыльце сорных трав и деревьев.

При микробиологическом исследовании отделяемого из носоглотки определена *M. catarrhalis* у 1 (33%) пациента. По результатам исследования микробиоты ротоглотки патогенной флоры не обнаружено.

Таким образом, в группе детей с хронической патологией верхних дыхательных путей, помимо аллергической патологии (аллергический ринит — 31 (43%) пациент, бронхиальная астма — 8 (11%) детей, атопический дерматит — 4 (6%) ребенка, пищевая аллергия — 4 (6%) пациента), выявлена высокая частота патологии пищеварительного тракта в виде признаков ГЭРБ (27 (38%) из 72 обследованных детей).

В целом при анализе определенной в исследовании коморбидной патологии у детей с частыми инфекциями верхних дыхательных путей следует отметить, что аллергические болезни преобладали у пациентов как с острой, так и с хронической патологией. Спектр выявленной аллергической патологии представлен на рис. 4.

Признаки ГЭРБ в качестве сопутствующей патологии в группе детей с хроническими состояниями выявлены значительно чаще, чем у пациентов с острыми заболеваниями (27 (38%) и 10 (23%) детей соответственно), что подтверждает роль ГЭРБ в развитии хронической патологии верхних дыхательных путей ($p < 0,05$). Ассоциации между косвенными признаками ГЭРБ при фиброларингоскопии и данными УЗИ с водно-сифонной пробой в нашем исследовании выявить не удалось ($p = 0,845$).

На основании разработанной комплексной программы ведения пациентов с частыми инфекциями верхних дыхательных путей в соответствии с выявленной патологией были проведены лечебные вмешательства:

- курс промывания носоглотки методом перемещения пациентам с диагнозом «острый аденоидит»;
- курс продувания слуховых труб по Политцеру, пневмомассаж барабанных перепонки детям с сопутствующим тугоухитом;
- курс инструментального промывания лакун миндалин пациентам с диагнозом «хронический тонзиллит».

На фоне индивидуальных консервативных лечебных процедур у всех детей была отмечена выраженная положительная динамика.

Учитывая клиническую картину ЛОР-заболевания, назначалась медикаментозная терапия. Так, детям с острым риносинуситом, с острым средним отитом в соответствии с клиническими рекомендациями назначалась антибактериальная терапия. Пациенты с острым аденоидитом и подтвержденным аллергическим ринитом получили курс топических глюкокортикоидов эндона-

Таблица 4. Распределение степени гипертрофии аденоидов в зависимости от возраста

Table 4. Distribution of adenoid hypertrophy degree by age

Степень гипертрофии аденоидов	Количество пациентов / % от всех пациентов с гипертрофией аденоидов	Средний возраст, годы / Median, (IQR)
I	9 / 38	10,3 ± 3,7 / 6,9 (6,0; 13,4)
II	9 / 38	7,4 ± 3,1 / 6,5 (4,9; 8,7)
II–III	6 / 25	5,5 ± 2,0 / 5,6 (3,9; 7,7)

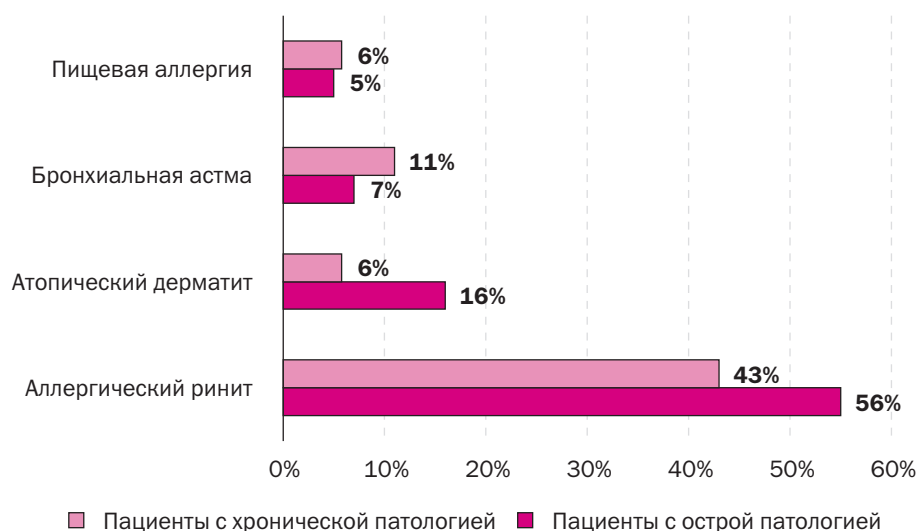


Рис. 4. Спектр выявленной аллергической патологии в группах детей с острой и хронической патологией верхних дыхательных путей
Fig. 4. Spectrum of revealed allergic pathology in children's groups with acute and chronic upper respiratory diseases

зально. Пациенты с хронической патологией медикаментозной терапии не получали.

Также все пациенты с выявленной коморбидной патологией в виде аллергических заболеваний и патологии ЖКТ выполняли рекомендации профильных специалистов с назначением последующего наблюдения в динамике.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным проведенного исследования выявлена высокая частота аллергической патологии у детей с частыми инфекциями верхних дыхательных путей. Полученные сведения позволяют сделать вывод, что именно наличие аллергического ринита является ведущим коморбидным состоянием, способствующим развитию рецидивирующих острых воспалений носоглотки у детей, вследствие чего возникает стойкое затруднение носового дыхания с развитием хронической патологии — гипертрофии глоточной миндалины. Это подтверждает данные о влиянии аллергической патологии на состояние лимфоидного кольца, развитие аденоидной гиперплазии с вовлечением в патологический процесс окружающих органов (околоносовых пазух носа, слуховых труб) с риском хронизации воспалительного процесса при несвоевременном терапевтическом вмешательстве. Выявленные в исследовании данные согласуются с публикациями [15–17]. Учитывая высокую частоту впервые выявленных аллергических заболеваний у детей с частыми инфекциями верхних дыхательных путей, стоит подчеркнуть недооценку клинических проявлений аллергической патологии. Это особенно важно при диагностике бронхиальной астмы.

Кроме того, следует учитывать взаимовлияние патологии верхних дыхательных путей и коморбидных состояний. Доказано, что наличие одной или нескольких сопутствующих аллергическому риниту коморбидностей (в частности, аденоидной гиперплазии, деформации носовой перегородки с обструкцией носового дыхания) связано с более выраженной тяжестью и продолжительностью заболевания, негативным влиянием на качество жизни, худшим контролем и отсутствием улучшения при медикаментозном лечении аллергического ринита у детей [15]. Также аллергический ринит,

не являясь непосредственно причиной развития патологического процесса в околоносовых синусах, играет роль фактора, модифицирующего риск развития и особенности течения острого риносинусита. Сообщается, что по сравнению с детьми без аллергического ринита у детей с поллинозом в период пыления причинно-значимых аллергенов чаще развиваются орбитальные осложнения острого риносинусита [17].

Назначение адекватной терапии детям с клиническими проявлениями аллергии и патологии носоглотки также является важным критерием предупреждения осложнений и хронизации воспаления. По результатам нашего исследования, у половины детей с острым аденоидитом выявлен аллергический ринит. Известно, что у детей с сезонным аллергическим ринитом (сенсibilизация к пыльце березы) в период пыления в отсутствие адекватной терапии развивается сезонная гипертрофия аденоидов. Наоборот, у детей, получающих ирригационную терапию с курсом топических стероидов и антигистаминные препараты, сезонной гипертрофии аденоидов не выявляется [18].

Обращает на себя внимание сочетание высокой частоты подтвержденного аллергического ринита (50%) и пищевой аллергии (5% подтвержденной клинически значимой пищевой аллергии и 60,5% латентной пищевой аллергии) в группе детей с острым аденоидитом с выявленными УЗ-признаками ГЭРБ (24%). По данным литературы [19], при наличии пищевой аллергии у детей отмечается более высокая частота глотательных движений в связи с зудом слизистой оболочки ротовой полости. Частое глотание приводит к транзиторному расслаблению нижнего пищеводного сфинктера, что способствует рефлюксу. С другой стороны, воспалительная реакция при ГЭРБ может быть более выраженной на фоне ранее существовавшего эозинофильного воспаления верхних дыхательных путей вследствие аллергического ринита. Возможно, наличие симптомов ГЭРБ у этих детей было связано с проявлениями аллергической патологии и являлось следствием, а не причиной мультикоморбидности. В нашем исследовании ассоциация симптомов у пациентов с множественной коморбидностью не выявлена ($p > 0,05$). Описанные коморбидные состояния могут взаимно усиливать негативное влияние на состояние здоровья, в связи с чем

такие пациенты требуют мультидисциплинарного подхода к диагностике, лечению и наблюдению для предупреждения возможного развития хронических патологических изменений.

По результатам нашего исследования, при аллергообследовании использование лабораторного метода определения общего IgE нецелесообразно в связи с низкой диагностической ценностью данного показателя. Метод ImmunoCAP является достоверной методикой определения уровня сенсибилизации [20]. Интерпретация результатов аллергообследования аллергологом-иммунологом является неотъемлемой частью диагностического процесса.

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают, что детям с хронической воспалительной патологией глотки, учитывая данные анамнеза, целесообразно рекомендовать аллергообследование. Своевременная диагностика аллергии необходима как для выбора стратегии терапии аллергического заболевания, так и для дальнейшего прогноза течения основной патологии верхних дыхательных путей конкретного пациента.

Полученные результаты подтверждают данные научных публикаций о прямой корреляции возраста и степени гипертрофии глоточной миндалины: наибольшая степень гипертрофии аденоидов определяется у детей дошкольного возраста, а наименьшая степень, близкая к возрастной норме, — в препубертатном возрасте [21].

При анализе состава микробиоты ротоглотки у детей с хроническим тонзиллитом авторами не выявлено существенных различий с результатами исследования детей с другой патологией верхних дыхательных путей. По данным публикаций, традиционное представление о том, что хронический тонзиллит вызывается исключительно одним видом бактерий, колонизирующим поверхность ткани, подвергается сомнению [22]. По последним сведениям, на гиперплазию и увеличение тканей лимфоидного кольца могут влиять различные условно-патогенные, комменсальные и патогенные микроорганизмы, а также реакция иммунной системы на них. Результаты различных исследований предполагают потенциальную связь между нарушением регуляции микробиома и развитием или прогрессированием аденоидно-тонзиллярного заболевания [23]. Хотя получить всестороннее понимание роли микробиома аденоидов и небных миндалин и потенциального влияния на иммунную регуляцию и восприимчивость к заболеваниям по данным бактериологического исследования посевов отделяемого из рото- и носоглотки не удастся. Важно отметить, что методы культивирования на основе мазков идентифицируют только бактерии, присутствующие на поверхности, и потенциально пропускают те, которые находятся в глубоких криптах лимфоидной ткани. Следовательно, культуральные мазки имеют ограничения в клинической практике. Тем не менее, в некоторых клинических ситуациях данные бактериологического исследования необходимы.

Имеющиеся на современном этапе доказательства влияния ГЭРБ на развитие частых инфекций верхних дыхательных путей [24] подтверждают необходимость совершенствования многопараметрического диагностического подхода для выработки персонализированных терапевтических вмешательств. В нашем исследовании признаки ГЭРБ были выявлены у каждого третьего пациента с хроническим

тонзиллитом (у 14 из 45 детей (31%)). Соблюдение рекомендаций гастроэнтеролога пациентами с выявленной сопутствующей патологией ЖКТ и проведение курса консервативной терапии хронического тонзиллита позволяют добиться стойкой ремиссии, предупреждают развитие осложнений как основного, так и сопутствующего заболеваний.

На основании результатов проведенного научного исследования авторами представлены алгоритм ведения и практические рекомендации (рис. 5).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Всем пациентам с частыми инфекциями верхних дыхательных путей при обследовании оториноларингологом, помимо рино-, фаринго- и отоскопии, рекомендуется выполнять диагностическое эндоскопическое исследование полости носа, носоглотки и гортани.

При выявлении клинических признаков аллергической патологии, косвенных признаков ГЭРБ необходимо рекомендовать осмотр профильных специалистов (врача аллерголога-иммунолога, врача-гастроэнтеролога) с назначением дополнительных методов обследования для уточнения диагноза.

Дополнительные методы обследования, в частности методы лабораторной диагностики, рекомендовано назначать с учетом клинической информативности.

При подтверждении коморбидного состояния пациент должен получать комплексную персонализированную терапию с оценкой эффективности лечения для достижения контроля над болезнью с последующим динамическим наблюдением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе изложены результаты научного обоснования мультидисциплинарного подхода к обследованию и ведению детей с частыми инфекциями верхних дыхательных путей с использованием современных высокоинформативных методов диагностики. На основании проведенного исследования авторским коллективом представлены алгоритм и практические рекомендации ведения детей с данной проблемой.

Включение в мультидисциплинарный персонализированный алгоритм обследования консультаций педиатра, аллерголога и гастроэнтеролога, а также проведение диагностической эндоскопии ЛОР-органов и УЗИ брюшной полости с водно-сифонной пробой позволяют не только оптимизировать диагностику, но и определить тактику ведения пациентов с патологией верхних дыхательных путей.

Полученные в исследовании данные позволяют персонализировать терапию пациентов с сопутствующей аллергией и патологией ЖКТ, выработать скоординированную терапевтическую стратегию, а также использовать мероприятия контроля как основной, так и сопутствующей коморбидной патологии, определяющей течение и прогноз при различных частых инфекциях верхних дыхательных путей. Внедрение персонализированного комплексного мультидисциплинарного подхода в клиническую практику позволит повысить качество предоставляемой медицинской помощи и, как результат, будет способствовать укреплению и сохранению здоровья детей.

ВКЛАД АВТОРОВ

Л.С. Намазова-Баранова — научное руководство, разработка дизайна исследования, проведение критического анализа материалов и формирование выводов.

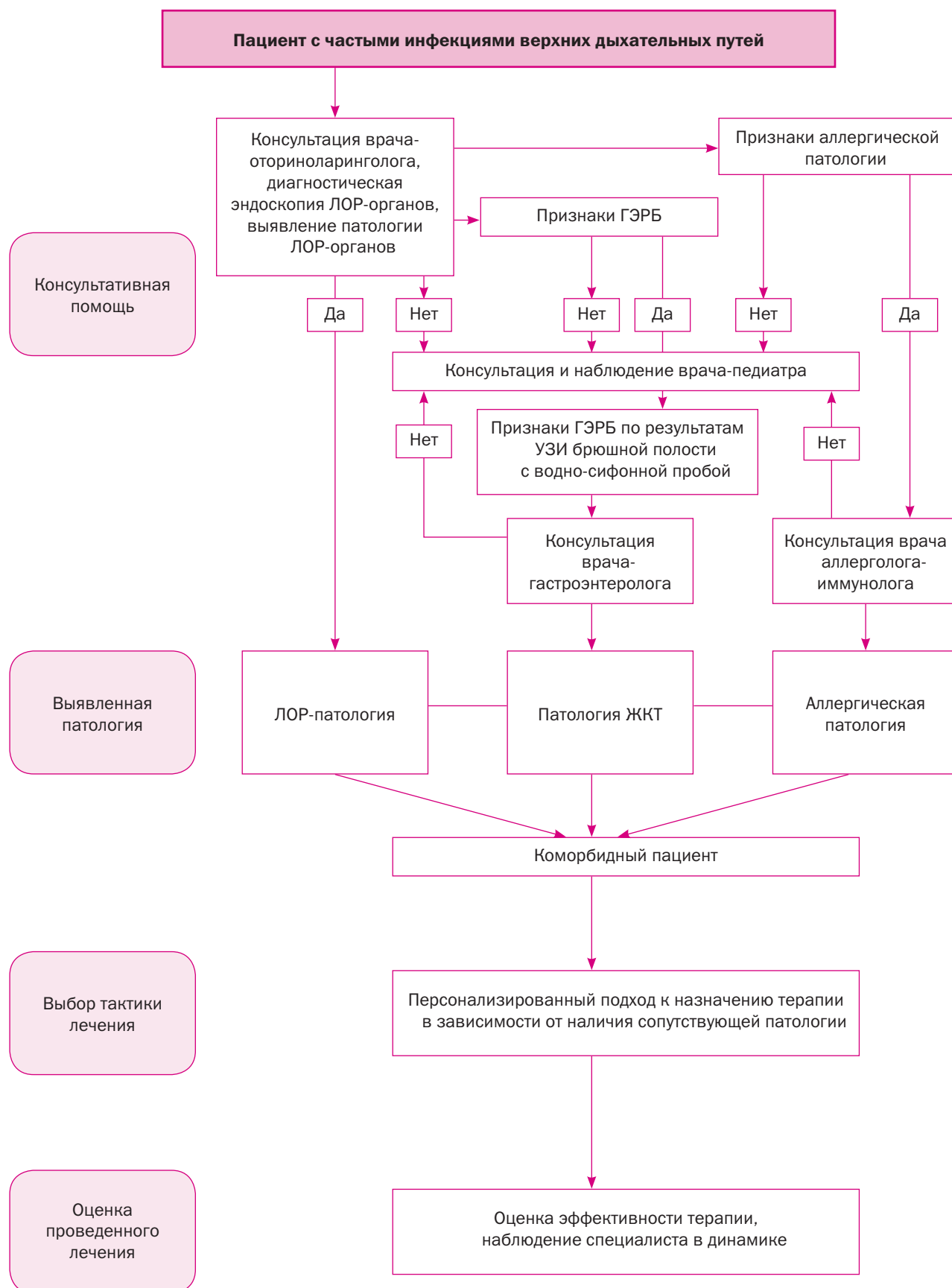


Рис. 5. Алгоритм диагностики и ведения пациентов с частыми инфекциями верхних дыхательных путей

Примечание. ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; УЗИ — ультразвуковое исследование; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Fig. 5. Diagnostic and management algorithm for patients with recurrent upper respiratory diseases

Note. GERD (ГЭРБ) — gastroesophageal reflux disease; US (УЗИ) — ultrasound; GIT (ЖКТ) — gastrointestinal tract.

С.Г. Губанова — сбор данных, разработка дизайна исследования, проведение критического анализа материалов и формирование выводов, написание текста рукописи.

И.В. Зеленкова — сбор данных, обзор и подбор публикаций по теме статьи.

В.А. Ганковский — сбор данных, обзор и подбор публикаций по теме статьи.

М.В. Егорова — сбор данных, обзор и подбор публикаций по теме статьи.

Ю.Г. Левина — сбор данных, обзор и подбор публикаций по теме статьи.

Е.В. Кайтукова — сбор данных, обзор и подбор публикаций по теме статьи.

К.Е. Эфендиева — сбор данных, обзор и подбор публикаций по теме статьи.

Е.А. Вишнева — проведение критического анализа материалов и формирование выводов.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Leyla S. Namazova-Baranova — scientific counseling, study design, critical analysis of materials, drawing conclusions.

Svetlana G. Gubanova — data collection, study design, critical analysis of materials, drawing conclusions, manuscript writing.

Irina V. Zelenkova — data collection, review and selection of publications on the topic of the manuscript.

Viktor A. Gankovsky — data collection, review and selection of publications on the topic of the manuscript.

Marina V. Yegorova — data collection, review and selection of publications on the topic of the manuscript.

Julia G. Levina — data collection, review and selection of publications on the topic of the manuscript.

Elena V. Kaytukova — data collection, review and selection of publications on the topic of the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Shedden A. Impact of nasal congestion on quality of life and work productivity in allergic rhinitis: findings from a large online survey. *Treat Respir Med.* 2005;4(6):439–446. doi: <https://doi.org/10.2165/00151829-200504060-00007>
- Katle EJ, Hart H, Kjaergaard T, et al. Nose-and sinus-related quality of life and GERD. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012;269(1):121–125. doi: <https://doi.org/10.1007/s00405-011-1675-y>
- Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Cesar JA, Chadha NK. Intranasal corticosteroids for nasal airway obstruction in children with moderate to severe adenoidal hypertrophy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;2008(3):CD006286. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006286.pub2>
- Marseglia GL, Poddighe D, Caimmi D, et al. Role of adenoids and adenoiditis in children with allergy and otitis media. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009;9(6):460–464. doi: <https://doi.org/10.1007/s11882-009-0068-4>
- Evcimik MF, Dogru M, Cirik AA, Nepesov MI. Adenoid hypertrophy in children with allergic disease and influential factors. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(5):694–697. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.02.017>
- Lechien JR, Hans S, Simon F, et al. Association Between Laryngopharyngeal Reflux and Media Otitis: A Systematic Review. *Otol Neurotol.* 2021;42(7):e801–e814. doi: <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000003123>
- Dziekiewicz M, Cudejko R, Banasiuk M, et al. Frequency of Gastroesophageal Reflux Disease in Children with Adenoid Hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020;138:110304. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110304>
- Tumgor G, Midilli R, Doganavsargil B, et al. Gastroesophageal Reflux with Children Requiring Adenotonsillectomy. *Minerva Pediatr.* 2021;73(3):256–262. doi: <https://doi.org/10.23736/S2724-5276.17.04354-7>

Kamilla E. Efendieva — data collection, review and selection of publications on the topic of the manuscript.

Elena A. Vishneva — critical analysis of materials, drawing conclusions.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

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

С.Г. Губанова

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

И.В. Зеленкова

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

В.А. Ганковский

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

М.В. Егорова

<https://orcid.org/0000-0001-9805-1938>

Ю.Г. Левина

<https://orcid.org/0000-0002-2460-7718>

Е.В. Кайтукова

<https://orcid.org/0000-0002-8936-3590>

К.Е. Эфендиева

<https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

Е.А. Вишнева

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

- Lee JA, Schaffer CE, Mehta CH, et al. Impact of Early Gastroesophageal Reflux Disease on Childhood Otolologic Outcomes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020;134:110069. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110069>
- Zika G, Fousekis FS, Exarchakos G, Baltayiannis G. Detection of Helicobacter Pylori in Nasal Polyps: An Epidemiological Study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023;75(Suppl 1):1084–1089. doi: <https://doi.org/10.1007/s12070-023-03585-9>
- Sahin E, Katar MK, Haberal Can I. Impact of gastric Helicobacter pylori infection on nasal mucociliary clearance. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(10):2761–2765. doi: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06089-2>
- Doulberis M, Kountouras J, Stadler T, et al. Association between Helicobacter pylori Infection and Nasal Polyps: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Microorganisms.* 2023;11(6):1581. doi: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11061581>
- Siupsinskiene N, Katutiene I, Jonikiene V, et al. Helicobacter pylori in the tonsillar tissue: a possible association with chronic tonsillitis and laryngopharyngeal reflux. *J Laryngol Otol.* 2017;131(6):549–556. doi: <https://doi.org/10.1017/S0022215117000597>
- Esposito F, Di Serafino M, Mercogliano C, et al. The pediatric gastrointestinal tract: ultrasound findings in acute diseases. *J Ultrasound.* 2019;22(4):409–422. doi: <https://doi.org/10.1007/s40477-018-00355-0>
- Mariño-Sánchez F, Valls-Mateus M, de Los Santos G, et al. Multimorbidities of Pediatric Allergic Rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019;19(2):13. doi: <https://doi.org/10.1007/s11882-019-0843-9>
- Baroody FM, Mucha SM, deTineo M, Naclerio RM. Evidence of maxillary sinus inflammation in seasonal allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;146(6):880–886. doi: <https://doi.org/10.1177/0194599811435972>

17. Holzmann D, Willi U, Nadal D. Allergic rhinitis as a risk factor for orbital complication of acute rhinosinusitis in children. *Am J Rhinol*. 2001;15(6):387–390.

18. Dogru M, Evcimik MF, Calim OF. Does adenoid hypertrophy affect disease severity in children with allergic rhinitis? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(1):209–213. doi: <https://doi.org/10.1007/s00405-016-4196-x>

19. Feng MC, Tsai YG, Chang YH, et al. Allergic rhinitis as a key factor for the development of gastroesophageal reflux disease in children. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54(6):1167–1174. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.08.008>

20. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J*. 2020;13(2):100080. doi: <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100080>

21. Ishida T, Manabe A, Yang SS, et al. Patterns of adenoid and tonsil growth in Japanese children and adolescents: A longitudinal study.

Sci Rep. 2018;8(1):17088. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35272-z>

22. Kostić M, Ivanov M, Babić SS, et al. Analysis of tonsil tissues from patients diagnosed with chronic tonsillitis-microbiological profile, biofilm-forming capacity and histology. *Antibiotics*. 2022;11(12):1747. doi: <https://doi.org/10.3390/antibiotics11121747>

23. Subtil J, Rodrigues JC, Reis L, et al. Adenoid bacterial colonization in a pediatric population. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(4):1933–1938. doi: <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4493-z>

24. Rosen N, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the north American society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition (NASPGHAN) and the European society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(3):516–554. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001889>

Статья поступила: 27.10.2023, принята к печати: 18.12.2023
The article was submitted 27.10.2023, accepted for publication 18.12.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Губанова Светлана Геннадьевна, к.м.н. [**Svetlana G. Gubanova**, MD, PhD]; **адрес:** 119333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1 [**address:** 10 Fotievoy Str., build 1, Moscow, 119333, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 400-47-33; **e-mail:** svetlanagub@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 8275-0163

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук [**Leyla S. Namazova-Baranova**, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** leyla.s.namazova@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 1312-2147

Зеленкова Ирина Валерьевна, к.м.н. [**Irina V. Zelenkova**, MD, PhD]; **e-mail:** izelen@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 6206-6040

Ганковский Виктор Анатольевич, к.м.н. [**Viktor A. Gankovskii**, MD, PhD]; **e-mail:** s.slono2012@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 2745-7739

Егорова Марина Владимировна, к.м.н. [**Marina V. Egorova**, MD, PhD]; **e-mail:** Asegor@rambler.ru; **eLibrary SPIN:** 4758-1553

Левина Юлия Григорьевна, к.м.н. [**Julia G. Levina**, MD, PhD]; **e-mail:** julia.levina@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4626-2800

Кайтукова Елена Владимировна, к.м.н. [**Elena V. Kaytukova**, MD, PhD]; **e-mail:** sunrise_ok@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 1272-7036

Эфендиева Камилла Евгеньевна, к.м.н. [**Kamilla E. Efendieva**, MD, PhD]; **e-mail:** kamillaef@inbox.ru; **eLibrary SPIN:** 5773-3901

Вишнева Елена Александровна, д.м.н., профессор [**Elena A. Vishneva**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** vishneva.e@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 1109-2810

Е.В. Лошкова^{1, 2, 6}, И.В. Дорошенко¹, Т.С. Люлька⁵, А.И. Хавкин^{2, 4}, Е.И. Кондратьева^{2, 3}, Н.Д. Одинаева², Ю.С. Рафикова¹, В.А. Желев¹, А.Л. Солнышко^{1, 6}, Е.В. Михалев^{1, 6}, С.П. Ермоленко^{1, 6}, И.Р. Гришкевич¹, Н.Е. Мельников⁶, А.А. Богунецкий⁶, Е.И. Макаревич¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

² НИКИ детства, Москва, Российская Федерация

³ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

⁴ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁵ СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ Детская городская больница № 1, Томск, Российская Федерация

Патофизиологические механизмы и клинические последствия воздействия на новорожденного новых психоактивных веществ — «солей»

Автор, ответственный за переписку:

Лошкова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии, кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, старший научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний НИКИ детства Минздрава Московской области

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, **e-mail:** loshkova@rambler.ru

Обоснование. Употребление новых психоактивных веществ (НПАВ) с каждым годом увеличивается среди различных социальных групп во всем мире. Употребление наркотических препаратов во время беременности, по данным разных авторов, остается на высоком уровне — от 2,8 до 7% беременных женщин. Употребление НПАВ, как и других групп наркотических препаратов, во время беременности чревато внутриутробным мультиорганным поражением, однако какая-либо органо- и тканеспецифичность для НПАВ не описана. В экспериментальных исследованиях, которые проводились на лабораторных животных, продемонстрированы негативные патофизиологические механизмы, запускаемые синтетическими катинонами, в виде усиления проапоптотической активности, образования аутофаголизосом и активных форм кислорода в клетках нервной ткани, провоспалительной направленности клеток иммунной системы. **Описание клинического случая.** Клиническое наблюдение описывает преимущественное поражение нервной системы (пороки развития головного мозга, поражение дыхательного центра) и опорно-двигательного аппарата (выраженный миотонический синдром, врожденные патологические переломы бедренных костей), приводящее к мультиорганной дисфункции, неконтролируемому воспалительному ответу и, как итог, к развитию тяжелой инвалидизации таких детей и увеличению когорты паллиативных педиатрических пациентов. В статье авторы делают акцент на патофизиологические механизмы действия НПАВ для более глубокого и целостного представления о патологическом процессе, происходящем в организме, с целью формирования и совершенствования клинического мышления врачей-специалистов и приводят собственное клиническое наблюдение в качестве иллюстрации последствий употребления НПАВ во время беременности. Авторы считают, что настоящий обзор литературы с описанием клинического случая является ценным с точки зрения практикоприменимости как для клиницистов различных направлений, так и для научных сотрудников. **Заключение.** Кроме того, необходимо обратить внимание на тот факт, что употребление НПАВ имеет большую социально-экономическую значимость, описание подобных клинических наблюдений, равно как и проведение исследований *in vitro*, является актуальным, а расширение представлений о краткосрочных и долгосрочных негативных последствиях употребления НПАВ должно послужить иницилирующим этапом для разработки стратегий реабилитации данных пациентов.

Ключевые слова: новые психоактивные вещества, «соли», беременность, недоношенность, переломы костей, негативные последствия для новорожденного

Для цитирования: Лошкова Е.В., Дорошенко И.В., Люлька Т.С., Хавкин А.И., Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Рафикова Ю.С., Желев В.А., Солнышко А.Л., Михалев Е.В., Ермоленко С.П., Гришкевич И.Р., Мельников Н.Е., Богунецкий А.А., Макаревич Е.И. Патофизиологические механизмы и клинические последствия воздействия на новорожденного новых психоактивных веществ — «солей». *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(6):546–556. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i6.2703>

ОБОСНОВАНИЕ

Употребление новых психоактивных веществ (НПАВ) с каждым годом увеличивается среди различных социальных групп во всем мире [1–4]. Ситуация, связанная с появлением на рынке данных наркотических веществ, развивается в различных странах мира по единому сценарию, в частности, на первом этапе употребление

подобных психоактивных веществ является абсолютно легальным, и только через несколько лет запрет на их использование утверждается на законодательном уровне. Так, например, в нашей стране лишь в 2011 г. синтетические катиноны (4-ММК (4-метилметкатинон), МДПВ (метилендиоксипировалерон), α-ПВП (альфа-пирролидинопентиофенон), 3,4-МДМК (3,4-метилендиоксиметка-

тинов) и др.) приравнивали к наркотическим веществам, и реализация их была запрещена. Но, несмотря на это, данная группа препаратов остается достаточно популярной среди молодежи и лиц среднего возраста.

Анализ эпидемиологических данных по употреблению «солей» демонстрирует неблагоприятный тренд. Так, исследование, проведенное в США, включало 5469 случаев употребления наркотических препаратов в период с 2011 по 2014 г. по данным официальной статистики. По результатам этого отчета распространенность употребления НПАВ составила 7,1% от всех случаев употребления наркотических препаратов в 2011 г. и увеличилась до 12,6% в 2014 г. Синтетические катиноны («соли») употребляли 10,2% респондентов [1]. Об увеличении употребления «солей» свидетельствуют данные исследования К.Е. Wood и соавт., которые показали, что в 2009 г. не было зафиксировано потребителей НПАВ, в 2010 г. было зарегистрировано уже 298 человек и в 2011 г. наблюдался колоссальный прирост потребителей НПАВ — до 6062 человек. Причем у лиц в возрасте 20–29 лет, в том числе среди женщин репродуктивного возраста, частота употребления НПАВ оказалась самой высокой [2].

Употребление наркотических препаратов во время беременности, по данным разных авторов, остается на высоком уровне — от 2,8 до 7% беременных женщин

[3, 4]. Наиболее употребляемым наркотиком, который обнаруживался при обследовании беременных женщин, был каннабис 114/422 (27%), вторым по популярности указан метадон (28,6%), третье место заняли кокаин (< 1%) и опиоиды (< 1%) [5]. Другое исследование, проведенное в Мексике, включало 300 беременных женщин, из которых 127 (42,3%) употребляли наркотические вещества: 45 (35,4%) — каннабис, 24 (18,9%) — метамфетамин, 13 (10,2%) — кокаин, одна беременная была зависима от героина (0,8%) и 7 (5,6%) являлись потребителями НПАВ [6].

Употребление НПАВ, как и других групп наркотических препаратов, во время беременности чревато внутриутробным мультиорганным поражением, однако какая-либо органо- и тканеспецифичность для НПАВ не описана. Так, например, пренатальное воздействие каннабиса коррелирует с низкой массой при рождении [7]. Недавний систематический обзор с метаанализом показал, что употребление каннабиса во время беременности связано с повышенным риском рождения ребенка с низкой массой тела (менее 2500 г), малого гестационного возраста, преждевременных родов и госпитализации в отделение интенсивной терапии [8]. На настоящий момент тератогенное действие НПАВ не изучено. Наибольшее количество исследований посвящено каннабису, имеются сообщения о воздействии на геном,

Elena V. Loshkova^{1, 2, 6}, Ivan V. Doroshenko¹, Tatiana S. Liulka⁵, Anatoly I. Khavkin^{2, 4}, Elena I. Kondratieva^{2, 3}, Nuriniso D. Odinaeva², Yulia S. Rafikova¹, Viktor A. Zhelev¹, Andrey L. Solnyshko^{1, 6}, Evgeniy V. Mikhalev^{1, 6}, Sergey P. Ermolenko^{1, 6}, Ivan R. Grishkevich¹, Nikolay E. Melnikov⁶, Anton A. Bohunetsky⁶, Elizaveta I. Makarevich¹

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² Research clinical institute of childhood, Moscow, Russian Federation

³ N.P. Bochkov Research Centre of Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁵ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁶ Children's city hospital № 1, Tomsk, Russian Federation

Pathophysiological mechanisms and clinical consequences of exposure to new psychoactive substances (“salts”) on a newborn

Background. The usage of new psychoactive substances (NPAS) is increasing every year among various social groups around the world. According to various authors, the use of abused drugs during pregnancy remains at a high level — from 2.8 to 7% of pregnant women. The usage of NPAS, as well as other groups of abused drugs, during pregnancy is fraught with intrauterine multi-organ damage, however, any organ and tissue specificity for NPAS has not been described. In intervention trials conducted on laboratory animals, negative pathophysiological mechanisms triggered by synthetic cathinones have been demonstrated in the form of increased proapoptotic activity, the formation of autophagolysosomes and reactive oxygen intermediates in cells of nervous tissue, and the pro-inflammatory orientation of cells of the immune system. **Case report** describes a predominant lesion of the nervous system (developmental brain malformations, damage to the inspiratory center) and the musculoskeletal system (pronounced miotonic syndrome, congenital pathological fractures of the femurs), leading to multiorgan dysfunction, uncontrolled inflammatory response and, as a result, to the development of severe disablement of such children and an increase in the cohort of palliative pediatric patients. In the article, the authors focus on the pathophysiological mechanisms of NPAS for a deeper and more holistic understanding of the pathological process occurring in the body, in order to form and improve the medical judgment of specialist doctors and cite their own clinical observation as an illustration of the consequences of using NPAS during pregnancy. The authors believe that this review describing the case report is valuable from the point of view of practical applicability both for clinicians of various fields and for researchers. **Conclusion.** In addition, it is necessary to pay attention to the fact that the use of NPAS is of great social and economic significance, the description of such clinical observations, as well as in vitro studies, is relevant, and the expansion of ideas about the short-term and long-term negative consequences of the use of NPAS should serve as an initiating stage for the development of rehabilitation strategies for these patients.

Keywords: new psychoactive substances, “salts”, pregnancy, prematurity, bone fractures, negative outcomes for newborn

For citation: Loshkova Elena V., Doroshenko Ivan V., Liulka Tatiana S., Khavkin Anatoly I., Kondratieva Elena I., Odinaeva Nuriniso D., Rafikova Yulia S., Zhelev Viktor A., Solnyshko Andrey L., Mikhalev Evgeniy V., Ermolenko Sergey P., Grishkevich Ivan R., Melnikov Nikolay E., Bohunetsky Anton A., Makarevich Elizaveta I. Pathophysiological mechanisms and clinical consequences of exposure to new psychoactive substances (“salts”) on a newborn. *Pediatric pharmacology. 2023;20(6):546–556.* (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i6.2703>

связанном с его употреблением матерью, включающем в себя хромосомные нарушения, в частности трисомии 21, 18 и 13, синдромы Тернера и Клайнфельтера [9, 10].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Под наблюдением находился пациент К. мужского пола. Ребенок был переведен из областного перинатального центра (учреждения здравоохранения III уровня оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи) на второй этап выхаживания в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) учреждения здравоохранения II уровня.

Клинический диагноз звучал следующим образом.

Основной диагноз. Множественные врожденные пороки развития. Порок развития головного мозга: три-вентрикулодилатация. Двухсторонняя киста таламуса. Пороки развития костной системы: варусная деформация правого голеностопного сустава, расщелина твердого неба. Врожденные множественные закрытые переломы обеих бедренных костей в средней трети со смещением отломков.

Сопутствующий диагноз. Респираторный дистресс-синдром новорожденного (РДСН) тяжелой степени тяжести. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). Недоношенность 36 нед 5 дней. Малый к сроку гестации. Низкая масса тела. Постконцептуальный возраст — 40 нед. Умеренная асфиксия при рождении. Врожденная анемия тяжелой степени. Гемотрансфузия № 1. Внутриутробная инфекция. Бактериемия, бактериурия, ассоциированные с *Staphylococcus epidermidis*, метициллинрезистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Анамнез жизни. Ребенок от второй беременности и первых родов, в 2020 г. — медицинский аборт. Семья неблагополучная, в женской консультации женщина не наблюдалась. Наследственный анамнез отягощен хроническими соматическими заболеваниями (артериальная гипертензия, ожирение у бабушек по линии матери и отца ребенка). Первая половина настоящей беременности, со слов матери, протекала без особенностей, но при дальнейшем сборе анамнеза было выяснено, что женщина не припоминала многих событий вследствие употребления курительной смеси на основе НПАВ, а именно 4-ММС (мефедрон). При участии социальных служб девушка была поставлена на учет в наркологический диспансер. На сроке 26–27 нед находилась на лечении в родильном доме с диагнозом: «Острая респираторная вирусная инфекция средней степени тяжести, анемия, гестационный пиелонефрит».

Роды срочные, путем операции кесарева сечения на сроке 36 нед 5 дней. Профилактики РДСН не было. Состояние при рождении тяжелое, оценка по шкале APGAR — 5/6/7 баллов. Длина тела — 45 см (между 10-м и 50-м перцентилями), масса тела — 1620 г. (ниже 3-го перцентиля), окружность груди — 26 см, окружность головы — 31 см (между 3-м и 10-м перцентилем), что свидетельствует о наличии задержки внутриутробного развития (ЗВУР) у пациента (рис. 1), а также о сохраняющихся низких темпах роста постнатально, что является еще одним значимым фактором риска для реализации остеопении недоношенных.

Проведено немедленное пережатие пуповины, начата респираторная поддержка методом искусственной вентиляции легких (ИВЛ) через лицевую маску, учитывая потребность в FiO_2 (fraction of inspired oxygen) до 100%

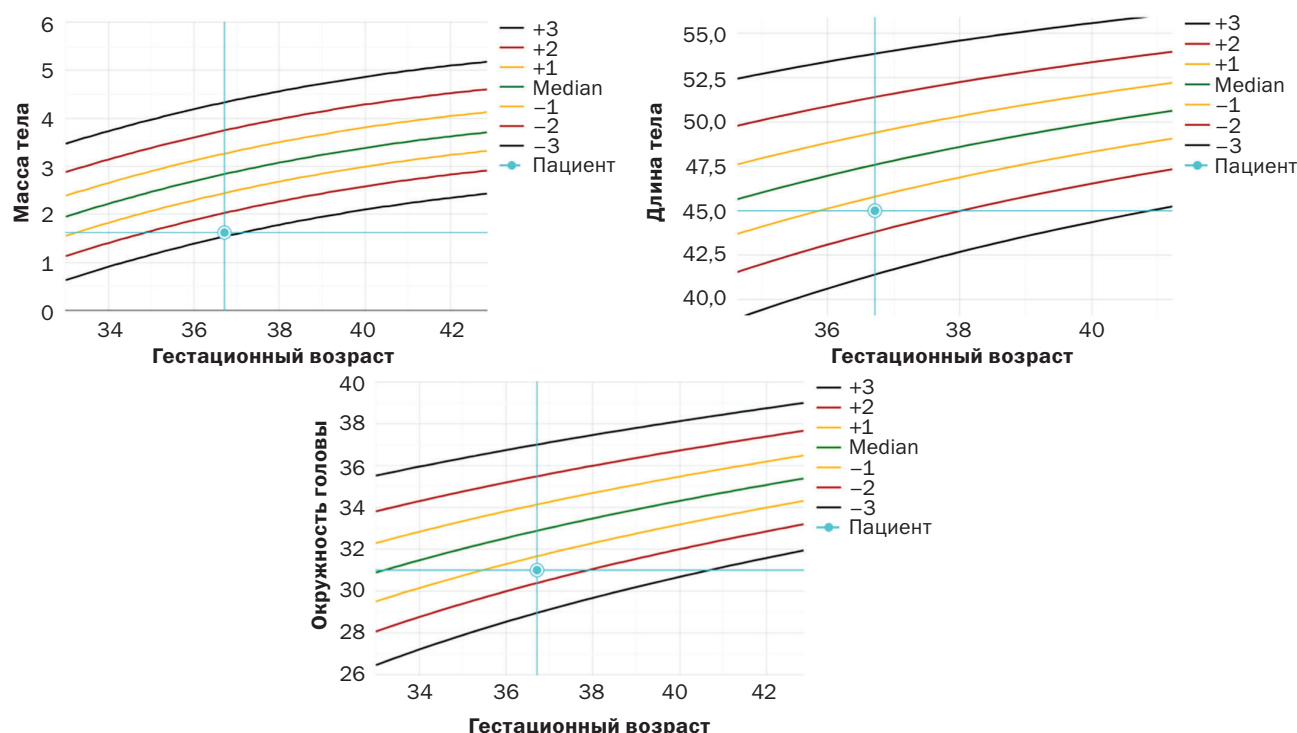


Рис. 1. Показатели физического развития пациента при рождении

Примечание. Пересечения голубых линий указывают на значения параметров физического развития ребенка.

Fig. 1. Physical growth and development indicants of the patient's physical development at birth.

Note. The intersection of the blue lines indicates the values of the parameters of the child's physical growth and development indicants.



Рис. 2. Рентгенологическая картина РДСН и переломов со смещением обеих бедренных костей

Fig. 2. X-ray pattern of IRDS and fractures with displacement of both femurs

для достижения целевых параметров SpO_2 (сатурация кислорода), проведена интубация трахеи, на фоне проведения ИВЛ методом INSURE (intubation-surfactant-extubation) введен курсурф. Потребность в FiO_2 снижена до 30%. После извлечения ребенка наблюдалась деформация пальцев кистей и бедер, в связи с чем после стабилизации состояния новорожденного была проведена рентгенография, в результате которой верифицирован диагноз перелома обеих бедренных костей и обнаружены патологические изменения в легких, а именно рентгенологическая картина РДСН (рис. 2).

Пациент был переведен в ОРИТН. С первого дня проводилась респираторная поддержка методом ИВЛ в режиме ACV (assist/control-mode ventilation), с 16-го дня — в режиме SIMV (synchronized intermittent mandatory ventilation) / PCV (pressure controlled ventilation). На 20-е сут ребенок был экстубирован и переведен на CPAP (constant positive airway pressure). На 22-е сут жизни состояние ребенка ухудшилось (эпизоды десатурации), поэтому было принято решение перейти на инвазивную ИВЛ в режиме ACV. Лабораторно в первые сутки наблюдалась гипокоагуляция. Врожденная анемия была скорректирована переливанием эритроцитарной массы. В связи с высоким риском реализации инфекционного процесса, а именно отсутствием данных обследований у матери и выявленным хориоамнионитом с 1-х сут жизни, была начата стартовая эмпирическая антибактериальная терапия ампициллином и гентамицином (см. таблицу), эффективная в отношении *Staphylococcus epidermidis*, который культивировался в моче в количестве 10^2 КОЕ/мл. Выделенный из мочи *Staphylococcus epidermidis* был чувствительным в отношении бензилпенициллина, ампициллина, цефалексина и гентамицина. В дальнейшем в период с 22-х по 29-е сут жизни параллельно отрицательной клинической динамике в виде нарастания синдрома дыхательных расстройств, судорожного синдрома по результатам проводимого микробиологического мониторинга из крови выделен MRSA и назначена терапия линезолидом (см. таблицу). В неврологическом статусе наблюдались угнетение сознания и отсутствие рефлекторной деятельности.

Тонико-клонические судороги впервые зарегистрированы на 11-е сут жизни. Энтеральное питание получал с 6-х сут жизни через зонд смесью для недоношенных детей с постепенным увеличением объема. С рождения проводилось лечение врожденных закрытых переломов бедренных костей путем вытяжения и иммобилизации нижних конечностей (рис. 3).

Среди маркеров кальций-фосфорного метаболизма и обмена витамина D был зарегистрирован дефицит 25(OH)D — 12 нг/мл, уровень щелочной фосфатазы, кальция и фосфора был в пределах нормы за весь период госпитализации: щелочная фосфатаза — 535 Ед/л, кальций — 2,28 ммоль/л, фосфор — 1,71 ммоль/л.

На 24-е сут сформировалась костная мозоль (рис. 4), и лангеты были сняты. Рентгенологически имела место следующая картина: Rg-признаки неправильно консолидирующихся переломов диафизов обеих бедренных костей в средней трети; определяется смещение периферических костных отломков обеих бедренных костей — справа кзади и медиально на ширину диафиза без деформации продольной оси; слева кпереди и латерально на ширину диафиза и под углом 13 градусов, открытым медиально.

На всем протяжении выхаживания данного пациента в стационаре III уровня состояние оставалось стабильно тяжелым. На 25-е сут пациента перевели на второй этап выхаживания.



Рис. 3. Внешний вид пациента на вытяжении

Fig. 3. General appearance of the patient on the elongation



Рис. 4. Сформированные костные мозоли

Fig. 4. Formed callus

Таблица. Респираторная поддержка и лекарственные средства, которые получал пациент в стационаре
Table. Respiratory support and medications that the patient received in the hospital

[illegible]

Примечание. Цветной заливкой выделены сроки и продолжительность терапевтических мероприятий у пациента. ИВЛ — искусственная вентиляция легких; АСВ — assist/control-mode ventilation; SIMV — synchronized intermittent mandatory ventilation; PCV — pressure controlled ventilation; CPAP — constant positive airway pressure.

Note. The timing and duration of therapeutic measures in the patient are highlighted with colored fill. AVL (ВБЛ) — artificial lung ventilation; ACV — assist/control-mode ventilation; SIMV — synchronized intermittent mandatory ventilation; PCV — pressure-controlled ventilation; CPAP — constant positive airway pressure.



Рис. 5. Внешний вид пациента на втором этапе выхаживания
Fig. 5. General appearance of the patient at the second stage of developmental care

Состояние при поступлении (после перетранспортировки из ОПЦ). Состояние ребенка оценено как тяжелое за счет множественных врожденных аномалий развития и дыхательной недостаточности III степени. Пациент находился на респираторной поддержке методом ИВЛ в режиме SIMV/PCV. На осмотр реагировал слабо в виде единичных подергиваний конечностей на тактильный раздражитель (рис. 5).

Голова относительно большого размера. Множественные аномалии развития костной системы, стигмы дизэмбриогенеза. Глазные щели недоврезаны, энтофтальм, глаза полуоткрыты, «стоит» слеза, глазные яблоки малоподвижны, расходящееся косоглазие слева, симптом «восходящего солнца». Зрачки D = S, реакция на свет слабая. Конечности вдоль туловища, достоверно определить мышечный тонус невозможно по причине контрактур в суставах конечностей. Кожа розовая, мраморная, чистая, сухая. Подкожно-жировой слой резко истончен, в области нижних конечностей практически отсутствует. В легких ослабленное дыхание, тоны сердца приглушены, ритмичны. Живот умеренно вздут, перистальтика сохранена, стул регулярный, темпы диуреза в пределах нормы.

В стационаре пациента консультировал врач-генетик, клинический диагноз, с которым наблюдался пациент, был подтвержден (множественные врожденные пороки развития). Цитогенетический анализ определил наличие кариотипа 46,XY. Полное геномное секвенирование методом микропипирования изменений не выявило. Расширенный неонатальный скрининг не выявил заболевания. Аминокислотный профиль мочи без патологий.

По результатам нейросонографии на 5-е сут были выявлены тривентрикуломегалия и кисты таламуса с двух сторон, в динамике патологические изменения сохранялись. На момент перевода в стационар II уровня (25-е сут жизни) были верифицированы следующие патологические изменения: субэпендимальная киста справа как следствие перивентрикулярного кровоизлияния, ишемические изменения подкорковых ганглиев с признаками лейкомаляции и выраженная дилатация боковых и III желудочков.

Для более детального изучения тяжести повреждения ткани головного мозга пациенту выполнили магнитно-резонансную томографию. Были выявлены МР-признаки диффузного расширения твердой мозговой оболочки инфра- и супратенториально, субдуральной эмпиемы в окружении левого полушария большого мозга с формированием ограниченной толстой капсулы ненапряженного крупного скопления в левой затылочной области и вовлечением правого поперечного синуса, мелких скоплений в левой лобной доле, некротические изменения в области базальных ядер с частичным лизированием гематом, мультикистозная энцефаломалия обоих полушарий большого мозга с редукцией их объема, частично лизированных субдуральных гематом в лобно-теменной области справа и в лобной и теменно-височно-затылочной областях слева.

В динамике выхаживания и мониторинга жизненно важных показателей и лабораторных параметров была обнаружена бактериемия MRSA, интерпретированная как поздний неонатальный сепсис, в общем анализе крови отмечалось нарастание лейкоцитов с 8 до $12 \times 10^9/\text{л}$, увеличенное СОЭ до 49 мм/ч, в биохимическом анализе крови — появление С-реактивного белка (12,4 мг/мл). Клинически у ребенка наблюдалась отрицательная динамика течения бронхолегочного процесса (рис. 6А, Б), был диагностирован тотальный пневмоторакс, кроме того, выраженная церебральная недостаточность, судорож-

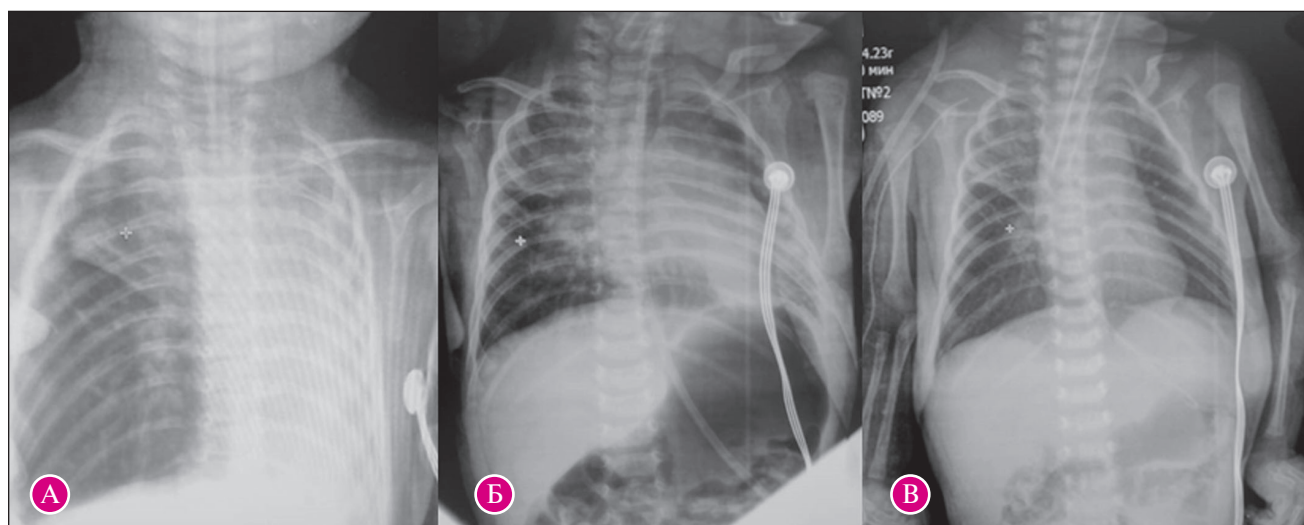


Рис. 6. Рентгенологическая картина нарушений бронхиальной проходимости и гиповентиляции
Fig. 6. X-ray pattern of bronchial obstructions and hypoventilation



Рис. 7. Внешний вид пациента спустя 3 мес после рождения
Fig. 7. General appearance of the patient 3 months after birth

ный синдром, который сохранялся на фоне приема двух антиконвульсантов (фенобарбитал и леветирацетам), что было интерпретировано как поздний неонатальный сепсис. Назначена антибактериальная терапия линезолидом продолжительностью 14 сут с положительным эффектом, при повторных бактериологических посевах роста микроорганизмов не выявлено, в биохимическом анализе крови С-реактивный белок отрицательный, прокальцитонин $> 0,5$, купированы рентгенологические изменения в легких (рис. 6В), состояние пациента осталось стабильно тяжелым (см. таблицу).

В дальнейшем пациент был признан врачебной комиссией как паллиативный, по настоящее время находится на ИВЛ без перспективы для экстубации и самостоятельного дыхания. Причиной для присвоения пациенту паллиативного статуса явилось основное заболевание в виде множественных тяжелых пороков развития.

Таким образом, приведенное клиническое наблюдение демонстрирует негативное влияние синтетических катинонов антенатально, которое реализуется ЗВУР, поражением костной ткани с антенатальным снижением минеральной плотности кости, а также поражением головного мозга и, как результат, тяжелым нарушением функций дыхательной системы вследствие поражения дыхательного центра (рис. 7).

Кроме того, следует обратить внимание, что в когорте беременных женщин, которые подвержены наркотической зависимости, существуют и другие факторы, влияющие на новорожденного. В настоящем клиническом наблюдении, помимо употребления НПАВ, ЗВУР усугубляли хориоамнионит и курение, что соответствует социальному статусу беременной женщины.

ОБСУЖДЕНИЕ

Цитотоксическое повреждение и окислительный стресс

B. den Hollander и соавт. [11] изучали цитотоксичность бета-кетоамфетаминов в клетках нейробластомы SH-SY5S (клеточная линия человеческого происхождения, используемая в научных целях), оценивая окислительно-восстановительный потенциал. Авторы показали, что бета-кетоамфетамины увеличивают высвобождение лактатдегидрогеназы, которая является цитотоксичной.

R. López-Arnaу и соавт. исследовали ферментативные изменения, происходящие у крыс после введения мефедрона, имитирующего его злоупотребление человеком. Было обнаружено, что значения глутатионпероксидазы оказались повышенными в лобной коре, полосатом теле и гиппокампе, также в лобной коре наблюдался рост перекисного окисления липидов. Эти данные свидетельствуют об окислительном стрессе, связанном с мефедроном [12, 13]. Были проведены эксперименты *in vitro* на культурах нейронов коры головного мозга мышей с целью изучения дозозависимого цитотоксического эффекта, оценивали дофаминергическую и серотонинергическую нейротоксичность, авторами была продемонстрирована селективная нейротоксичность [14]. P. Tarkowski и соавт. сообщают о том, что окислительный стресс встречается не только в головном мозге, но и в других внутренних органах (почки, сердце, печень, селезенка) [15].

Апоптоз, аутофагия, клеточное деление

K. Siedlecka-Kroplewska и соавт. изучали влияние 3-фторметкатинона, структурного аналога мефедрона, на клетки гиппокампа мыши. Было обнаружено, что данный аналог ингибирует рост клеток гиппокампа мыши и индуцирует остановку клеточного цикла в фазе G0/G1 [16].

Синтетические катиноны влияют на молекулярные механизмы апоптоза путем повышенной экспрессии проапоптотического гена *BAX* и снижением экспрессии антиапоптотического гена *BCL2* [17]. Особенно чувствительными оказались нейроны прилежащего ядра прозрачной перегородки, где возрастало количество апоптотических клеток [18].

Аутофагия представляет собой эволюционный процесс, в ходе которого поврежденные или неправильно сформированные белки, а также поврежденные клеточные органеллы могут быть уничтожены [19]. Многие химические соединения, в том числе и синтетические катиноны, активируют аутофагию как адаптивную реакцию на стресс и механизм выживания [20]. Было обнаружено, что 3,4-МДМК, метамфетамин, α -ПНП и МДПВ индуцируют аутофагию путем повышения количества LC3 (light chain 3, белки-индукторы аутофагосомы) в клетках, стимулируют превращение цитозольного LC3-I в связанный с мембраной LC3-II с образованием аутофагических вакуолей (рис. 8) [21–23].

Провоспалительные цитокины и активация микроглии и астроцитов

После введения крысам мефедрона, имитирующего его эффект в человеческом организме, R. López-Arnaу и соавт. не наблюдали какой-либо активации микроглии [12]. Эти результаты согласуются с результатами M. Angoa-Pérez и соавт., которые не обнаружили активации микроглии или повышения уровней глияльного фибриллярного кислого белка (ГФКБ), показателя активации астроцитов [24]. J. Martínez-Clemente и соавт. [14] показали, что мефедрон не изменял значения ГФКБ и не индуцировал активации микроглии, однако в гиппокампе было отмечено явное увеличение ГФКБ.

J.A. Marusich и O.H. Kim выявили повышение уровня воспалительных цитокинов в головном мозге самцов крыс (увеличение продукции фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина 6 в полосатом теле) по сравнению с самками и, как итог, развитие нейровоспалительного ответа на введение НПАВ [25]. В ответ на воспаление и повторное введение α -ПВТ было выявлено увеличение количества микроглии [14, 26].

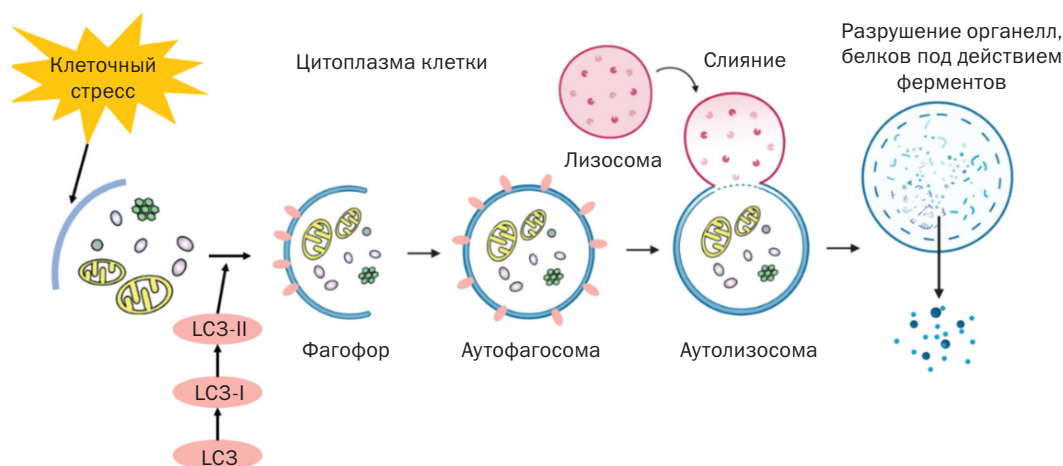


Рис. 8. Схематическое изображение апоптоза и аутофагии при употреблении НПАВ

Fig. 8. Schematic illustration of apoptosis and autophagy in use of NPAS

Таким образом, исследования патофизиологических механизмов демонстрируют плейотропность патологического влияния НПАВ, включающую индукцию окислительного стресса, апоптоза и аутофагии, вовлечение цитокинов как неотъемлемых участников любого воспалительного процесса и, как итог, ремоделирование нервной ткани и повреждение структур головного мозга.

На сегодняшний день ничего не известно ни о тератогенных, ни о мутагенных эффектах синтетических катинонов, ни о возможных долгосрочных последствиях пренатального хронического воздействия этих веществ. В литературе опубликовано несколько клинических наблюдений употребления 3,4-МДПГП и α -ПГП. Коллеги из Рима в 2018 г. докладывали о тяжелом неонатальном абстинентном синдроме, вызванном воздействием метадона и одновременным приемом синтетического катинона. Метилэтактинон был идентифицирован в волосах матери, что соответствовало потреблению его матерью до беременности и во время нее, также наркотический препарат был обнаружен в неонатальном меконии (0,7 нг/г), что подтверждает воздействие на внутриутробного ребенка во время развития [27]. P. Adamowicz и соавт. описали случай гибели внутриутробного ребенка в связи с употреблением матерью синтетических наркотиков в последнем триместре беременности. Посмертное обследование младенца не выявило никаких существенных патологических изменений. Ребенок был мертворожденным, антенатальная гибель явилась результатом асфиксии. Токсикологический анализ показал высокий

уровень 3,4-МДПГП (76 нг/мл) и α -ПГП (12 нг/мл) в крови ребенка [28].

Токсичность 3,4-МДПГП и α -ПГП не изучалась, и точная токсическая дозировка не известна. Концентрация МДПВ в сыворотке крови продемонстрировала высокую вариабельность — от следовых значений (< 10 нг/мл) до крайне высоких показателей (576 нг/мл) [29]. Тем не менее, часто это соединение было не единственной причиной смерти, так как присутствовали и другие токсические вещества [30].

Синтетические катиноны в более кислой крови внутриутробного ребенка находятся в ионизированной форме и длительно циркулируют в кровеносной системе. В метаболизме МДПВ наиболее важными являются изоферменты CYP2C19, CYP1A2 и CYP2D6. На втором этапе «соли» конъюгируются либо с глюкуроновой кислотой, либо с сульфатом [31, 32]. Однако вследствие анатомо-физиологических особенностей и незрелости изоферментов и ферментов печени это приводит к повышению концентрации синтетических наркотиков у внутриутробного ребенка по сравнению с кровью матери [33].

Необходимо отметить, что на сегодняшний день еще идет накопление клинических данных об органо- и тканеспецифичности патологического влияния НПАВ на внутриутробного и новорожденного ребенка, в связи с этим авторы настоящей публикации предлагают сопоставлять новые данные о действии НПАВ со сведениями о «классических» наркотических веществах, влияние которых подробно описано (рис. 9).

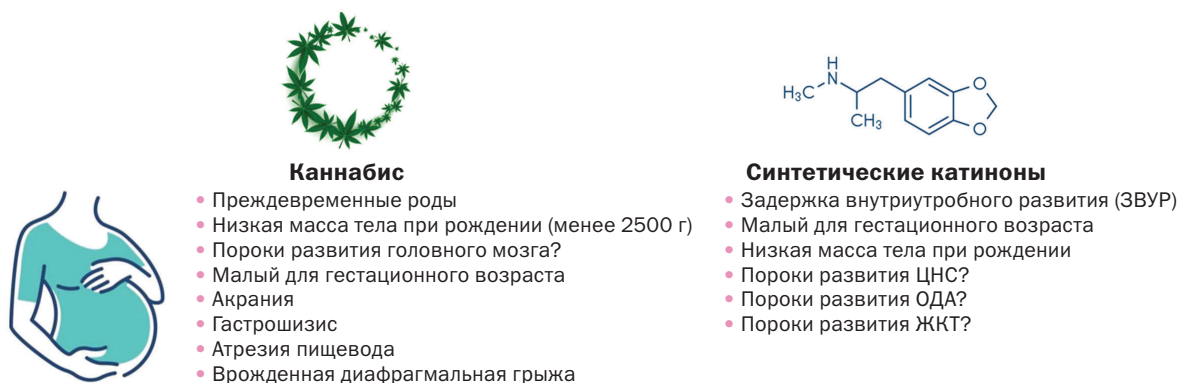


Рис. 9. Клинические проявления патологического воздействия на внутриутробного и новорожденного ребенка каннабиса и НПАВ
Примечание. ЦНС — центральная нервная система; ОДА — опорно-двигательный аппарат; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Fig. 9. Clinical presentation of pathological effects of cannabis and NPAS on an intrauterine and newborn child

Note. CNS (ЦНС) — central nervous system; MSS (ОДА) — musculoskeletal system; GIT (ЖКТ) — gastrointestinal tract.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышеизложенное, необходимо отметить, что в экспериментальных исследованиях продемонстрированы негативные патофизиологические механизмы, запускаемые синтетическими катинонами, в виде усиления проапоптотической активности, образования аутофаголизосом и активных форм кислорода, провоспалительной направленности иммунной системы. Собственное клиническое наблюдение описывает патологические эффекты, которые заключаются в преимущественном поражении нервной системы (пороки развития головного мозга, поражение дыхательного центра) и опорно-двигательного аппарата (выраженный миотонический синдром, врожденные патологические переломы бедренных костей), что привело к мультиорганной дисфункции, реализации сепсиса, развитию тяжелой инвалидизации и, как итог, паллиативному статусу ребенка.

Следовательно, употребление НПАВ имеет большую социально-экономическую значимость, описание подобных клинических наблюдений, равно как и проведение исследований *in vitro*, являются актуальными, а расширение представлений о краткосрочных и долгосрочных негативных последствиях употребления НПАВ должно послужить иницилирующим этапом для разработки стратегий реабилитации таких пациентов.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Авторами получено согласие законного представителя пациента на публикацию его фотографий.

INFORMED CONSENT

The authors obtained the consent of the patient's legal representative to publish his photographs.

ВКЛАД АВТОРОВ

И.В. Дорошенко — поиск и анализ литературы, структурирование материала, написание статьи, техническое редактирование.

Т.С. Люлька — поиск и анализ литературы, структурирование материала, написание статьи, техническое редактирование.

Е.В. Лошкова — научная концепция публикации, структурирование материала, написание статьи, обсуждение рукописи и проверка содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

И.Р. Гришкевич — техническое редактирование.

Е.И. Кондратьева — обсуждение рукописи.

А.И. Хавкин — обсуждение рукописи.

Н.Д. Одинаева — обсуждение рукописи.

Ю.С. Рафикова — обсуждение рукописи.

В.А. Желев — обсуждение рукописи.

А.Л. Солнышко — обсуждение рукописи.

С.П. Ермоленко — обсуждение рукописи.

Н.Е. Мельников — обсуждение рукописи.

А.А. Богунецкий — обсуждение рукописи.

Е.В. Михалев — обсуждение рукописи.

Е.И. Макаревич — обсуждение рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Ivan V. Doroshenko — research and data analysis, structure, writing, technical editing.

Tatiana S. Liulka — research and data analysis, structure, writing, technical editing.

Elena V. Loshkova — scientific concept of the publication, structure, writing, discussion of the manuscript and verification of the content, final approval of the manuscript for publication.

Ivan R. Grishkevich — technical editing.

Elena I. Kondratieva — discussion of the manuscript.

Anatoly I. Khavkin — discussion of the manuscript.

Nuriniso D. Odinaeva — discussion of the manuscript.

Yulia S. Rafikova — discussion of the manuscript.

Viktor A. Zhelev — discussion of the manuscript.

Andrey L. Solnyshko — discussion of the manuscript.

Sergey P. Ermolenko — discussion of the manuscript.

Nikolay E. Melnikov — discussion of the manuscript.

Anton A. Bohunetsky — discussion of the manuscript.

Evgeniy V. Mikhalev — discussion of the manuscript.

Elizaveta I. Makarevich — discussion of the manuscript.

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

Е.В. Лошкова

<https://orcid.org/0000-0002-3043-8674>

И.В. Дорошенко

<https://orcid.org/0000-0002-0747-5952>

Т.С. Люлька

<https://orcid.org/0000-0003-2048-1852>

А.И. Хавкин

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

Е.И. Кондратьева

<https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>

Н.Д. Одинаева

<https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>

Ю.С. Рафикова

<https://orcid.org/0000-0002-3281-803X>

В.А. Желев

<https://orcid.org/0000-0002-2133-665X>

А.Л. Солнышко

<https://orcid.org/0000-0003-0596-635X>

Е.В. Михалев

<https://orcid.org/0000-0003-4439-151X>

С.П. Ермоленко

<https://orcid.org/0000-0003-3903-2934>

И.Р. Гришкевич

<https://orcid.org/0000-0002-8581-7049>

Н.Е. Мельников

<https://orcid.org/0009-0006-4955-4364>

А.А. Богунецкий

<https://orcid.org/0009-0009-3399-827X>

Е.И. Макаревич

<https://orcid.org/0009-0008-1727-4485>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Palamar JJ, Su MK, Hoffman RS. Characteristics of novel psychoactive substance exposures reported to New York City Poison Center, 2011–2014. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2016;42(1):39–47. doi: <https://doi.org/10.3109/00952990.2015.1106551>

2. Wood KE. Exposure to bath salts and synthetic tetrahydrocannabinol from 2009 to 2012 in the United States. *J Pediatr*. 2013;163(1):213–216. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.12.056>

3. Ebrahim SH, Gfroerer J. Pregnancy-related substance use in the United States during 1996–1998. *Obstet Gynecol*. 2003;101(2):374–379. doi: [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)02588-7](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)02588-7)
4. Greenfield SF, Manwani SG, Nargiso JE. Epidemiology of substance use disorders in women. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2003;30(3):413–446. doi: [https://doi.org/10.1016/s0889-8545\(03\)00072-x](https://doi.org/10.1016/s0889-8545(03)00072-x)
5. Chang JC, Holland CL, Tarr JA, et al. Perinatal Illicit Drug and Marijuana Use. *Am J Health Promot*. 2017;31(1):35–42. doi: <https://doi.org/10.4278/ajhp.141215-QUAL-625>
6. Gómez-Ruiz LM, Marchei E, Rotolo MC, et al. Prevalence of Licit and Illicit Drugs Use during Pregnancy in Mexican Women. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(3):382. doi: <https://doi.org/10.3390/ph15030382>
7. Gunn JK, Rosales CB, Center KE, et al. Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(4):e009986. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009986>
8. Marchand G, Masoud AT, Govindan M, et al. Birth Outcomes of Neonates Exposed to Marijuana in Utero: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(1):e2145653. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.45653>
9. Reece AS, Hulse GK. Epidemiological overview of multidimensional chromosomal and genome toxicity of cannabis exposure in congenital anomalies and cancer development. *Sci Rep*. 2021;11(1):13892. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93411-5>
10. Kalix P. A constituent of khat leaves with amphetamine-like releasing properties. *Eur J Pharmacol*. 1980;68(2):213–215. doi: [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(80\)90326-x](https://doi.org/10.1016/0014-2999(80)90326-x)
11. den Hollander B, Sundström M, Pelander A, et al. Keto amphetamine toxicity-focus on the redox reactivity of the cathinone designer drug mephedrone. *Toxicol Sci*. 2014;141(1):120–131. doi: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu108>
12. López-Arnau R, Martínez-Clemente J, Rodrigo T, et al. Neuronal changes and oxidative stress in adolescent rats after repeated exposure to mephedrone. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2015;286(1):27–35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2015.03.015>
13. Buzhdygan TP, Rodrigues CR, McGary HM, et al. The psychoactive drug of abuse mephedrone differentially disrupts blood-brain barrier properties. *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):63. doi: <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02116-z>
14. Martínez-Clemente J, López-Arnau R, Abad S, et al. Dose and time-dependent selective neurotoxicity induced by mephedrone in mice. *PLoS One*. 2014;9(6):e99002. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099002>
15. Tarkowski P, Jankowski K, Budzyńska B, et al. Potential pro-oxidative effects of single dose of mephedrone in vital organs of mice. *Pharmacol Rep*. 2018;70(6):1097–1104. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2018.05.010>
16. Siedlecka-Kroplewska K, Szczerba A, Lipinska A, et al. 3-Fluoromethcathinone, a structural analog of mephedrone, inhibits growth and induces cell cycle arrest in HT22 mouse hippocampal cells. *J Physiol Pharmacol*. 2014;65(2):241–246
17. Naseri G, Fazel A, Golalipour MJ, et al. Exposure to mephedrone during gestation increases the risk of stillbirth and induces hippocampal neurotoxicity in mice offspring. *Neurotoxicol Teratol*. 2018;67:10–17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2018.03.001>
18. Adám A, Gerecsei LI, Lepesi N, Csillag A. Apoptotic effects of the 'designer drug' methylenedioxypyrovalerone (MDPV) on the neonatal mouse brain. *Neurotoxicology*. 2014;44:231–236. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.07.004>
19. Yang Z, Klionsky DJ. Mammalian autophagy: core molecular machinery and signaling regulation. *Curr Opin Cell Biol*. 2010;22(2):124–131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2009.11.014>
20. Yang ZJ, Chee CE, Huang S, Sinicrope F. Autophagy modulation for cancer therapy. *Cancer Biol Ther*. 2011;11(2):169–176. doi: <https://doi.org/10.4161/cbt.11.2.14663>
21. Valente MJ, Amaral C, Correia-da-Silva G, et al. Methylenedioxypyrovalerone (MDPV) activates autophagy in human dopaminergic SH-SY5Y cells: a new insight into the context of β -keto amphetamines-related neurotoxicity. *Arch Toxicol*. 2017;91(11):3663–3676. doi: <https://doi.org/10.1007/s00204-017-1984-z>
22. Matsunaga T, Morikawa Y, Kamata K, et al. α -Pyrrolidinononanophenone provokes apoptosis of neuronal cells through alterations in antioxidant properties. *Toxicology*. 2017;386:93–102. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.05.017>
23. Siedlecka-Kroplewska K, Wrońska A, Stasiłojć G, et al. The Designer Drug 3-Fluoromethcathinone Induces Oxidative Stress and Activates Autophagy in HT22 Neuronal Cells. *Neurotox Res*. 2018;34(3):388–400. doi: <https://doi.org/10.1007/s12640-018-9898-y>
24. Angoa-Pérez M, Kane MJ, Francescutti DM, et al. Mephedrone, an abused psychoactive component of 'bath salts' and methamphetamine congener, does not cause neurotoxicity to dopamine nerve endings of the striatum. *J Neurochem*. 2012;120(6):1097–1107. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07632.x>
25. Marusch JA, Gay EA, Stewart DA, Blough BE. Sex differences in inflammatory cytokine levels following synthetic cathinone self-administration in rats. *Neurotoxicology*. 2022;88:65–78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2021.11.002>
26. Kim OH, Jeon KO, Jang EY. α -pyrrolidinopentiothiophenone (α -PVT) activates the TLR-NF- κ B-MAPK signaling pathway and proinflammatory cytokine production and induces behavioral sensitization in mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 2022;221:173484. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2022.173484>
27. Pichini S, Rotolo MC, García J, et al. Neonatal withdrawal syndrome after chronic maternal consumption of 4-methylethcathinone. *Forensic Sci Int*. 2014;245:e33–e35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2014.10.027>
28. Adamowicz P, Hydzik P. Fetal death associated with the use of 3,4-MDPHP and α -PHP. *Clin Toxicol (Phila)*. 2019;57(2):112–116. doi: <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1502443>
29. Grapp M, Kaufmann C, Ebbecke M. Toxicological investigation of forensic cases related to the designer drug 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV): Detection, quantification and studies on human metabolism by GC-MS. *Forensic Sci Int*. 2017;273:1–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2017.01.021>
30. Adamowicz P, Gil D, Skulska A, Tokarczyk B. Analysis of MDPV in blood—determination and interpretation. *J Anal Toxicol*. 2013;37(5):308–312. doi: <https://doi.org/10.1093/jat/bkt025>
31. Kalapos MP. 3,4-methylene-dioxy-pyrovalerone (MDPV) epidemic? *Orv Hetil*. 2011;152(50):2010–2019. doi: <https://doi.org/10.1556/OH.2011.29259>
32. Strange LG, Kochelek K, Keasling R, et al. The pharmacokinetic profile of synthetic cathinones in a pregnancy model. *Neurotoxicol Teratol*. 2017;63:9–13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2017.08.001>
33. Stewart JL, Meeker JE. Fetal and infant deaths associated with maternal methamphetamine abuse. *J Anal Toxicol*. 1997;21(6):515–517. doi: <https://doi.org/10.1093/jat/21.6.515>

Статья поступила: 01.08.2023, принята к печати: 18.12.2023
 The article was submitted 01.08.2023, accepted for publication 18.12.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Лошкова Елена Владимировна, к.м.н. [**Elena V. Loshkova**, MD, PhD]; **адрес:** 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2 [**address:** 2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation]; **e-mail:** loshkova.ev@ssmu.ru;
e-Library SPIN: 9242-5976

Дорошенко Иван Владимирович, студент [**Ivan V. Doroshenko**, student]; **e-mail:** vanyadoro2016@gmail.com;
e-Library SPIN: 4761-9795

Людья Татьяна Сергеевна [**Tatiana S. Liulka**, MD]; **e-mail:** tan.liul1999@gmail.com

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор [**Anatoly I. Khavkin**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** gastropedclin@gmail.com;
e-Library SPIN: 6070-9473

Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор [*Elena I. Kondratieva*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** elenafpk@mail.ru;
e-Library SPIN: 9535-9331

Одинаева Нуриничо Джумаевна, д.м.н., профессор [*Nuriniso D. Odinaeva*, MD, PhD, Professor];
e-mail: nig05@mail.ru; **e-Library SPIN:** 1011-1896

Рафикова Юлия Сергеевна, к.м.н. [*Yulia S. Rafikova*, MD, PhD]; **e-mail:** rafikova411@rambler.ru;
e-Library SPIN: 7390-0931

Желев Виктор Александрович, д.м.н., профессор [*Viktor A. Zhelev*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** dozd5@yandex.ru;
e-Library SPIN: 2088-2865

Солнышко Андрей Леонидович, к.м.н. [*Andrey L. Solnyshko*, MD, PhD]; **e-mail:** a.soln_73@mail.ru;
e-Library SPIN: 5405-3075

Михалев Евгений Викторович, д.м.н., профессор [*Evgeniy V. Mikhalev*, MD, PhD, Professor];
e-mail: mikhalev-ev@yandex.ru; **e-Library SPIN:** 7650-2279

Ермоленко Сергей Прокопьевич, к.м.н. [*Sergey P. Ermolenko*, MD, PhD]; **e-mail:** erserpro@mail.ru;
e-Library SPIN: 9195-4393

Гришкевич Иван Романович, студент [*Ivan R. Grishkevich*, student]; **e-mail:** vanya0902w@icloud.com;
e-Library SPIN: 7096-5150

Мельников Николай Евгеньевич [*Nikolay E. Melnikov*, MD]; **e-mail:** kolyambrxp123@mail.ru

Богунецкий Антон Александрович, к.м.н. [*Anton A. Bohunetsky*, MD, PhD]; **e-mail:** antonbogunetsky@gmail.com

Макаревич Елизавета Игоревна, студентка [*Elizaveta I. Makarevich*, student]

В.М. Козлова¹, Е.Е. Зеленова^{1, 2}, Т.Т. Валиев^{1, 3}, В.В. Семенова^{1, 2},
Т.В. Наседкина^{1, 2}, С.Н. Михайлова¹

¹ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

² Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта, Москва, Российская Федерация

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

Наследственные синдромы в детской онкогематологии

Автор, ответственный за переписку:

Зеленова Екатерина Евгеньевна, врач-генетик ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 23, e-mail: zelenovayeye@gmail.com

Онкогематологические заболевания занимают первое место в структуре злокачественных новообразований детского возраста. Соматические мутации в клетках опухолевых клонов хорошо изучены, включены в современные классификации, используются для стратификации больных на прогностические группы риска и выбора программы терапии. В то же время описано более 50 наследственных синдромов, ассоциированных с развитием гемобластозов. Часть из них (синдром Дауна, синдром Клайнфельтера, микроделеционные синдромы и др.) обусловлены хромосомной патологией, для других описаны альтерации одного или нескольких генов с различным типом наследования и возрастом манифестации онкогематологических заболеваний. Гены предрасположенности к онкогематологическим заболеваниям участвуют в процессах репарации ДНК, регуляции клеточного цикла, иммунного ответа и работы костного мозга. В данной статье приведены актуальные данные о генетических синдромах, ассоциированных с развитием гемобластозов с описанием собственных клинических наблюдений.

Ключевые слова: гемобластозы, синдром Дауна, синдром Клайнфельтера, синдром трисомии 8-й хромосомы, микроделеционный синдром, синдром Ли – Фраумени, синдром Ниймегена, синдром Блума, анемия Фанкони

Для цитирования: Козлова В.М., Зеленова Е.Е., Валиев Т.Т., Семенова В.В., Наседкина Т.В., Михайлова С.Н. Наследственные синдромы в детской онкогематологии. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(6):557–573. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i6.2665>

ВВЕДЕНИЕ

Гемобластозы — крайне гетерогенная группа системных злокачественных новообразований (ЗНО) из клеток кроветворной и лимфоидной тканей с вовлечением в патологический процесс других органов и систем организма.

В подавляющем большинстве гемобластозы ассоциированы с соматическими генными мутациями и хро-

мосомными aberrациями [1–8]. Современные методы диагностики, включая FISH-исследование, позволяют не только классифицировать онкогематологические заболевания, но и подбирать оптимальные схемы лечения, включая таргетную терапию. Так, например, для пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) с наличием химерного гена *BCR-ABL1* — результата транслокации t(9;22)(q34;q11.2) [9, 10] успешно исполь-

Valentina M. Kozlova¹, Ekaterina E. Zelenova^{1,2}, Timur T. Valiev^{1,3}, Vera V. Semenova^{1,2},
Tatiana V. Nasedkina^{1,3}, Svetlana N. Mikhailova¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russian Federation

² V.A. Engelhardt Institute of Molecular Biology, Moscow, Russian Federation

³ I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russian Federation

Hereditary syndromes in pediatric hematooncology

Hematooncological diseases head the list in the structure of malignant neoplasms of childhood. Somatic mutations in tumor clone cells have been well studied, included in modern classifications, and are used to stratify patients into prognostic risk groups and select a therapy program. At the same time, more than 50 hereditary syndromes associated with the development of hemoblastoses have been described. Some of them (Down's syndrome, Klinefelter's syndrome, microdeletion syndromes et al.) are caused by chromosomal pathology, while others describe alterations of one or more genes with different types of inheritance and age of manifestation of hematooncological diseases. Genes of predisposition to hematooncological diseases are involved in the processes of DNA repair, regulation of the cell cycle, immune response and bone marrow function. This article presents current data on genetic syndromes associated with the development of hemoblastosis with a description of their own clinical observations.

Keywords: hemoblastosis, Down's syndrome, Klinefelter's syndrome, trisomy E syndrome, microdeletion syndrome, Li-Fraumeni's syndrome, Nijmegen's Breakage Syndrome, Bloom's syndrome, Fanconi's anemia

For citation: Kozlova Valentina M., Zelenova Ekaterina E., Valiev Timur T., Semenova Vera V., Nasedkina Tatiana V., Mikhailova Svetlana N. Hereditary syndromes in pediatric hematooncology. *Pediatric pharmacology*. 2023;20(6):557–573. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i6.2665>

зуется ингибитор BCR-ABL-тирозинкиназы иматиниб мезилат, который существенно улучшает результаты лечения пациентов и позволяет в большинстве случаев отказаться от проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [9, 10]. Однако в ряде случаев пациенты имеют наследственную предрасположенность к развитию гемобластозов. Данная группа больных требует особого наблюдения, что уже отражено в классификации миелоидных неоплазий (ВОЗ, 2016), где гемобластозы, ассоциированные с наследственными синдромами, выделены в самостоятельную нозологическую единицу [11]. Кроме того, многие синдромы, манифестирующие с других клинических проявлений, например первичного иммунодефицита (ПИД), впоследствии могут привести к развитию онкогематологического заболевания. В связи с этим ДНК-диагностика наследственных форм гемобластозов особенно актуальна в контексте своевременной постановки генетического диагноза и дальнейшего динамического наблюдения за пациентами с целью раннего выявления ЗНО.

Хромосомная патология, как правило, сопровождается широким спектром клинических проявлений, которые во многом зависят от протяженности локуса хромосомного дисбаланса. Однако, независимо от вида анеуплоидии, а также размера делеции/дупликации,

хромосомные болезни в большинстве случаев ассоциированы с повышенным риском развития ЗНО различных локализаций, включая гемобластозы [12–15] (табл. 1).

Среди пациентов с хромосомной патологией наиболее часто гемобластозы встречаются у лиц с синдромом Дауна, причем преобладающей формой ЗНО являются острые лейкозы [17]. Несмотря на это, в практике врачей НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова (далее — НИИ ДООиГ) неоднократно встречались клинические наблюдения с другими типами гемобластозов.

Клиническое наблюдение № 1

Больная 2 лет. Ребенок от седьмой беременности, самостоятельных срочных родов. После рождения было выполнено цитогенетическое исследование — подтвержден синдром Дауна (кариотип 47,XX,+21). Диагностирован врожденный порок сердца (выполнена пластика дефекта межжелудочковой перегородки, пластика трикуспидального клапана). За 2 года жизни больная дважды перенесла пневмонию, отмечались частые ОРВИ.

У матери в анамнезе две замершие на раннем сроке беременности, гемобластоз у сына двоюродной сестры матери (погиб в 4 года от осложнений основного заболевания).

Таблица 1. Хромосомная патология, наиболее часто ассоциированная с развитием гемобластозов

Table. 1. Chromosomal pathology, most often associated with the development of hemoblastosis

Синдром	Цитогенетическая характеристика	Вид гемобластоза	Сопутствующие клинические проявления
Синдром Дауна	Трисомия 21chr Транслокация t(14;21) Мозаицизм	ОЛЛ, МДС, ОМЛ, ЛХ [16, 17]	Умственная отсталость, пороки развития сердечно-сосудистой системы, плоский затылок, брахидактилия, «обезьянья» складка ладони, специфический лицевой фенотип (эпикант, монголоидный разрез глаз, гипертелоризм, сглаженный фильтр, макроглоссия), ранняя манифестация болезни Альцгеймера, склонность к респираторным заболеваниям, ожирению и развитию ЗНО
Синдром Клайнфельтера	47,XXY — 80% 48,XXXY 49,XXXXY 47,XXY/46,XY	ХМЛ, ОЛЛ, ОМЛ, НХЛ [18, 19]	Крипторхизм (чаще двусторонний), микроорхидизм, высокий рост, гипогонадизм, бесплодие, ожирение по женскому типу, умеренная задержка умственного развития (в 50% случаев), сопровождающаяся нарушениями поведения, трудностями контакта со сверстниками, повышен риск герминогенных опухолей
Синдром Шерешевского – Тернера	45,XO — 50% 46,X,i(Xq) — 15% 45,XO/46,XX — 15% 45,XO/46,X,i(Xq) — 5%	ОЛЛ, НХЛ, ОМЛ [19, 20]	Нанизм, крыловидные кожные складки на шее, короткая шея с низкой линией роста волос, лимфатические отеки кистей и стоп у новорожденных, бочкообразная грудная клетка, вальгусная деформация коленных и локтевых суставов, гиперпигментация кожи, снижение зрения и слуха, врожденные пороки развития внутренних органов, бесплодие, яичники не развиты и имеют вид соединительнотканых тяжелей, повышен риск герминогенных опухолей
Трисомия 8-й хромосомы	- полная трисомия - мозаичная форма	ОЛЛ [21]	Удлиненное лицо, выступающий лоб, косоглазие, эпикант, глубоко посаженные глаза, гипертелоризм глаз и сосков, высокое небо, толстые губы, вывернутая нижняя губа, большие ушные раковины с толстой мочкой, контрактуры суставов, камптодактилия, клинодактилия, аплазия надколенника, аномалии ануса и позвоночника, сердечно-сосудистые и урогенитальные мальформации

Примечание. ЗНО — злокачественное новообразование; ЛХ — лимфома Ходжкина; НХЛ — неходжкинские лимфомы; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ХМЛ — хронический миелолейкоз.

Note. MT — malignant tumor; HL — Hodgkin's lymphoma; NHL — non-Hodgkin lymphomas; ALL — acute lymphoblastic leukaemia; AML — acute myeloid leukemia; CML — chronic myelogenous leukemia.

В возрасте 2 лет у ребенка появилось опухолевое образование в левой височной области. По данным компьютерного томографического (КТ) исследования: картина объемных образований черепа, диффузные деструктивные изменения костных структур черепа; признаки деструктивных изменений VI ребра справа, обеих подвздошных костей с наличием мягкотканых компонентов, внутригрудная, паховая, подмышечная лимфаденопатия.

Общий и биохимический анализы крови были в пределах возрастной нормы. При цитологическом исследовании костного мозга — бластная метаплазия. Иммунофенотипирование бластных клеток позволило констатировать их миелоидную природу — острый миелоидный лейкоз (M7-вариант).

Выявление TREC и KREC: TREC — 112,6 копий на 100 тыс. лейкоцитов, число копий на 1 мкл — 3,2; KREC — 138,9 копий на 100 тыс. лейкоцитов, число копий на 1 мкл — 4; полученные данные свидетельствовали о ПИД.

Пациентка была направлена в НИИ ДООГ, где был подтвержден диагноз «острый миелоидный лейкоз (M7-вариант) с коэкспрессией антигена CD7» и проведен курс полихимиотерапии (ПХТ) ADE по протоколу ML DS-2006 с редукцией дозы даунорубина на 30% с учетом сопутствующего диагноза синдром Дауна. Достигнута клинико-гематологическая ремиссия.

Постхимиотерапевтический период осложнился двусторонней пневмонией, энтероколитом и вторичным иммунодефицитом, что потребовало проведения антибактериальной (меропенем) и противогрибковой (вориконазол) терапии, а также заместительной терапии препаратами иммуноглобулина.

Второй курс ПХТ по протоколу ML DS-2006 проведен также с редукцией дозы антрациклиновых антибиотиков на 30%. Несмотря на достигнутую клинико-гематологическую ремиссию, в костном мозге методом проточной цитометрии определялась опухолевая популяция клеток в количестве 10,1%. Отсутствие иммунологической ремиссии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) стало показанием для перевода больной на терапию второй линии — FLAM (флударабин и цитарабин) с последующей трансплантацией алло-ТГСК. В течение 2 мес после алло-ТГСК ребенок жив, признаков рецидива ОМЛ нет.

Клиническое наблюдение № 2

Больной 14 лет. Ребенок от первой беременности, протекавшей без осложнений. Роды самостоятельные, срочные. Длина тела при рождении — 55 см, масса тела — 2940 г.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ), выполненного во II триместре, диагностирован дефект межжелудочковой перегородки, оперативное лечение проведено, когда ребенку исполнилось 6 мес. У ребенка отмечена задержка нервно-психического развития: садиться стал в 9 мес, пошел в 1 год 6 мес, самостоятельная речь — с 6 лет.

Перенесенные заболевания: ветряная оспа в 5 лет, рожистое воспаление, миопия с 4 лет (наблюдается у офтальмолога). По месту жительства на основании фенотипической картины и последующего исследования кариотипа был установлен диагноз «синдром Дауна (47,XY+21)».

В 13 лет у ребенка отмечено появление фебрильной температуры тела и кашля. Получал симптоматическую и антибактериальную терапию без эффекта — на фоне

лечения отмечено увеличение шейного лимфатического узла слева до 4 см. С подозрением на лимфопролиферативное заболевание пациент был госпитализирован в НИИ ДООГ, где была выполнена биопсия шейного лимфатического узла слева и по данным морфоиммуногистохимического исследования установлен диагноз «лимфома Ходжкина (ЛХ)». В рамках оценки распространенности опухолевого процесса выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), что позволило определить зоны поражения и сформулировать окончательный клинический диагноз: «Классическая ЛХ, смешанно-клеточный вариант, с поражением шейных, над- и подключичных лимфатических узлов с обеих сторон, медиастинальных, лимфатических узлов ворот печени, забрюшинных лимфатических узлов, селезенки, IIIB стадия».

На протяжении 4 мес пациент получал ПХТ по протоколу НИИ ДООГ ЛХ-2020: 2 курса по схеме escBEACOPD и 4 курса COPD/ABV. В течение 8 мес после завершения терапии ребенок находится под наблюдением в полной ремиссии ЛХ.

Пациенты с синдромами Клайнфельтера и Шершевского – Тернера также могут иметь ряд весьма специфических фенотипических проявлений (табл. 1), хотя в последние годы отмечается рост мозаичных форм со стертой симптоматикой. У пациентов с синдромами Клайнфельтера и Шершевского – Тернера, проходивших лечение в НИИ ДООГ, чаще встречались герминогенные опухоли, однако гомобластозы тоже могут развиваться в рамках данных синдромов [19].

Клиническое наблюдение № 3

Больной 17 лет. Ребенок от второй беременности, протекавшей без особенностей. Роды самостоятельные, срочные. При обследовании по месту жительства с учетом фенотипических особенностей было выполнено цитогенетическое исследование — кариотип 47,XXY, что соответствовало синдрому Клайнфельтера.

В возрасте 17 лет на основании клинических (слабость, утомляемость, субфебрилитет, периферическая лимфаденопатия) и лабораторных (бластоз в крови и костном мозге, В-линейная природа бластных клеток) был установлен диагноз: «Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), ВII-иммуноподвариант». Пациент получил противоопухолевое лечение, но через 2 года после окончания терапии констатирован рецидив ОЛЛ.

В НИИ ДООГ при осмотре рост больного — 183 см, масса тела — 85 кг, высокая талия, избыточная масса тела, распределение жировой ткани преимущественно в области ягодиц и живота, увеличенные безболезненные плотные подчелюстные лимфоузлы до 1,5 см в диаметре, гепатоспленомегалия (печень +4 см, селезенка +3 см из-под края реберной дуги), кожные покровы бледные, петехии в области грудной клетки, естественных складок. В общем анализе крови — лейкоцитоз $31 \times 10^9/\text{л}$ (в лейкоцитарной формуле бластные клетки — 59%), анемия (гемоглобин — 89 г/л) и тромбоцитопения ($19 \times 10^9/\text{л}$). В костном мозге — тотальная бластная метаплазия. Иммунофенотипически бластные клетки были идентичны таковым при дебюте ОЛЛ — ВII-иммуноподвариант.

В условиях НИИ ДООГ была начата терапия по протоколу ALL REZ BFM 2002, после чего была выполнена алло-ТГСК от родственного полностью HLA-совместимого донора (брата). По данным контрольной костномозговой пункции в рамках +30 сут от алло-ТГСК сохраняются кли-

нико-гематологическая и иммунологическая ремиссии. Полный донорский химеризм.

Клиническое наблюдение № 4

Больной 10 лет. Ребенок от седьмой беременности, третьих срочных родов. Масса тела при рождении — 4230 г, длина тела — 53 см, 7/8 баллов по шкале APGAR (appearance, puls, grimace, activity, respiration). В периоде новорожденности состояние ребенка тяжелое, отмечался судорожный синдром. Был переведен из родильного дома в отделение патологии новорожденных, где проходил лечение в течение 1 мес с диагнозом «перинатальное поражение центральной нервной системы». На первом году жизни ребенка родители к врачам не обращались. Далее отмечалась задержка психомоторного и речевого развития — ходит с 2 лет, речь скудная с 4 лет, нарушение поведения, агрессивность. Находился на домашнем обучении, программу не усваивал. По данным электроэнцефалографии — эпилептической активности нет, магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга — субатрофические подкорковые изменения дорсальных отделов левой гемисферы. В 9 лет получил травму — ушиб костей черепа (упал с велосипеда).

Анамнез в отношении онкологических заболеваний отягощен: по отцовской линии у двоюродной бабушки в возрасте 53 лет диагностирована опухоль головного мозга.

В 10 лет у ребенка отмечен эпизод фебрильной температуры тела, гиперемия слизистой оболочки ротоглотки, геморрагическая сыпь на нижних конечностях. Получал симптоматическую терапию парацетамолом без эффекта. При обследовании в детской больнице по месту жительства по данным общего анализа крови и миелограммы был заподозрен ОМЛ. Для уточнения диагноза больной был направлен в НИИ ДОиГ, где при иммунофенотипировании бластных клеток установлен М7-вариант ОМЛ.

Цитогенетическое исследование: при стандартном кариотипировании обнаружена трисомия 8-й хромосомы в 25% клеток — 47,XY,+8[2]/46,XY[8]. При исследовании методом FISH — трисомия 8-й хромосомы подтверждена. До обращения к онкогематологам цитогенетическое исследование пациенту не проводилось. Кроме того, был проведен хромосомный микроматричный анализ (ХМА) на образцах ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической венозной крови, — обнаружена трисомия 8-й хромосомы, мозаичная форма, уровень патологического клона составил 25%, что подтверждает конститутивный тип мозаичной трисомии 8.

При осмотре отмечены признаки умственной отсталости, брахицефалия (окружность головы — 53 см), окружность груди 68 — см, синдактилия 2–3-х пальцев стоп (передача по отцовской линии).

В настоящее время больной проходит курсы ПХТ по протоколу для ОМЛ. Получена клинико-гематологическая ремиссия.

Описанный клинический случай подчеркивает сложность постановки диагноза конститутивной трисомии 8-й хромосомы. С одной стороны, у пациента присутствуют задержка психомоторного и речевого развития, умственная отсталость, малые аномалии развития (брахицефалия, синдактилия 2–3-х пальцев стоп), с другой стороны — ДНК-диагностика выполнялась на образцах крови в острый период онкогематологического заболевания. Для уточнения диагноза в подобных случаях рекомендуется повторить исследование на образцах тканей,

не вовлеченных в патологический процесс (буккальный эпителий, биопсия кожи) или в период ремиссии ОМЛ.

Хромосомная патология часто сочетается с ярко выраженными фенотипическими особенностями, грубой задержкой развития, наличием множественных пороков развития, что существенно ограничивает продолжительность жизни больных, в связи с чем диагноз можно заподозрить по клиническим проявлениям уже в неонатальном возрасте. Для подтверждения диагноза пациентам рутинно выполняется цитогенетическое исследование (анализ кариотипа). В ряде случаев, например при обнаружении маркерной хромосомы неясного происхождения, для ее идентификации рекомендуется использовать ХМА.

При этом стертая клиническая картина (наличие задержки развития при нормальном фенотипе, множественные пороки развития при отсутствии грубых нарушений интеллекта и т.д.) не является критерием исключения хромосомной патологии и может быть ассоциирована с наличием микроделеционного синдрома. В этом случае для ДНК-диагностики также рекомендуется использовать ХМА, поскольку делеции протяженностью менее 15 млн пар оснований при стандартном цитогенетическом исследовании, как правило, не выявляются.

В литературе неоднократно описаны случаи развития онкогематологических заболеваний при микроделеционных и микродупликационных синдромах. Так, например, гемобластозы встречались при синдроме микроделеции 13q, манифестация которого часто сопровождается не только задержкой развития разной степени выраженности, но и ретинобластомой — ЗНО сетчатки. Также можно встретить описание гемобластозов при синдроме Вильямса (микроделеция 7q-) [13], микроделеции 7p12.1p13 [14], а также микродупликации 22q11.1q11.22 и др. [12, 15]. В практике врачей НИИ ДОиГ также встречались пациенты с гемобластозами в сочетании с микроделеционным синдромом.

Клиническое наблюдение № 5

Больной 9 лет. Ребенок от первой беременности. Роды срочные, оперативные (отслойка плаценты). При рождении масса тела — 3180 г, длина тела — 52 см, 7/8 баллов по шкале APGAR, а также были выявлены множественные стигмы дизэмбриогенеза: рудимент 6-го пальца левой кисти (удален в роддоме), воронкообразная форма грудной клетки, крипторхизм справа. По данным первого УЗИ-скрининга выявлено увеличение воротникового пространства, в связи с чем был выполнен кордоцентез, по заключению генетического исследования — 46,XY (нормальный мужской кариотип). Раннее развитие ребенка с задержкой психомоторного и речевого развития (ходит с 1 года 3 мес, дизартрия). По данным МРТ головного мозга — сужены передние рога и тело боковых желудочков головного мозга, киста прозрачной перегородки.

В 9 лет у ребенка отмечено увеличение шейных лимфатических узлов. Была назначена противовирусная терапия, на фоне проведения которой отмечался значительный рост размеров подчелюстных лимфатических узлов, в связи с чем была выполнена биопсия. При морфоиммуногистохимическом исследовании — субтотальное поражение лимфатического узла при нодулярной ЛХ.

Пациент был госпитализирован в НИИ ДОиГ. На момент осмотра: лицо удлинненное, гипоплазия верхней и нижней челюсти, высокое небо, неровный рост зубов, широкие резцы верхней челюсти, низко посажен-

ные оттопыренные ушные раковины, воронкообразная деформация грудной клетки, деформация реберной дуги, «круглая» спина, частичная синдактилия 2–3-го пальцев стоп, астигматизм, когнитивные и поведенческие нарушения.

Больному был выполнен ХМА экзонного уровня — выявлена делеция участка короткого плеча 1-й хромосомы, включающая регионы 1p31.3-p31.1, размером 17 547 128 пар нуклеотидов — 48 генов. Данный хромосомный дисбаланс ассоциирован с микроделеционным синдромом, проявляющимся задержкой развития, поведенческими нарушениями с признаками аутизма, дизморфичными чертами лица, скелетными дисплазиями (деформация грудной клетки, рудимент 6-го пальца), крипторхизмом.

Пациенту была назначена ПХТ по схеме DBVE — зафиксирован полный ответ со стороны опухоли (по данным ПЭТ-КТ). С консолидирующей целью была проведена лучевая терапия на исходно вовлеченные зоны в дозе 26 Гр. В настоящее время пациент в полной ремиссии, которая продолжается более 13 мес.

Также к развитию гемобластозов могут предрасполагать наследственные синдромы, ассоциированные с генными мутациями (табл. 2). Условно их можно разделить на пять групп:

- 1) синдромы, ассоциированные с нарушением репарации ДНК;
- 2) синдромы, ассоциированные с недостаточностью костного мозга и иммунодефицитом;
- 3) RAS-патии;
- 4) синдромы, ассоциированные с нарушением регуляции клеточного цикла;
- 5) редкие семейные формы ОЛЛ без фенотипических особенностей.

Синдром Ли – Фраумени (СЛФ) — редкий синдром с аутосомно-доминантным типом наследования и высокой пенетрантностью, ассоциированный с развитием первично-множественных злокачественных образова-

ний различных локализаций и манифестаций в раннем возрасте [6]. В литературе данный синдром можно встретить под названием SBLA-синдром, аббревиатура которого отражает основные типы ЗНО у пациентов — саркомы, рак молочной железы, лейкозы, опухоли надпочечников. В большинстве случаев у пациентов определяется герминальная мутация в главном онко-прессорном гене *TP53* (СЛФ 1-го типа, OMIM #151623), реже — в гене *CHEK2* (СЛФ 2-го типа, OMIM #609265) и других генах. При характерной клинической картине, но отсутствии всех необходимых критериев диагностики можно заподозрить Ли – Фраумени-подобный синдром.

Молекулярно-генетическое исследование для данной группы пациентов должно включать определение мутаций, прежде всего в гене *TP53*, не только методом высокопроизводительного секвенирования (NGS), но и методом мультиплексной лигазной пробозависимой амплификации (MLPA), поскольку в 6–7% случаев у пациентов выявляется протяженная делеция одного или нескольких экзонов.

Прогноз заболевания, как правило, неблагоприятный. Пациенты имеют высокий риск развития ЗНО в течение всей жизни и должны проходить комплексное обследование, включая МРТ всего тела и контроль анализов крови. Также рекомендовано ограничить использование лучевых методов диагностики и лечения.

Клиническое наблюдение № 6

Больной 17 лет, наблюдался в НИИ ДООГ с диагнозом: «Первично-множественные злокачественные опухоли: эмбриональная рабдомиосаркома левой орбиты в 4 года, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома кишечника в 9 лет, хондробластическая остеосаркома левой ключицы в 11 лет 11 мес, эмбриональная рабдомиосаркома шеи справа в 15 лет 10 мес, хондробластическая остеосаркома крестца в 16 лет, ОМЛ в 16 лет 6 мес». Семейный анамнез отягощен злокачественными новообразованиями различных локализаций (рис. 1).

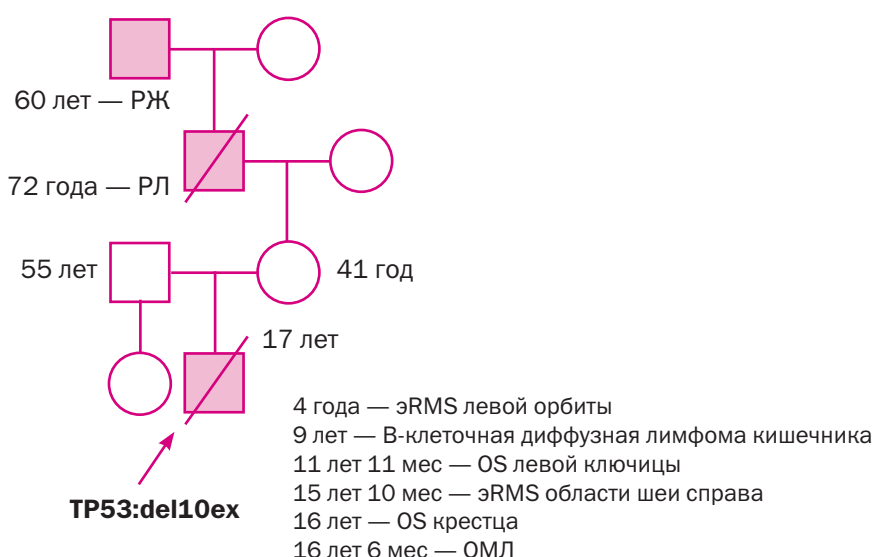


Рис. 1. Родословная больного 17 лет (клиническое наблюдение № 6)

Примечания. эRMS — эмбриональная рабдомиосаркома; ОС — остеосаркома; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; РЖ — рак желудка; РЛ — рак легкого.

Fig. 1. The genealogy of the patient of 17 years old (clinical observation № 6)

Note. eRMS — embryonal rhabdomyosarcoma; OS — osteoblastic sarcoma; AML — acute myeloid leukemia; GC — gastric cancer; PC — pulmonary cancer.

Таблица 2. Наследственные синдромы, ассоциированные с гемобластозами
Table. 2. Hereditary syndromes associated with hemoblastosis

Синдром	Ген	Тип наследования	Вид гемобластоза	Сопутствующие проявления
Синдромы, ассоциированные с нарушением репарации ДНК				
Синдром Ниймегена OMIM #251260	NBN (NBS1) (8q21)	АР	НХЛ, ОЛЛ, ОМЛ, ЛХ, ПЛЛ [3]	Микроцефалия, дизморфичные черты лица («птичье лицо»), низкий рост, первичная недостаточность яичников, повышен риск развития медуллобластомы, рабдомиосаркомы, гонадобластомы, нейробластомы, папиллярного РЩЖ и др., хромосомная нестабильность, вовлекающая преимущественно 7-ю и 14-ю хромосомы
Синдром Блума OMIM #210900	BLM (15q26.1)	АР	ОЛЛ, ОНЛЛ [3]	Эритема, фоточувствительность, пренатальная и постнатальная задержка роста, иммунодефицит и частые инфекции верхних дыхательных путей, резистентность к инсулину и высокий риск сахарного диабета, а также повышенный риск ЗНО различных локализаций, хромосомная нестабильность — повышена частота СХО
Пигментная ксеродерма OMIM #278700 OMIM #610651 OMIM #278720 OMIM #278730 OMIM #278740 OMIM #278750 OMIM #278760 OMIM #278780	XPA (9q22) ERCC3 (2q14.3) XPC (3p25) ERCC2 (19q13) DDB2 (11p11.2) POLH (6p21.1) ERCC4 (16p13) ERCC5 (13q33)	АР	ОМЛ [22–24]	Фоточувствительность, ЗНО кожи (карцинома, меланома, ангиосаркома, фибросаркома). Заболевание обычно проходит три стадии: • стадия персистирующей эритемы (кожно-слизистый кероз с хейлитом и светобоязнью); • стадия дисхромии (пигментные нарушения); • стадия кожно-слизистых опухолей. Тяжелые формы пигментной ксеродермы могут сопровождаться карликовостью, гипоплазией гонад (недоразвитые половые железы) и умственной отсталостью
	PMS2 (7p22.1) MLH1 (3p22.2) MSH2 (2p21-16) MSH6 (2p16.3)	АР	НХЛ, ОЛЛ, ОМЛ [25–31]	Пятна цвета «кофе с молоком», гипопигментация, повышен риск глиом, медуллобластом и других опухолей головного мозга в сочетании с семейным полипозом, КРР, базально-клеточной карциномой, НЭО, РЯ, саркомами, инфантильным миофиброматозом
	ATM (11q22.3-q23.1)	АР	В-клеточные НХЛ, Т-клеточный ОЛЛ в возрасте до 20 лет, ХЛЛ [32–34]	Прогрессирующая мозжечковая атаксия, телеангиэктазия, иммунодефицит, хромосомная нестабильность, различные хромосомные аберрации, РМЖ (в т.ч. у гетерозигот) и другие солидные опухоли, повышенная чувствительность к ионизирующей радиации
	MBD4 (3q21.3)	АР	ОМЛ [35]	Увеальная меланома, полипы толстой кишки

Таблица 2. Продолжение
Table 2. Continuation

Синдром	Ген	Тип наследования	Вид гемобластоза	Сопутствующие проявления
Анемия Даймонда – Блекфана OMIM #105650 OMIM #606129 OMIM #610629 OMIM #612527 OMIM #612528 OMIM #612561 OMIM #612562 OMIM #612563 OMIM #613308 OMIM #613309 OMIM #614900 OMIM #615550 OMIM #615909 OMIM #300946 OMIM #606164 OMIM #617408 OMIM #617409 OMIM #618310 OMIM #618312 OMIM #618313 OMIM #620072	21 группа DBA: 1 = RPS19 (19q13.2) 2 (8p23.3-p22) 3 = RPS24 (10q22.3) 4 = RPS17 (15q25.2) 5 = RPL35A (3q29) 6 = RPL5 (1p22.1) 7 = RPL11 (1p36.11) 8 = RPS7 (2p25.3) 9 = RPS10 (6p21.31) 10 = RPS26 (12q13.2) 11 = RPL26 (17p13.1) 12 = RPL15 (3p24.2) 13 = RPS29 (14q21.3) 14 = TSR2 (Xp11.22) 15 = RPS28 (19p13.2) 16 = RPL27 (17q21.31) 17 = RPS27 (1q21.3) 18 = RPL18 (19q13.33) 19 = RPL35 (9q33.3) 20 = RPS15A (16p12.3) 21 = HEATR3 (16q12.1) и другие гены, кодирующие рибосомальные белки		ОМЛ [41]	Цитопения (нормохромная макроцитарная анемия, ретикулоцитопения), низкий рост, лицевая дизморфия, врожденные пороки сердца/конечностей/скелета/почки, повышенный риск МДС и солидных опухолей, особенно КРР и остеосаркомы
Врожденный дискератоз (ВДК) OMIM #127550 OMIM #613989 OMIM #613990 OMIM #615190 OMIM #616553 OMIM #224230 OMIM #613987 OMIM #613988 OMIM #616353 OMIM #620133 OMIM #305000 OMIM #618849 OMIM #620365 OMIM #613129 OMIM #601626	TERC (3q26.2) TERT (5p15.33) TINF2 (14q12) RTEL1 (20q13.33) ACD (16q22.1) NOP10 (15q14) NHR2 (5q35.3) WRAP53 (17p13.1) PARN (16p13.12) DCLRE1B (1p13.2) DKC1 (Xq28) MDM4 (1q32.1) NAF1 (4q32.2) STC1 (17p13.1) NPM1 (5q35.1)	АД АД, АР АД АД, АР АД, АР АД, АР АР АР АР АД, АР АР ХсцР АД АД АР АД	ОМЛ [42]	Триада: • сетчатая кожа; • пигментация, лейкоплакия полости рта; • дистрофия ногтей. Также у пациентов наблюдаются цитопения, иммунодефицит, фоточувствительность, повышенный риск МДС, а также солидных опухолей, особенно опухолей головы и шеи, а также аногенитальной области. Тяжелые формы ВДК: • синдром Hoyeraal – Hreidarsson (Hh, ген DKC1) задержка внутриутробного развития, задержка развития в постнатальном периоде, микроцефалия, гипоплазия мозжечка, апластическая анемия и иммунодефицит, повышен риск ПКРК, ОМЛ и МДС; • синдром Revesz (RS, ген TINF2) апластическая анемия, задержка внутриутробного развития, редкие волосы, тонкая сетчатая пигментация кожи, атаския вследствие гипоплазии мозжечка и церебральной кальцификации, билатеральная экссудативная ретинопатия, дистрофия ногтей и лейкоплакия слизистой оболочки ротовой полости

Таблица 2. Продолжение
Table 2. Continuation

Синдром	Ген	Тип наследования	Вид гемобластоза	Сопутствующие проявления
Семейный МДС и ОМЛ с дефицитом GATA2: • синдром ЭмбергераOMIM #614038; • иммунодефицит 21-го типа OMIM #614172	GATA2 (3q21.3)	АД	ОМЛ/ХММЛ [43–46]	Нейтро-, моно-, лимфоцитопения, моноцитопения и синдром микобактериальной инфекции, лимфедема, МДС
Семейная тромбоцитопатия с предрасположенностью к развитию ОМЛ OMIM #601399	RUNX1 (21q22.12)	АД	ОМЛ Т-клеточный ОЛЛ [47, 48]	Тромбоцитопения, кровотечения, МДС
Тромбоцитопения 5-го типа OMIM #616216	ETV6 (12p13.2)	АД	ОМЛ, ХММЛ, ОЛЛ [49, 50]	Апластическая анемия, множественная миелома, МДС
Синдром атаксии-панцитопении с мутацией в гене SAMD9L OMIM #159550	SAMD9L (7q21)	АД	ОМЛ, ХММЛ [51]	Хроническая панцитопения, неврологическая дисфункция, офтальмологическая дисфункция, дизморфизм лица/конечностей, МДС
Врожденная тяжелая нейтропения (синдром Костманна) OMIM #610738	HAX1 (1q21.3), а также гены ELANE, G6PC3, JAGN1, GFI1, VPS45A, TCRG1	АР	ОЛЛ [52]	Судороги, задержка психомоторного и речевого развития, повышенная восприимчивость к вирусным и бактериальным инфекциям, МДС
Иммунодефицит 13-го типа OMIM #616873	IKZF1 (7p12.2)	АД	В-клеточный ОЛЛ [8, 53]	Иммунодефицит, гипогаммаглобулинемия
LIG4-синдром OMIM #606593	LIG4 (13q33.3)	АР	Т-клеточный ОЛЛ [54]	Клинически напоминает синдром Ниймегена — иммунодефицит, задержка роста и развития, микроцефалия, панцитопения
Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром (ХЛП) 1-го типа OMIM #308240	SH2D1A (Xq25)	ХсцР	В- и Т-клеточные НХЛ [55]	ПИД, атипичная реакция на ВЗБ, тяжелый мононуклеоз, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, агаммаглобулинемия, реже встречаются апластическая анемия, васкулит, гастрит
Х-сцепленный иммунодефицит, связанный с дефицитом MAGT1, вирусной инфекцией Эпштейна – Барр и неоплазией (ХМЕН) OMIM #300853	MAGT1 (Xq21.1)	ХсцР	ХЛЛ, лимфома Беркитта, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома [56, 57]	Иммунодефицит, хроническая ВЗБ-инфекция, частые инфекции верхних дыхательных путей, лимфаденопатия, спленомегалия, задержка развития, панцитопения
Синдром Вискотта – Олдрича 1-го типа OMIM #301000 2 типа OMIM #614493	WAS (Xp11.23) WIPF1 (2q31.1)	ХсцР АР	НХЛ, в т.ч. диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, реже ХЛЛ, ЮММЛ [58–62]	Триада признаков: • иммунодефицит; • тромбоцитопения (манифестация у новорожденных); • экзема. Также могут встречаться нейтропения, аутоиммунные заболевания (гемолитическая анемия, васкулит, колит, поражение почек), частые бактериальные и вирусные инфекции
Синдром гипоплазии хрящей и волос (СНН) OMIM#250250	RMFRP (9p13.3)	АР	НХЛ, ХЛЛ, ЛХ [63, 64]	Метафизарная хондродисплазия, агранулоцитоз, непропорционально короткие конечности, болезнь Гиршпрунга, повышен риск ПКРК

Таблица 2. Окончание
Table 2. Ending

Синдром	Ген	Тип наследования	Вид гемобластоза	Сопутствующие проявления
Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз — 2 OMIM #603553	<i>PRF1</i> (10q22.1)	АР	НХЛ, В-клеточный ОЛЛ [65]	Апластическая анемия, лимфогистиоцитоз
Семейный ОМЛ с мутацией <i>DDX41</i> OMIM #616871	<i>DDX41</i> (5q35.3)	АД	ОМЛ, ХММЛ, НХЛ, ХЛЛ, ОЛЛ [66]	МДС, множественная миелома, повышен риск развития аутоиммунных заболеваний
RAS-патии				
Нейрофиброматоз 1-го типа OMIM #162200	<i>NF1</i> (17q11.2)	АД	ЮММЛ, НХЛ [67, 68]	Пятна цвета «кофе с молоком», узелки Лиша, подкожные нейрофибромы, плексиформные нейрофибромы, ложный сустав
Синдром Нунан OMIM #163950	<i>RTPN11</i> (12q24.13) <i>KRAS, NRAS, HRAS, BRAF</i>	АД	ЮММЛ, ОМЛ, ОЛЛ [69, 70]	Низкий рост, пороки развития внутренних органов, сердечно-сосудистой системы, повышенный риск ЗНО
Нунан-подобный синдром OMIM #613563	<i>CBCL</i> (11q23.3)	АД	ЮММЛ [71]	Клиника синдрома Нунан
Синдромы, ассоциированные с нарушением регуляции клеточного цикла				
Синдром Ли – Фраумени 1-го типа OMIM #151623	<i>TP53</i> (17p13.1)	АД	В-клеточный ОЛЛ, ОМЛ, МДС [33]	Саркомы, РМЖ, АКК
Синдром Ли – Фраумени 2-го типа OMIM #609265	<i>CHEK2</i> (22q12.1)	АД	В-клеточный ОЛЛ, ОМЛ, МДС [33]	Саркомы, РМЖ, АКК, рак тела матки, РЛ
Редкие семейные формы ОЛЛ без фенотипических особенностей				
Предрасположенность к ОЛЛ OMIM #615545	<i>PAX5</i> (9p13.2)		В-клеточный ОЛЛ [72, 73]	–
Предрасположенность к ОЛЛ OMIM #613065	<i>ARID5B</i> (10q21.2)		В-клеточный ОЛЛ [74]	–

Примечание. BTPS — brain tumor polyposis syndrome; CMMRD — constitutional mismatch repair deficiency; VACTER-L — vertebral abnormalities, anal atresia, cardiac abnormalities, tracheo-esophageal fistula, renal anomalies, limb defects; ХсцР — X-сцепленный рецессивный тип наследования; АД — аутосомно-доминантный тип наследования; АКК — аденокарцинома; АНЖ — аутосомно-рецессивный тип наследования; ВЭБ — вирус Эпштейна – Барр, ЗНО — злокачественные новообразования; КРР — колоректальный рак; ЛХ — лимфома Ходжкина; МДС — миелодиспластический синдром; НХЛ — неходжкинские лимфомы; НЭО — нейроэндокринные опухоли; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ОНЛЛ — острый нелимфобластный лейкоз; ПИД — первичный иммунодефицит; ПЛЛ — пролимфоцитарный лейкоз; ПКРК — плоскоклеточный рак кожи; РМЖ — рак молочной железы; РЛ — рак легкого; РШМ — рак шейки матки; РЩЖ — рак щитовидной железы; РЯ — рак яичников; СХО — сестринские хроматидные обмены; ХЛЛ — хронический лимфолейкоз; ХММЛ — хронический миеломоноцитарный лейкоз; ЮММЛ — ювенильный миеломоноцитарный лейкоз.

Note. BTPS — brain tumor polyposis syndrome; CMMRD — constitutional mismatch repair deficiency; VACTER-L — vertebral abnormalities, anal atresia, cardiac abnormalities, tracheo-esophageal fistula, renal anomalies, limb defects; XLR — X-linked recessive inheritance; AD — autosomal dominant mode of inheritance; ACC — adrenocortical cancer; AR — autosomal recessive inheritance; EBV — Epstein-Barr virus; MT — malignant tumors; BC — colorectal cancer; HL — Hodgkin’s lymphoma; MDS — myelo-dysplastic syndrome; NHL — non-Hodgkin lymphomas; NET — neuroendocrine tumor; ALL — acute lymphoblastic leukaemia; AMdL — acute myeloid leukemia; AMbL — acute myeloblastic leukaemia; PL — primary immunodeficiency; PL — primary immunodeficiency; PL — primary immunodeficiency; SCSC — squamous cell skin cancer; BC — breast cancer; PC — pulmonary cancer; CC — cervical cancer; TC — thyroid cancer; OC — ovarian cancer; SCE — sister chromatid exchanges; CLL — chronic lymphocytic leukemia; CMML — chronic myelomonocytic leukemia; JMML — juvenile myelomonocytic leukemia.

По данным молекулярно-генетического исследования методом NGS с использованием панели 65 генов-онкосупрессоров (включая ген *TP53*) и протоонкогенов — при исследовании ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической венозной крови, патогенных клинически значимых мутаций не выявлено. На втором этапе было выполнено исследование количества копий экзонов гена *TP53* методом MLPA — выявлена делеция экзона 10 гена *TP53* в гетерозиготном состоянии.

Синдром Ниймегена (OMIM #251260) — аутосомно-рецессивное заболевание, сопровождающееся хромосомной нестабильностью. Синдром распространен повсеместно, но большинство описанных случаев выявлено на территории Польши и России. Одним из первых симптомов заболевания является ПИД. Частой мутацией для славянского населения при синдроме Ниймегена является 657del5 в гене *NBN*. Еще 11 точечных мутаций, выявленных как в экзоне 6, так и в других экзонах гена *NBN*, были описаны у отдельных семей в Германии, Канаде, Италии, Мексике,

Великобритании, Нидерландах и России [75]. При этом необходимо помнить, что отсутствие у пациента «горячей точки» (особенно в случае принадлежности пациента к другой этнической группе) не является критерием исключения диагноза. В этом случае пациенту необходимо выполнить молекулярно-генетическое исследование всей нуклеотидной последовательности гена *NBN*. Также важным диагностическим признаком при синдроме Ниймегена является выявление хромосомных aberrаций при цитогенетическом исследовании, причем наиболее часто затронуты 7-я и 14-я хромосомы (табл. 3).

В случае, когда патогенных вариантов в гене *NBN* не определяется, а клинически диагноз не вызывает сомнений, можно предположить Ниймеген-подобный синдром, ассоциированный с мутациями в гене *RAD50* (5q31.1, OMIM #613078) [76]. Пациенты с данным синдромом также имеют повышенный риск развития онкологических заболеваний. Однако отличительной особенностью Ниймеген-подобного синдрома является отсутствие иммунодефицита.

Таблица 3. Пациенты НИИ ДОиГ с генетически подтвержденным синдромом Ниймегена

Table 3. The patients of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology with genetically confirmed Nijmegen's syndrome

Пол	657del5 в гене <i>NBN</i>	Цитогенетическое исследование, поиск хромосомных aberrаций	Семейный анамнез	Гемобластоз	Сопутствующие клинические проявления
Ж	+	35% aberrантных метафаз, в 13% затронуты 7-я и 14-я хромосомы	У сестры-близнеца гетерозиготная мутация в гене <i>NBN</i> , родителям сегрегационный анализ не выполнялся	В-клеточная НХЛ, манифестация в 9 лет (больная погибла в возрасте 14 лет)	Частые бронхиты, отиты, микроцефалия, депигментированные пятна на пояснице, частые ОРВИ
Ж	+	36% aberrантных метафаз: 1кл t(7;14)(p11;q32) 1кл del(14)(q11) 1кл t(9;14)(q32;q11) 2кл inv(7)(p15;q36) 1кл t(7;12)(p11;q22) 1кл inv(14)(q11;q32) 1кл fra2q11chr6	Неотягощен	Острый лимфобластный лейкоз / лимфома, манифестация в 12 лет 5 мес (статус неизвестен)	Микроцефалия, птоз правого века, косоглазие, частые ОРВИ
Ж	+	46% aberrантных метафаз: inv(7)(p13q33-34) t(7;14)(p13;q11)	У сестры ОЛЛ, погибла в 7 лет, также наблюдалась задержка роста и частые ОРВИ; генетическое исследование не выполнялось	Т-лимфобластный лейкоз / лимфома, манифестация в 12 лет 10 мес (больная погибла в возрасте 13 лет)	Микроцефалия, низкий рост, частые ОРВИ
Ж	+	Не проводился	Неотягощен	Лимфобластная лимфома, манифестация в 8 лет 9 мес (больная погибла в возрасте 12 лет)	Микроцефалия, задержка ПМР, сниженный интеллект, частые ОРВИ
М	+	46% aberrантных метафаз: inv(7)(p15q36) t(7;14) t(6;11;22)	Отец и мать — гетерозиготные носители мутации в гене <i>NBN</i>	ОЛЛ, манифестация в 10 лет (статус неизвестен)	Тригоноцефалия без метопического синостоза, раннее закрытие родничков, гидроцефалия лобных и височных долей мозга, задержка ПМР и РР

Примечание. НХЛ — неходжкинская лимфома, ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОРВИ — острые респираторно-вирусные инфекции; ПМР — психомоторное развитие; РР — речевое развитие.

Note. NHL — non-Hodgkin lymphomas; ALL — acute lymphoblastic leukaemia; ARVI — acute respiratory virus infections; PD — psychomotor development; SD — speech development.

Синдром Блума (OMIM #210900) — аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся эритемой на открытых участках кожи, снижением иммунитета, отставанием в росте, повышенной фоточувствительностью, а также высоким риском развития ЗНО различных локализаций. Диагноз может быть установлен на основании клинико-анамнестических данных, а также цитогенетического исследования — при обнаружении большого количества сестринских хроматидных обменов (СХО), что является патогномоничным для синдрома Блума. Учитывая развитие молекулярно-генетических методов диагностики, на сегодняшний день диагноз также может быть подтвержден секвенированием гена *BLM* или проведением аллель-специфичной ПЦР.

В случае отсутствия мутаций в гене *BLM* при наличии клинической картины синдрома Блума в сочетании с хромосомной нестабильностью и высоким процентом СХО можно предположить похожий синдром — MGRISCE2 (OMIM #618097), ассоциированный с гомозиготной мутацией в гене *TOP3A* (17p11.2) [77]. Однако при данном синдроме у пациентов не наблюдается специфических кожных изменений — эритемы по типу «бабочки».

Клиническое наблюдение № 7

В НИИ ДООГ обратилась семья по поводу рецидива лимфомы Беркита носоглоточной локализации, манифестировавшей в 5,5 лет у младшей дочери. Брак родителей некровнородственный (рис. 2). В 16 лет у пробанда на фоне простуды отмечалось увеличение подмышечных и надключичных лимфатических узлов слева. При осмотре пробанда — микроцефалия (окружность головы — 49 см), узкое лицо, удлинённый выступающий нос, крыловидные лопатки, вальгусная деформация 1-х пальцев стоп, пятна гипер- и депигментации на туловище и плечевой области справа, послеоперационные рубцы после удаления невусов на груди и животе.

Сестра пробанда, 22 года. Жалоб активно не предъявляет. При осмотре — низкий рост, долихоцефалия, клинодактилия 5-го пальца, на коже нижних конечностей и животе множественные гипер- и депигментные пятна, косоглазие левого глаза, выступающий нос, телеангиэктазия на спинке носа. Иммунный статус — резкое снижение сывороточных иммуноглобулинов, особенно фракции IgM.

Фенотипически был предположен синдром Блума. На момент описания клинического случая ДНК-

диагностика данного синдрома была затруднена, в связи с этим для пациентки и ее сестры было выполнено цитогенетическое исследование с целью поиска СХО. Результат: кариотип пробанда 46,XX, 20% aberrantных метафаз, 38 СХО/кл; кариотип сестры пробанда 46,XX, 10% aberrantных метафаз, 64 СХО/кл.

Анемия Фанкони (АФ) — редкое наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, множественными пороками развития (урогенитальной и сердечно-сосудистой систем), а также повышенным риском развития онкологических заболеваний. У пациентов, как правило, отмечаются низкорослость, микроцефалия, брахидактилия больших пальцев кистей, недоразвитие лучевой кости, специфический лицевой фенотип «птичье лицо», а также гиперпигментация кожи. Дебют гемобластозов обычно приходится на возраст 5–10 лет. В качестве первого гематологического симптома обычно выступает тромбоцитопения, которая вскоре осложняется анемией. В дальнейшем у пациента развиваются лейкопения и симптомы иммунодефицита, что указывает на активную фазу заболевания.

С молекулярной точки зрения анемия Фанкони является полигенным заболеванием. В настоящее время выделяют несколько групп заболевания в соответствии с вовлеченным геном — *FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD1* (*BRCA2*), *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCI*, *FANCL* (*BRIP1*), *FANCL*, *FANCM*, *FANCN* (*PALB2*), *FANCO* (*RAD51C*), *FANCP* (*SLX4*), *FANCQ* (*ERCC4*), *FANCR* (*RAD51*), *FANCS* (*BRCA1*), *FANCT* (*UBE2T*), *FANCU* (*XRCC2*), *FANCV* (*MAD2L2/REV7*), *FANCW* (*RFWD3*). В 60–70% случаев мутации обнаруживаются в гене *FANCA* (OMIM #227650), в 14% — в *FANCC* (OMIM #227645), в 10% — в генах *FANCG* (OMIM #614082). Частота выявления мутаций в других генах — 0,2–3%.

Клиническое наблюдение № 8

Больной 6 лет. Ребенок от четвертой беременности, роды срочные. Брак неблизкородственный. Родная старшая сестра больного умерла на 3-и сут после рождения (диагноз неизвестен), остальные дети в семье (три сестры и брат) клинически здоровы.

В 5 лет у ребенка появились жалобы на слабость, головную боль, фебрильную температуру тела. По месту жительства получал антибактериальную и симптоматическую терапию без выраженного положительного эффекта. По результатам общего анализа крови — тромбоцитопения, анемия тяжелой степени (гемоглобин 35 г/л). С подозрением на гемобластоз был направлен в НИИ ДООГ, где при цитологическом исследовании костного мозга выявлены бласты (17%), макро- и мезоформы с высоким и умеренным ядерно-цитоплазматическим соотношением, округлыми ядрами, умеренной и выраженной базофилией цитоплазмы, в части — с отростчатой цитоплазмой, в единичных бластах — неясная зернистость; количество лимфоцитов увеличено до 56%, гранулоцитарный росток редуцирован (9%), эритроидный сужен (13%), мегакариоциты — единичные; отмечаются явления трехростковой дисплазии.

Цитогенетическое исследование костного мозга: 46,XY,der(1)add(p36),del(7)(q21)[6]/46,XY[1], при стандартном кариотипировании обнаружен клон с комплексными перестройками, в том числе с делецией 7q. При исследовании методом FISH: делеция 7q22-q36 обнаружена в 90% ядер; перестроек генов *MLL*, *CBFB* (*inv(16)*) не обнаружено. ДЭБ-тест (на 20 метафазах): положительный, выявлено 45 aberrаций.

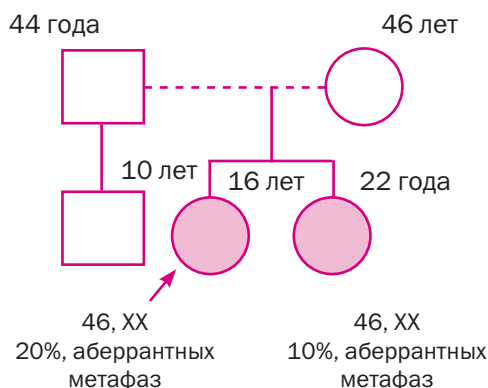


Рис. 2. Родословная семьи с рождением двух детей с синдромом Блума

Fig. 2. The genealogy of the family with the birth of two children with Bloom's syndrome

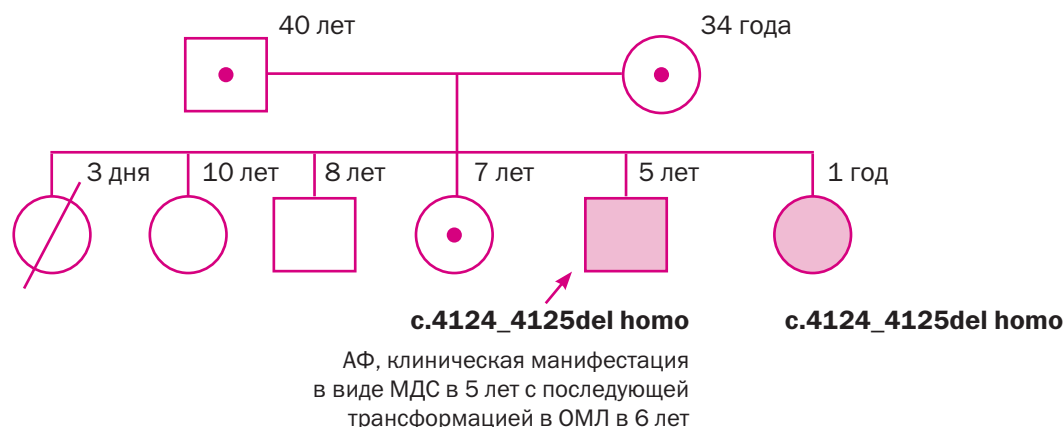


Рис. 3. Родословная пациента № 8

Примечание. АФ — анемия Фанкони; МДС — миелодиспластический синдром; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; точка в центре — носительство патогенного варианта гена *FANCA* в гетерозиготном состоянии.

Fig. 3. The genealogy of the patient № 8

Note. FA — Fanconi's anemia; MDS — myelo-dysplastic syndrome; AML — acute myeloid leukemia; point in the center — the carriage of a pathogenic variant of the *FANCA* gene in a heterozygous state.

При осмотре больного: умеренная микроцефалия (окружность головы — 48,5 см), легкое косоглазие, узкие плечи, удвоение 1-го пальца левой кисти, на коже три пятна цвета «кофе с молоком» неправильной формы, до 1 см в размере, на бедрах единичные экхимозы, наружные половые органы сформированы правильно по мужскому типу, длина тела — 103 см, масса тела — 14 кг, астеническое телосложение.

После комплексного обследования был выставлен диагноз: «МДС с множественной дисплазией, рефрактерная анемия с избытком бластов, $\text{del}(7)(\text{q}26\text{-q}36)$ ».

Пациенту было выполнено молекулярно-генетическое исследование методом NGS — в экзоне 41 гена *FANCA* выявлен патогенный вариант нуклеотидной последовательности c.4124_4125del ($\text{p.Thr1375SerfsTer49}$, rs776969626) в гомозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания. При проведении сегрегационного анализа у родителей пробанда и его сестры был выявлен аналогичный патогенный вариант гена *FANCA* в гетерозиготном состоянии, а одна сестра, в возрасте 1 года, подобно пробанду, имела гомозиготную мутацию.

Семья пациента была проконсультирована генетиком после получения результатов исследования. Для родителей пробанда, а также сестры — носителей патогенного варианта в гетерозиготном состоянии было рекомендовано выполнение пренатальной или предимплантационной диагностики при планировании деторождения, поскольку риск повторного рождения ребенка с анемией Фанкони в семье составляет 25%. Для сестры пробанда, имеющей мутацию в гомозиготном состоянии, рекомендовано строгое пожизненное динамическое наблюдение в условиях онкодиспансера с обязательной консультацией онкогематолога и иммунолога (рис. 3).

На основании проведенных обследований пациенту выставлен генетический диагноз: «Анемия Фанкони, группа А (ОМIM #227650)». С учетом морфоиммунологического и цитогенетического исследования костного мозга — миелодиспластический синдром. Пациент получал эпигенетическую терапию децитабином 10 мг/м²/сут в 1–10-й дни, азацитидином 75 мг/м² — в 1–5-й дни с положительной динамикой по данным миелограммы: через 1 мес после начала терапии бласты уменьшились

до 5%, лимфоциты — до 54%, гранулоцитарный росток снижен (24%), увеличено количество эозинофилов (6%) и базофилов (4%); умеренно выражена плазмочитарная реакция (2,8%), эритроидный росток редуцирован (3,2%), явления двухростковой дисплазии. Пациенту были проведены 2-й и 3-й курсы эпигенетической терапии, после чего начата подготовка к алло-ТГСК.

Сегрегационный анализ (рис. 4) позволил выявить наиболее подходящего донора — родную сестру (совместимость 10/10) без носительства патогенного варианта гена *FANCA*. Пациенту была выполнена алло-ТГСК — восстановление по лейкоцитарному и тромбоцитарному росту зафиксировано на +21-е сут. Однако после трансплантации по данным миелограммы сохранялись бластные клетки. Спустя 120 дней наблюдения после

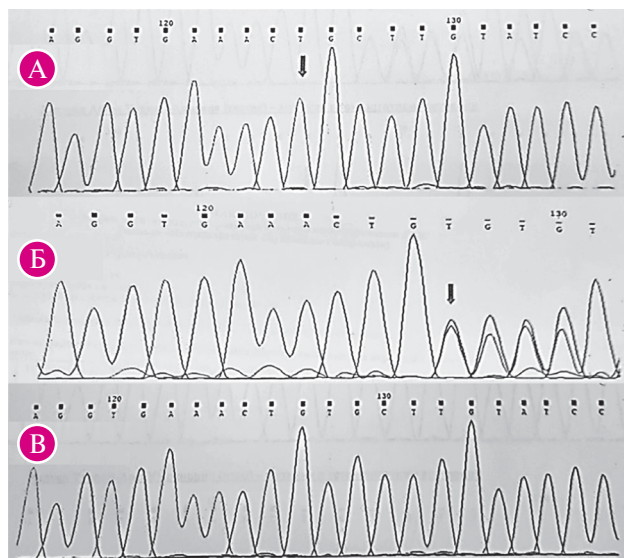


Рис. 4. Сегрегационный анализ для пациента № 8

Примечание. А — пробанд, мутация в гомозиготной форме; Б — мать пациента, носитель мутации (в гетерозиготной форме); В — здоровый брат пробанда без мутации.

Fig. 4. Segregant analysis for patient № 8

Note. A — proband, a mutation in a homozygous form; B — the patient's mother is a carrier of the mutation (in a heterozygous form); C — the healthy proband's brother without mutation.

алло-ТГСК у пациента был зафиксирован рецидив МДС. Проводились терапия второй линии и повторная алло-ТГСК (от второй сестры) — на +17-е сут отмечено приживление трансплантата по лейкоцитарному росту, по тромбоцитарному — на +21-е сут. По данным контрольного обследования в рамках 120 сут после повторной алло-ТГСК отмечена трансформация заболевания в ОМЛ с коэкспрессией CD7, CD19, CD56 после лечения МДС. Было принято решение о проведении метрономной ПХТ по месту жительства — циторабин 40 мг/м²/сут в/в струйно медленно 4 дня каждые 4 нед; 6-меркаптопурин 25 мг/м²/сут перорально ежедневно.

В настоящее время пациент получил 2 курса метрономной ПХТ. По данным миелограммы (через 6 мес после начала метрономной терапии) достигнута морфологическая ремиссия, трансплантат функционирует, клинических признаков реакции отторжения трансплантата нет, инфекционных осложнений не выявлено, иммунореаконституция неполная, пациент соматически стабилен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В то время как ряд синдромов можно заподозрить по клиническим и фенотипическим проявлениям, в большинстве случаев подобные «знаки» отсутствуют, и только расширенная ДНК-диагностика и длительное наблюдение позволяют поставить диагноз. Важно помнить, что своевременная диагностика наследственных онкогематологических синдромов важна не только для пациентов, но и для их родственников, поскольку позволяет избежать повторного рождения больных детей в семье за счет выполнения пренатальной и предимплантационной диагностики.

На сегодняшний день разработано несколько кастомных панелей для ДНК-диагностики наследственных синдромов, ассоциированных с гемобластомами [78]. Так, например, в США в последние годы активно внедряется в клиническую практику панель из 320 генов, ассоциированных с развитием наследственных форм онкогематологических заболеваний. В Российской Федерации разработаны панели для диагностики ПИД, солидных опухолей и соматических мутаций при гемобластомах. Однако, учитывая небольшую частоту встречаемости генетически обусловленных форм гемобластозов, рутинно направлять всех пациентов с онкогематологическими заболеваниями на ДНК-исследования нецелесообразно. При выявлении сопутствующих клинических проявлений и/или отягощенного семейного анамнеза рекомендуется консультация врача-генетика для решения вопроса о показаниях и объеме молекулярно-генетического исследования.

Выявление генетических синдромов у больных гемобластомами позволяет выбрать оптимальный протокол лечения, учитывающий не только молекулярно-био-

логические характеристики гемобластома, но и сопутствующий генетический синдром. Например, пациентам с синдромом Ниймегена и гемобластомами следует минимизировать число проводимых лучевых методов исследования и отказаться от лучевой терапии, поскольку данные диагностические и терапевтические исследования повышают хромосомную нестабильность. Также следует проводить мониторинг сывороточных иммуноглобулинов и своевременно проводить заместительную терапию (особенно в постцитостатическом периоде, когда риск присоединения инфекционных осложнений высок).

Таким образом, для наиболее эффективного и успешного лечения пациентов данной группы крайне важна работа мультидисциплинарной команды врачей-онкологов, онкогематологов, педиатров, иммунологов и генетиков.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

All authors equally participated in the preparation of the publication: the development of the concept of the article, collecting and data analyzing, writing, editing, checking and approving the text of the article.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

В.М. Козлова

<https://orcid.org/0000-0002-0442-5810>

Е.Е. Зеленова

<https://orcid.org/0000-0002-4088-8118>

Т.Т. Валиев

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

В.В. Семенова

<https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>

Т.В. Наседкина

<https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>

С.Н. Михайлова

<https://orcid.org/0000-0002-9502-072X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Rio-Machin A, Vulliamy T, Hug N, et al. The complex genetic landscape of familial MDS and AML reveals pathogenic germline variants. *Nat Commun*. 2020;11(1):1044. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14829-5>
2. Douglas SPM, Lahtinen AK, Koski JR, et al. Enrichment of cancer-predisposing germline variants in adult and pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Sci Rep*. 2022;12(1):10670. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14364-x>
3. Kaseb H, Rayi A, Hozayen S. Chromosome Instability Syndromes. 2022 Sep 19. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

4. Валиев Т.Т., Ковригина А.М., Ключагина Ю.И., Сендерович А.И. Опыт цитогенетических исследований при неходжкинских лимфомах у детей // Онкопедиатрия. — 2016. — Т. 3. — № 2. — С. 125–132. — doi: <https://doi.org/10.15690/onco.v3i2.1547> [Valiev TT, Kovrigina AM, Kluchagina YuI, Senderovich AI. Cytogenetic Research Experience in Pediatric Non-Hodgkin's Lymphomas. *Onkopediatria*. 2016;3(2):125–132. doi: <https://doi.org/10.15690/onco.v3i2.1547>]
5. Sahoo SS, Kozyra EJ, Wlodarski MW. Germline predisposition in myeloid neoplasms: Unique genetic and clinical features of GATA2 deficiency and SAMD9/SAMD9L syndromes. *Best Pract Res Clin*

Haematol. 2020;33(3):101197. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beha.2020.101197>

6. Swaminathan M, Bannon SA, Routbort M, et al. Hematologic malignancies and Li-Fraumeni syndrome. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2019;5(1):a003210. doi: <https://doi.org/10.1101/mcs.a003210>
7. Duployez N, Goursaud L, Fenwarth L, et al. Familial myeloid malignancies with germline TET2 mutation. *Leukemia.* 2020;34(5):1450–1453. doi: <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0675-6>
8. Churchman ML, Qian M, Te Kronnie G, et al. Germline Genetic IKZF1 Variation and Predisposition to Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Cell.* 2018;33(5):937–948.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.021>
9. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2022 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol.* 2022;97(9):1236–1256. doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.26642>
10. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia.* 2021;35(2):440–453. doi: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-01111-2>
11. Острые миелоидные лейкозы: клинические рекомендации. — 2020. — 95 с. [Ostrye mieloidnye leikozy: Clinical guidelines. 2020. 95 p. (In Russ).] Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/ostrye_mieloidnye_leikozy.pdf. Ссылка активна на 08.12.2023.
12. McDonald-McGinn DM, Reilly A, Wallgren-Pettersson C, et al. Malignancy in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Am J Med Genet A.* 2006;140(8):906–909. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31199>
13. Шестакова В.В. Клинический случай острого бифенотипического лейкоза у ребенка с синдромом Вильямса (Williams syndrome) // *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* — 2015. — Т. 2. — № 2. — С. 89–92. — doi: <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-2-2-89-92> [Shestakova VV. Clinical case of biphenotypic acute leukaemia a child with Williams syndrome. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2015;2(2):89–92. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-2-2-89-92>]
14. J rviaho T, Zachariadis V, Tesi B, et al. Microdeletion of 7p12.1p13, including IKZF1, causes intellectual impairment, overgrowth, and susceptibility to leukaemia. *Br J Haematol.* 2019;185(2):354–357. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.15494>
15. Vaisvilas M, Dirse V, Aleksuniene B, et al. Acute Pre-B Lymphoblastic Leukemia and Congenital Anomalies in a Child with a de Novo 22q11.1q11.22 Duplication. *Balkan J Med Genet.* 2018;21(1):87–91. doi: <https://doi.org/10.2478/bjmg-2018-0002>
16. Kosmidou A, Tragiannidis A, Gavrilaki E. Myeloid Leukemia of Down Syndrome. *Cancers (Basel).* 2023;15(13):3265. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers15133265>
17. Brown AL, de Smith AJ, Gant VU, et al. Inherited genetic susceptibility to acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome. *Blood.* 2019;134(15):1227–1237. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2018890764>
18. Bchir M, Ayed W, Neji HB, et al. Leukemia in Patients with Klinefelter Syndrome: A Report of Two Cases. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2016;32(Suppl 1):66–68. doi: <https://doi.org/10.1007/s12288-015-0590-6>
19. Ji J, Z ller B, Sundquist J, Sundquist K. Risk of solid tumors and hematological malignancy in persons with Turner and Klinefelter syndromes: A national cohort study. *Int J Cancer.* 2016;139(4):754–758. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.30126>
20. Siddiqui N, Ali Baig MF, Khan BA. A case report of acute myelogenous leukemia with Turner Syndrome. *J Pak Med Assoc.* 2017;67(9):1438–1440.
21. Seghezzi L, Maserati E, Minelli A, et al. Constitutional trisomy 8 as first mutation in multistep carcinogenesis: clinical, cytogenetic, and molecular data on three cases. *Genes Chromosomes Cancer.* 1996;17(2):94–101. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2264\(199610\)17:2<94::AID-GCC4>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2264(199610)17:2<94::AID-GCC4>3.0.CO;2-W)
22. Bencharef H, Lamchahab M, Dassouli D, et al. Xeroderma pigmentosum and acute myeloid leukemia: a case report. *J Med Case Rep.* 2021;15(1):437. doi: <https://doi.org/10.1186/s13256-021-02969-1>
23. Janjetovic S, Bacher U, Haalck T, et al. Acute megakaryoblastic leukemia in a patient with xeroderma pigmentosum: dis-

cussion of pathophysiological, prognostic, and toxicological aspects. *Acta Haematol.* 2013;129(2):121–125. doi: <https://doi.org/10.1159/000342897>

24. Zghal M, Fazaa B, Abdelhak S, Mokni M. Xeroderma pigmentosum. *Ann Dermatol Venereol.* 2018;145(11):706–722. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annder.2018.09.004>
25. Trimbath JD, Petersen GM, Erdman SH, et al. Caf-au-lait spots and early onset colorectal neoplasia: a variant of HNPCC? *Fam Cancer.* 2001;1(2):103–108. doi: <https://doi.org/10.1023/A:1013881832014>
26. Ricciardone MD, Ozcelik T, Cevher B, et al. Human MLH1 deficiency predisposes to hematological malignancy and neurofibromatosis type 1. *Cancer Res.* 1999;59(2):290–293.
27. Baas A, Gabbett M, Rimac M, et al. Agenesis of the corpus callosum and gray matter heterotopia in three patients with constitutional mismatch repair deficiency syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(1):55–61. doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.117>
28. Whiteside D, McLeod R, Graham G, et al. A homozygous germline mutation in the human MSH2 gene predisposes to hematological malignancy and multiple cafe-au-lait spots. *Cancer Res.* 2002;62:359–362. doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.117>
29. Bougeard G, Charbonnier F, Moerman A, et al. Early-onset brain tumor and lymphoma in MSH2-deficient children. *Am J Hum Genet.* 2003;72(1):213–216. doi: <https://doi.org/10.1086/345297>
30. Hegde MR, Chong B, Blazo ME, et al. A homozygous mutation in MSH6 causes Turcotsyndrome. *Clin Cancer Res.* 2005;11(13):4689–4693. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-2025>
31. Poley JW, Wagner A, Hoogmans MM, et al. Biallelic germline mutations of mismatch-repair genes: a possible cause for multiple pediatric malignancies. *Cancer.* 2007;109(11):2349–2356. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.22697>
32. Tiao G, Improgo MR, Kasar S, et al. Rare germline variants in ATM are associated with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2017;31(10):2244–2247. doi: <https://doi.org/10.1038/leu.2017.201>
33. Stubbins RJ, Korotev S, Godley LA. Germline CHEK2 and ATM Variants in Myeloid and Other Hematopoietic Malignancies. *Curr Hematol Malig Rep.* 2022;17(4):94–104. doi: <https://doi.org/10.1007/s11899-022-00663-7>
34. Yuille MR, Condie A, Hudson CD, et al. ATM mutations are rare in familial chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2002;100(2):603–609. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.v100.2.603>
35. Palles C, West HD, Chew E, et al. Germline MBD4 deficiency causes a multi-tumor predisposition syndrome. *Am J Hum Genet.* 2022;109(5):953–960. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2022.03.018>
36. Wagner JE, Tolar J, Levran O, et al. Germline mutations in BRCA2: shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia and Fanconi anemia. *Blood.* 2004;103(8):3226–3229. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2003-09-3138>
37. Dhanraj S, Matveev A, Li H, et al. Biallelic mutations in DNAC21 cause Shwachman-Diamond syndrome. *Blood.* 2017;129(11):1557–1562. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-735431>
38. Kawashima N, Oyarbide U, Cipolli M, et al. Shwachman-Diamond syndromes: clinical, genetic, and biochemical insights from the rare variants. *Haematologica.* 2023;108(10):2594–2605. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2023.282949>
39. Farooqui SM, Ward R, Aziz M. Shwachman-Diamond Syndrome. 2023 Jul 17. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
40. Carapito R, Konantz M, Paillard C, et al. Mutations in signal recognition particle SRP54 cause syndromic neutropenia with Shwachman-Diamond-like features. *J Clin Invest.* 2017;127(11):4090–4103. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI92876>
41. Vlachos A, Rosenberg PS, Atsidaftos E, et al. Incidence of neoplasia in Diamond Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Blood.* 2012;119(16):3815–3819. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-375972>
42. Ramos H, Aly MM, Balasubramanian SK. Late Presentation of Dyskeratosis Congenita: Germline Predisposition to Adult-Onset Secondary Acute Myeloid Leukemia. *Hematol Rep.* 2022;14(4):294–299. doi: <https://doi.org/10.3390/hematolrep14040042>
43. Hahn CN, Chong CE, Carmichael CL, et al. Heritable GATA2 mutations associated with familial myelodysplastic syndrome and

- acute myeloid leukemia. *Nat Genet.* 2011;43(10):1012–1017. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.913>
44. Holme H, Hossain U, Kirwan M, et al. Marked genetic heterogeneity in familial myelodysplasia/acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2012;158(2):242–248. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09136.x>
45. Pasquet M, Bellanne-Chantelot C, Tavitian S, et al. High frequency of GATA2 mutations in patients with mild chronic neutropenia evolving to MonoMac syndrome, myelodysplasia, and acute myeloid leukemia. *Blood.* 2013;121(5):822–829. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-08-447367>
46. Gao J, Gentzler RD, Timms AE, et al. Heritable GATA2 mutations associated with familial AML-MDS: a case report and review of literature. *J Hematol Oncol.* 2014;7:36. doi: <https://doi.org/10.1186/1756-8722-7-36>
47. Rossini J, Mercorella B, Townshend S, et al. Familial platelet disorders with a predisposition to acute myelogenous leukaemia: a RUNX1 update. *Hered Cancer Clin Pract.* 2012;10(Suppl 2):A64. doi: <https://doi.org/10.1186/1897-4287-10-S2-A64>
48. Preudhomme C, Renneville A, Bourdon V, et al. High frequency of RUNX1 biallelic alteration in acute myeloid leukemia secondary to familial platelet disorder. *Blood.* 2009;113(22):5583–5587. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-168260>
49. Zhang MY, Churpek JE, Keel SB, et al. Germline ETV6 mutations in familial thrombocytopenia and hematologic malignancy. *Nat Genet.* 2015;47(2):180–185. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.3177>
50. Noetzi L, Lo RW, Lee-Sherick AB, et al. Germline mutations in ETV6 are associated with thrombocytopenia, red cell macrocytosis and predisposition to lymphoblastic leukemia. *Nat Genet.* 2015;47(5):535–538. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.3253>
51. Chen DH, Below JE, Shimamura A, et al. Ataxia-Pancytopenia Syndrome Is Caused by Missense Mutations in SAMD9L. *Am J Hum Genet.* 2016;98(6):1146–1158. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.04.009>
52. Germeshausen M, Grudzien M, Zeidler C, et al. Novel HAX1 mutations in patients with severe congenital neutropenia reveal isoform-dependent genotype-phenotype associations. *Blood.* 2008;111(10):4954–4957. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-11-120667>
53. Lopes BA, Barbosa TC, Souza BKS, et al. IKZF1 Gene in Childhood B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: Interplay between Genetic Susceptibility and Somatic Abnormalities. *Cancer Prev Res (Phila).* 2017;10(12):738–744. doi: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-17-0121>
54. Ben-Omran TI, Cerosaletti K, Concannon P, et al. A patient with mutations in DNA ligase IV: clinical features and overlap with Nijmegen breakage syndrome. *Am J Med Genet.* 2005;137A(3):283–287. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30869>
55. Booth C, Gilmour KC, Veys P, et al. X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: a multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease. *Blood.* 2011;117(1):53–62. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-06-284935>
56. Ravell JC, Chauvin SD, He T, Lenardo M. An Update on XMEN Disease. *J Clin Immunol.* 2020;40(5):671–681. doi: <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00790-x>
57. Ravell JC, Matsuda-Lennikov M, Chauvin SD, et al. Defective glycosylation and multisystem abnormalities characterize the primary immunodeficiency XMEN disease. *J Clin Invest.* 2020;130(1):507–522. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI131116>
58. Malik MA, Masab M. Wiskott-Aldrich Syndrome. 2023 Jun 26. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
59. Yoshimi A, Kamachi Y, Imai K, et al. Wiskott-Aldrich syndrome presenting with a clinical picture mimicking juvenile myelomonocytic leukaemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;60(5):836–841. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.24359>
60. Sun X, Luo C, Tang R, et al. Sinonasal diffuse large B-cell lymphoma in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome: A case report and literature review. *Front Immunol.* 2023;13:1062261. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1062261>
61. Du S, Scuderi R, Malicki DM, et al. Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas occurring in two brothers with Wiskott-Aldrich syndrome and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol.* 2011;14(1):64–70. doi: <https://doi.org/10.2350/10-01-0787-CR.1>
62. Senthil S, Thrasher AJ, Gilmour KC, et al. Wiskott Aldrich Syndrome-2 Caused by Novel Wiskott Aldrich Syndrome Protein-Interacting Protein (WIP) Deficiency Is Associated with Juvenile Myelomonocytic Leukaemia — a Case Report. *J Clin Immunol.* 2023;43(1):82–84. doi: <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01367-6>
63. Taskinen M, Ranki A, Pukkala E, et al. Extended follow-up of the Finnish cartilage-hair hypoplasia cohort confirms high incidence of non-Hodgkin lymphoma and basal cell carcinoma. *Am J Med Genet.* 2008;146A(18):2370–2375. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32478>
64. Klemetti P, Valta H, Kostjukovits S, et al. Cartilage-hair hypoplasia with normal height in childhood — 4 patients with a unique genotype. *Clin Genet.* 2017;92(2):204–207. doi: <https://doi.org/10.1111/cge.12969>
65. Yang L, Liu H, Zhao J, et al. Mutations of perforin gene in Chinese patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res.* 2011;35(2):196–199. doi: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2010.06.016>
66. Churpek JE, Smith-Simmer K. DDX41-Associated Familial Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia. 2021 Oct 28. In: *GeneReviews® [Internet]*. Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.
67. Clark RD, Hutter JJ Jr. Familial neurofibromatosis and juvenile chronic myelogenous leukemia. *Hum Genet.* 1982;60(3):230–232. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00303009>
68. Coffin CM, Cassidy J, Viskochil D, et al. Non-neurogenic sarcomas in four children and young adults with neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet.* 2004;127A(1):40–43. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20651>
69. Choong K, Freedman MH, Chitayat D, et al. Juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1999;21(6):523–527.
70. Villani A, Greer MC, Kalish JM, et al. Recommendations for Cancer Surveillance in Individuals with RASopathies and other rare genetic conditions with increased cancer risk. *Clin Cancer Res.* 2017;23(12):e83–e90. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0631>
71. Niemeyer CM, Kang MW, Shin DH, et al. Germline CBL mutations cause developmental abnormalities and predispose to juvenile myelomonocytic leukemia. *Nature Genet.* 2010;42(9):794–800. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.641>
72. Hyde RK, Liu PP. Germline PAX5 mutations and B cell leukemia. *Nat Genet.* 2013;45(10):1104–1105. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.2778>
73. Duployez N, Jamrog LA, Fregona V, et al. Germline PAX5 mutation predisposes to familial B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2021;137(10):1424–1428. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2020005756>
74. Zhao X, Qian M, Goodings C, et al. Molecular Mechanisms of ARID5B-Mediated Genetic Susceptibility to Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Natl Cancer Inst.* 2022;114(9):1287–1295. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djac101>
75. Varon R, Muuer A, Wagner K, et al. Nijmegen breakage syndrome (NBS) due to maternal isodisomy of chromosome 8. *Am J Med Genet A.* 2007;143(A):92–94. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31540>
76. Waltes R, Kalb R, Gatei M, et al. Human RAD50 deficiency in a Nijmegen breakage syndrome-like disorder. *Am J Hum Genet.* 2009;84(5):605–616. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.04.010>
77. Martin CA, Carlos K, Logan CV, et al. Mutations in TOP3A cause a Bloom syndrome-like disorder. *Am J Hum Genet.* 2018;103(2):221–231. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.07.001>
78. Ansar S, Malcolmson J, Farncombe KM, et al. Clinical implementation of genetic testing in adults for hereditary hematologic malignancy syndromes. *Genet Med.* 2022;24(11):2367–2379. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.08.010>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Зеленова Екатерина Евгеньевна [*Ekaterina E. Zelenova*, MD]; **адрес:** 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23
[**address:** 23 Kashirskoe highway, Moscow, 115478, Russian Federation]; **e-mail:** zelenovayeye@gmail.com;
e-Library SPIN: 6823-6353

Козлова Валентина Михайловна [*Valentina M. Kozlova*, MD]

Валиев Тимур Теймуразович, д.м.н. [*Timur T. Valiev*, MD, PhD]; **e-mail:** timurvaliev@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 9802-8610

Семенова Вера Владимировна [*Vera V. Semenova*, MD]; **e-Library SPIN:** 9014-2847

Наседкина Татьяна Васильевна, д.б.н. [*Tatiana V. Nasedkina*, MD, PhD]; **e-Library SPIN:** 3741-8214

Михайлова Светлана Николаевна, к.м.н. [*Svetlana N. Mikhailova*, MD, PhD]; **e-Library SPIN:** 7584-4886

О.А. Кофейникова, Д.Ю. Алексеева, Е.В. Характерова, А.А. Костарева, Е.С. Васичкина

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

Клинический случай аритмогенной кардиомиопатии у девочки 8 лет.

Сложный путь к диагнозу

Автор, ответственный за переписку:

Кофейникова Ольга Александровна, младший научный сотрудник НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, **тел.:** +7 (981) 132-77-42, **e-mail:** kofeolyaa@gmail.com

В статье представлено описание дебюта аритмогенной кардиомиопатии с леводоминантной формы у пациентки детского возраста, которая первоначально была расценена как дилатационная кардиомиопатия. Клинический случай демонстрирует сложности дифференциальной диагностики данного заболевания и необходимость комплексного подхода к обследованию пациента, включая проведение магнитно-резонансной томографии сердца и генетического анализа.

Ключевые слова: аритмогенная кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, внезапная сердечная смерть, дети

Для цитирования: Кофейникова О.А., Алексеева Д.Ю., Характерова Е.В., Костарева А.А., Васичкина Е.С. Клинический случай аритмогенной кардиомиопатии у девочки 8 лет. Сложный путь к диагнозу. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(6):574–579. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i6.2664>

ВВЕДЕНИЕ

Аритмогенная кардиомиопатия (АКМП) — заболевание, основным патологическим признаком которого является фиброзное и/или фиброзно-жировое замещение миокарда, приводящее к нарушению систолической функции желудочков и предрасполагающее к развитию жизнеугрожающих желудочковых аритмий [1, 2].

В настоящее время заболевание, помимо классической правожелудочковой формы, включает бивентрикулярный и левожелудочковый фенотипические варианты [3].

Согласно данным исследований, частота случаев поражения левого желудочка (ЛЖ) при АКМП достигает 50% [4]. Безусловно, встречаемость вовлечения ЛЖ в патологический процесс подразумевает значительное число заболеваний, с которыми следует дифференцировать данную кардиомиопатию. В первую очередь это дилатационная кардиомиопатия (ДКМП). Правильная постановка диагноза в таком случае является крайне важной, так как различие между двумя состояниями клинически значимо как для стратификации риска внезапной сердечной смерти (ВСС), так и для лечения.

Пациенты с АКМП относятся к группе лиц высокого риска ВСС, что требует ранней профилактики неблагоприятных событий [5–7]. Следует подчеркнуть, что впервые о существовании нетипичных форм заболевания, в частности левожелудочковых, сообщали еще в 2007 г., однако критерии для их диагностики были предложены лишь в 2020 г. экспертами университета Падуи [8, 9]. В основе как Task Force Criteria 2010 (TFC 2010), так и новых Падуанских критериев лежат сведения о морфофункциональных и структурных изменениях миокарда, нарушениях процессов реполяризации и депполяризации, желудочковых аритмиях и данных генетического обследования и семейного анамнеза [3, 9].

В настоящее время большое внимание в диагностике данной патологии уделяется проведению магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием и молекулярно-генетическому обследованию [3].

Если в случае бивентрикулярного фенотипа АКМП наличие морфофункциональных/структурных поражений правого желудочка (ПЖ), согласно Падуанским критериям, гарантирует, что сопутствующее левостороннее поражение является специфичным для заболевания,

Olga A. Kofeynikova, Darya Yu. Alexeeva, Evgeniya V. Characterova, Anna A. Kostareva, Elena S. Vasichkina

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

Arrhythmogenic Cardiomyopathy in 8-Year-Old Girl: Clinical Case. Difficult Path to Diagnosis

This article describes the onset of arrhythmogenic cardiomyopathy, left-dominant form, in a pediatric patient that was initially regarded as dilated cardiomyopathy. This clinical case shows issues of the disease differential diagnosis and the need of complex approach to the patient's examination including heart magnetic resonance imaging and molecular and genetic testing.

Keywords: arrhythmogenic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, sudden cardiac death, children

For citation: Kofeynikova Olga A., Alexeeva Darya Yu., Characterova Evgeniya V., Kostareva Anna A., Vasichkina Elena S. Arrhythmogenic Cardiomyopathy in 8-Year-Old Girl: Clinical Case. Difficult Path to Diagnosis. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(6):574–579. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i6.2664>

то для диагностики левожелудочковых форм необходимо сочетание большого структурного МРТ-критерия (наличие субэпикардального фиброза ЛЖ) и положительного результата генетического обследования [9].

К сожалению, несмотря на прогресс знаний в области АКМП, верификация данного диагноза у детей в настоящее время вызывает большие трудности. Ни критерии TFC 2010, ни Падуанские не учитывают особенности диагностики заболевания у педиатрических пациентов [10–12]. И, как правило, именно генетический анализ занимает ведущую позицию в обследовании пациентов с подозрением на это заболевание [3].

В данной статье представлен клинический случай дебюта АКМП с леводоминантной формы у пациентки детского возраста, которая первоначально была расценена как ДКМП, и продемонстрирована важность комплексного обследования у пациентов с кардиомиопатией, в том числе с проведением генетического обследования.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

У девочки впервые в возрасте 4 лет при плановом осмотре педиатром выслушана экстрасистолия. По данным электрокардиографии (ЭКГ) покоя зарегистрированы полиморфные желудочковые экстрасистолы (ЖЭС). По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) структурной патологии не выявлено, размеры камер сердца не увеличены и сократительная способность миокарда сохранена. В течение года у ребенка появились жалобы на боли в области сердца давящего характера. На ЭКГ сохранялась полиморфная экстрасистолия, данных за изменения процессов реполяризации не отмечено. При суточном мониторингировании ЭКГ (СМ-ЭКГ) выявлена полиморфная (3 морфологии) желудочковая эктопия в количестве 1102 в сутки (плотность аритмии 1%). ЭхоКГ-показатели в пределах нормальных значений, структура миокарда без особенностей. Еще через год появились жалобы на снижение толерантности к физической нагрузке, слабость, повышенную утомляемость.

Пациентка была госпитализирована в стационар по месту жительства, где при комплексном обследовании впервые (через 2 года после дебюта желудочковых нарушений ритма (ЖНР) были обнаружены дилатация и снижение сократительной способности ЛЖ (конечный диастолический размер (КДР) — 47,8 мм, z-score — +4,38), фракция выброса (ФВ) — 24% (по Симпсону). Обращало на себя внимание наличие гипокинезии стенок ЛЖ, преимущественно задней. Кроме того, по лабораторным данным отмечено изолированное повышение уровня тропонина I до 40,3 пкг/мл (норма до 37 пкг/мл) при нормальных значениях остальных кардиоспецифических ферментов (креатинкиназа, креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа). Принимая во внимание болевой синдром, повышение уровня тропонина и данные эхокардиографического исследования, с целью исключения патологии коронарных артерий была выполнена селективная коронароангиография, по результатам которой патологических изменений коронарных артерий выявлено не было. С целью поиска этиологии заболевания, в том числе для исключения воспалительного процесса в миокарде, пациентке была проведена МРТ сердца с контрастированием, по результатам которой выявлена гипокинезия стенок ЛЖ, субэпикардальные фиброзные изменения в боковой и задней стенках ЛЖ, а также систолическая дисфункция ЛЖ. ФВ ЛЖ — 40%. Размеры ПЖ и его сократительная способность оставались в пределах нормальных значений.

Важно отметить, что семейный анамнез по ВСС не отрицателен. Оба родителя не имели жалоб, обследование

не проходили. Учитывая наличие дилатационного фенотипа с вовлечением исключительно ЛЖ и отсутствие данных за миокардит, диагноз трактовался как ДКМП. Пациентке была назначена антиаритмическая терапия бета-блокаторами (метопролол тартрат), а также терапия хронической сердечной недостаточности (ХСН) (спиронолактон, каптоприл).

В течение полугода наблюдения, несмотря на терапию бета-блокаторами, отмечалась отрицательная динамика ЭКГ-показателей: увеличение количества морфологий ЖЭС (с 3 до 5), появление парной полиморфной экстрасистолии и частых неустойчивых пробежек как мономорфной желудочковой тахикардии (ЖТ) с частотой сокращений желудочков (ЧСЖ) 180/мин, так и полиморфной — с ЧСЖ 220/мин. Плотность аритмии составила 12% в сутки. Параметры ЭхоКГ оставались без динамики. По месту жительства был продолжен подбор антиаритмической терапии: монотерапия препаратом IC класса (пропафенон), препаратом III класса (сотагексал), комбинированная терапия бета-блокатором и препаратом IC класса (биспролол и пропафенон) — без антиаритмического эффекта. Хороший антиаритмический эффект был достигнут комбинированной терапией препаратами IC класса и III класса (пропафенон и сотагексал). Терапия ХСН была продолжена в прежнем объеме.

В возрасте 7 лет (спустя 3 года от дебюта заболевания) пациентка впервые госпитализирована в ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова. При поступлении жалобы на повышенную утомляемость, слабость при бытовой нагрузке. Синкопальных, пресинкопальных состояний не было. При лабораторном обследовании обнаружено значительное повышение уровня NT-proBNP — до 1467 пг/мл (норма < 112,00 пг/мл). По данным ЭхоКГ отмечалась некоторая положительная динамика со стороны ЛЖ: КДР ЛЖ составлял 47,8 мм (z-score — 2), ФВ Simpson — 45% (рис. 1). Сохранялся гипокинез заднебоковой стенки ЛЖ, визуализировалась гиперэхогенность заднебоковой стенки ЛЖ. Размеры ПЖ в норме, с хорошей сократительной функцией.

По СМ-ЭКГ желудочковая эктопическая активность представлена 3 морфологиями ЖЭС, плотность аритмии менее 1%. При этом более 500 ЖЭС были зарегистрированы из выходного отдела ПЖ, что является малым критерием АКМП, согласно TFC 2010 [13] (рис. 2А). Несмотря

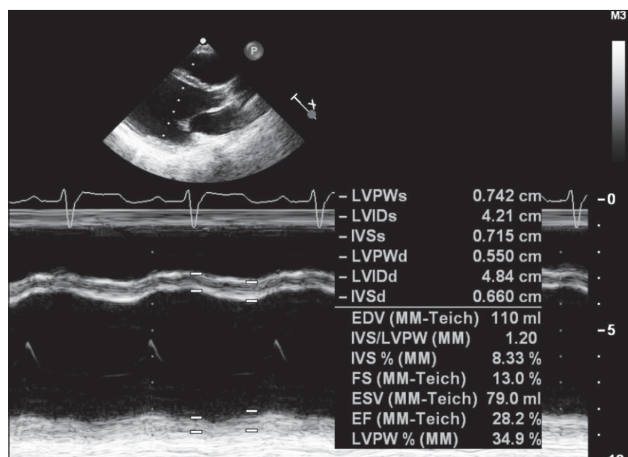


Рис. 1. Эхокардиография пациентки

Примечание. Парастеральная позиция, длинная ось.

Fig. 1. Patient's echocardiography

Note. Parasternal position, long axis.

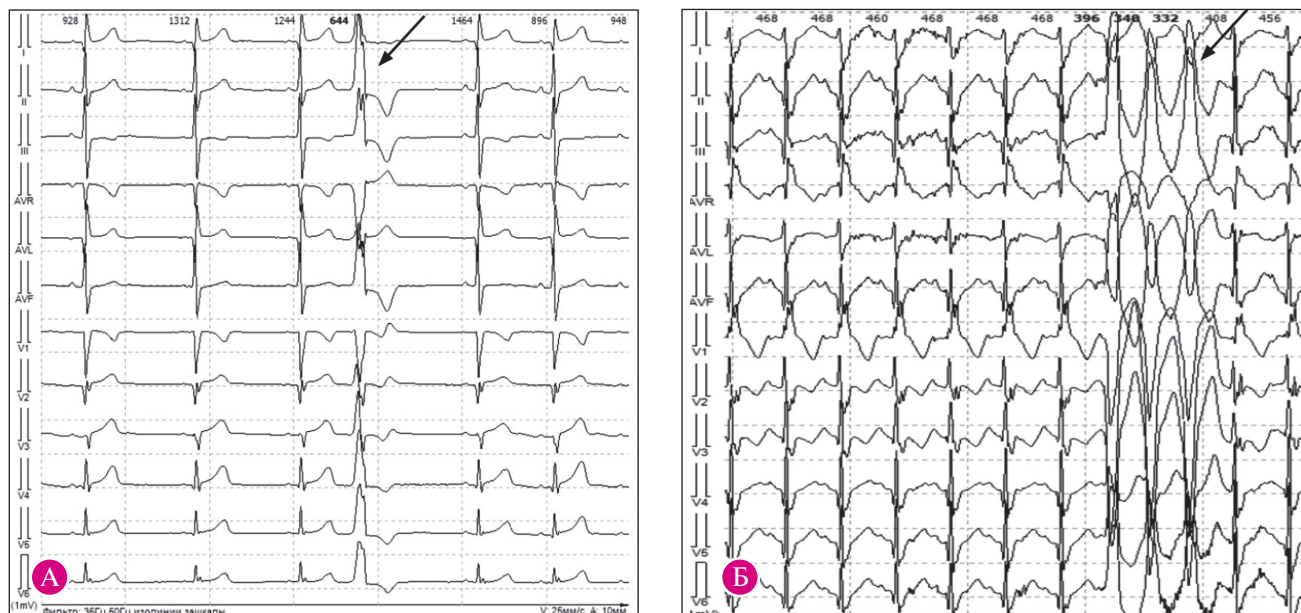


Рис. 2. Суточное мониторирование ЭКГ

Примечание. Стрелками указаны желудочковая экстрасистолия (А) и пароксизм желудочковой тахикардии (Б) с морфологией БЛНПГ с нижней осью (паттерн эктопического субстрата выходного отдела ПЖ).

Fig. 2. Holter monitoring

Note. Arrows indicate ventricular extrasystole (A) and ventricular tachycardia paroxysm (B) with left bundle branch block morphology and lower axis (ectopic substrate pattern of right ventricle).

на нетипичное течение заболевания с поражением ЛЖ, у девочки были обнаружены 2 малых критерия заболевания по TFC 2010. Так, при анализе ранее выполненных СМ-ЭКГ у пациентки регистрировалась неустойчивая ЖТ морфологии блокады левой ножки пучка Гиса с нижней осью, что также относится к малым критериям данной патологии (рис. 2Б).

Кроме того, у ребенка были зарегистрированы поздние потенциалы желудочков (ППЖ) — малый критерий заболевания по TFC 2010. Наличие 3 малых критериев по TFC 2010 (2 из 3 критериев были из одной груп-

пы) позволило заподозрить диагноз АКМП. Подробная хронологическая последовательность данных клинико-инструментального обследования представлена в таблице.

Для верификации диагноза девочке было проведено генетическое обследование — выявлена компунд-мутация в гетерозиготном состоянии в гене *RKIP2* (Chr12:33031068C>G NM 004572.3: c.746G>C, c.971 972insT). Нуклеотидный вариант c.746G>C описан как вероятно патогенный, нуклеотидный вариант c.971 972insT — как патогенный. Результаты генетического

Таблица. Хронологическая последовательность развития заболевания

Table. Timeline of disease development

Возраст	Жалобы	ЭКГ-изменения	Структурные изменения	Диагноз
4 года	—	ЖЭС	—	ЖЭС, редкая
5 лет	боль в сердце	ЖЭС полиморфная	—	ЖЭС, редкая
6 лет	- боль в сердце - снижение толерантности к ФН	- ЖЭС - ЖТ полиморфная - ППЖ	- дилатация ЛЖ - снижение ФВ ЛЖ - фиброзные изменения ЛЖ	ДКМП
7 лет	- утомляемость - слабость	- ЖЭС полиморфная - ППЖ	- дилатация ЛЖ - снижение ФВ ЛЖ - фиброзные изменения ЛЖ	АКМП ЛЖ
8 лет	- утомляемость - слабость	- ЖЭС полиморфная - ППЖ	- дилатация ЛЖ - снижение ФВ ЛЖ - дилатация ПЖ - снижение ФВ ПЖ - фиброзные изменения ЛЖ и ПЖ	АКМП БВ

Примечание. АКМП — аритмогенная кардиомиопатия; БВ — бивентрикулярный; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия; ЖТ — желудочковая тахикардия; ЖЭС — желудочковая экстрасистолия; ЛЖ — левый желудочек; ФВ — фракция выброса; ПЖ — правый желудочек; ППЖ — поздние потенциалы желудочков; ФН — физическая нагрузка; ЭКГ — электрокардиография

Note. ACM (АКМП) — arrhythmogenic cardiomyopathy; BV (БВ) — biventricular; DCM (ДКМП) — dilated cardiomyopathy; VT (ЖТ) — ventricular tachycardia; VES (ЖЭС) — ventricular extrasystoles; LV (ЛЖ) — left ventricle; EF (ФВ) — ejection fraction; RV (ПЖ) — right ventricle; VLP (ППЖ) — ventricular late potential; PE (ФН) — physical exercise; ECG (ЭКГ) — electrocardiography

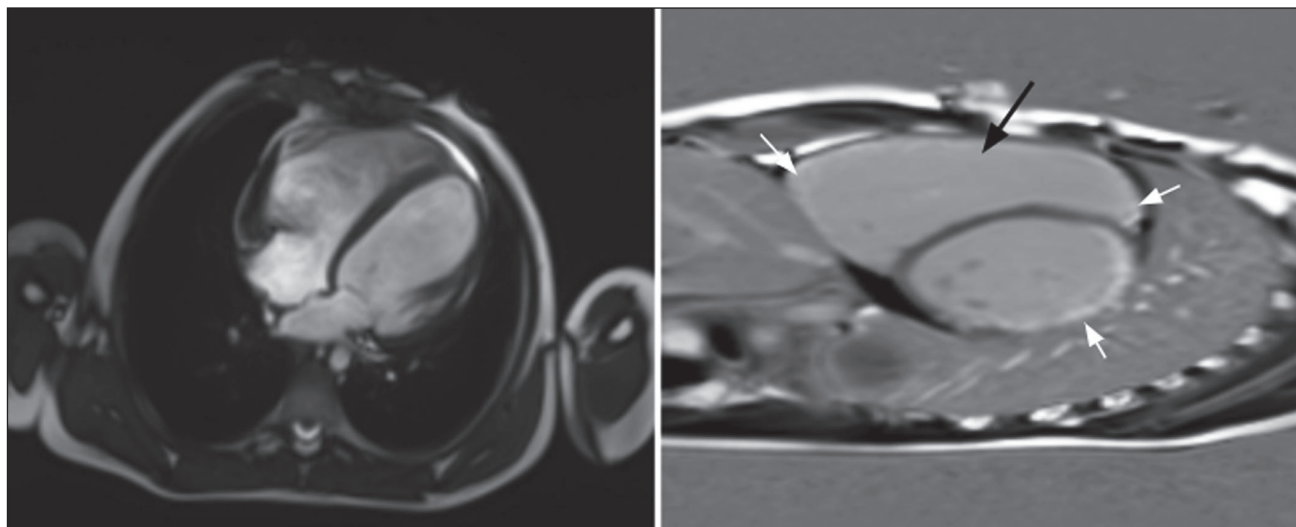


Рис. 3. Результаты магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием

Примечание. Черной стрелкой указан дилатированный правый желудочек, белыми стрелками — фиброзные изменения

Fig. 3. Heart MRI with contrast agent

Note. Black arrow indicates dilated right ventricle, white arrows indicate fibrotic changes

обследования подтвердили наличие тяжелого наследственного заболевания — АКМП с поражением ЛЖ.

Пациентке была проведена коррекция терапии ХСН. Через полгода динамического наблюдения впервые по данным ЭхоКГ обнаружена дилатация ПЖ — КДР (А4с) 43,5 мм (z-score — +3.02), снижение сократительной способности — FAC 30%. МРТ-данные подтвердили вовлечение ПЖ в патологический процесс: были выявлены фиброзные изменения в передней, боковой и задней стенках ЛЖ практически на всем протяжении, преимущественно субэндокардиальные, так и распространенные фиброзные изменения в миокарде ПЖ (рис. 3).

Учитывая ранний дебют, быстрое прогрессирование заболевания, наличие двух патогенных мутаций, было принято решение о проведении имплантации кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики ВСС.

Кроме того, проведено комплексное кардиологическое обследование родителей пациентки, включая генетический анализ. У обоих родителей выявлены аналогичные мутации в *PKP2*, однако на сегодняшний день они имеют отрицательный фенотип (рис. 4).

В настоящее время синкопальных состояний, срабатываний имплантированного кардиовертера-дефибриллятора не зарегистрировано. Однако в течение последнего года отмечается прогрессирование симптомов ХСН.

По данным ЭхоКГ выявлена отрицательная динамика в виде снижения сократительной способности ЛЖ и ПЖ: ФВ Simpson 45 → 34% и FAC 30 → 23%. Пациентка продолжает наблюдение в нашем центре.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время нет единого диагностического метода, при помощи которого можно было бы однозначно подтвердить либо исключить диагноз АКМП, особенно в случае нетипичных форм. Диагностика данного заболевания основана на многопараметрическом подходе [3, 14]. В отличие от классического фенотипа заболевания с поражением ПЖ, леводоминантная форма, проявляющаяся значительной систолической дисфункцией ЛЖ, может иметь сходство с фенотипом ДКМП [3, 4, 14]. Так, по данным аутопсии лиц после ВСС было продемонстрировано, что у большинства пациентов с прижизненным диагнозом ДКМП при проведении вскрытия были обнаружены признаки АКМП [7]. Эти данные подтверждают сложность клинического различия данных кардиомиопатий при использовании рутинных методов диагностики.

В настоящее время для верификации неклассических форм АКМП предложены Падуанские критерии [9]. Следует подчеркнуть, что для подтверждения леводоминантной формы заболевания обязательно наличие двух больших диагностических критериев — структурные

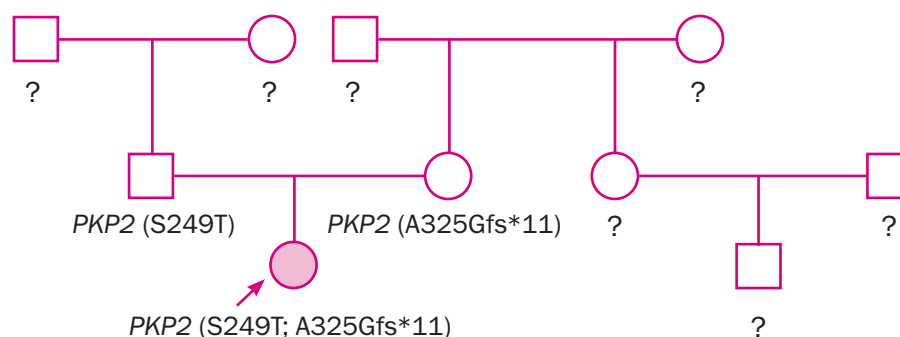


Рис. 4. Родословная пациентки

Fig. 4. Patient's genealogic tree

аномалии ЛЖ (с морфофункциональными изменениями или без них) в сочетании с АКМП-ассоциированной генной мутацией [3, 9].

Общеизвестно, что ЭКГ-изменения предшествуют морфологическому ремоделированию миокарда и помогают заподозрить наличие АКМП [8]. Так, согласно Падуанским критериям, для левожелудочковых форм характерны низковольтная ЭКГ (малый критерий), ЖЭС с морфологией блокады правой ножки пучка Гиса (малый критерий), отрицательные зубцы Т в отведениях V4–V6 (малый критерий) [9].

При ретроспективном анализе ЭКГ покоя нашей пациентки первые два критерия отсутствовали. У девочки имелись отрицательные зубцы Т в V2–V3, однако на момент обследования данные параметры считались возрастной нормой и не были применимы в качестве диагностического критерия [15, 16]. Вместе с тем, у пациентки имелся ряд малых критериев, согласно TFC 2010, недостаточных для верификации диагноза, но, тем не менее, позволяющих предположить АКМП [13]. Одним из критериев заболевания была ЖТ морфологии блокады левой ножки пучка Гиса с нижней осью (паттерн эктопического субстрата выходного тракта ПЖ).

По данным литературы известно, что ЖТ с морфологией БЛНПГ чаще всего встречается при бивентрикулярной форме заболевания [14]. Следует отметить, что анализ морфологии ЖНР по данным ЭКГ является важным этапом в дифференциально-диагностическом поиске.

Кроме того, у описанной пациентки регистрировались ППЖ — еще один малый критерий данной кардиомиопатии по TFC 2010 [9]. Согласно как мировым исследованиям, так и нашим данным систематического обзора с метаанализом, электрокардиографических параметров АКМП, ППЖ достаточно часто встречаются у детей при данном заболевании [17, 18]. Таким образом, уже на стадии только ЭКГ-изменений была возможность заподозрить диагноз АКМП.

Учитывая нетипичные для классической формы этого заболевания структурные изменения со стороны ЛЖ, был предположен диагноз ДКМП. Анализируя анамнез пациентки, нами было замечено, что прогрессирование заболевания в виде появления структурных изменений ЛЖ совпало с выраженным у пациентки болевым синдромом в области сердца, сопровождающимся повышением уровня тропонина I, что потребовало исключения таких заболеваний, как острый миокардит и патология коронарных сосудов. Данные изменения укладываются в характеристику «горячей фазы», характерной для пациентов АКМП [19]. Знания о таком клиническом проявлении также позволили бы заподозрить данную патологию.

Крайне важными являются данные МРТ сердца девочки, а именно наличие субэпикардальных фиброзных изменений в миокарде ЛЖ. В настоящее время именно субэпикардальная или интрамиокардиальная локализация фиброзных изменений ЛЖ является определяющим структурным критерием леводоминантной формы заболевания [3, 9, 14].

Сомнение в диагнозе до получения результатов генетического обследования в данном клиническом случае вызывал тот факт, что ЭКГ-критерии пациентки соответствовали правожелудочковой форме АКМП, а структурные изменения были выявлены первоначально в ЛЖ. Это можно объяснить сложностями визуализации и оценки ПЖ по данным ЭхоКГ, особенно у детей. Кроме того, фиброзно-жировое замещение миокарда носит очаговый характер и на ранних стадиях заболе-

вания может остаться незамеченным даже при проведении МРТ сердца [9].

В описанном случае генетическое обследование поставило точку в верификации диагноза. У пациентки была выявлена компаунд-мутация в самом часто встречающемся десмосомном гене, ассоциированном с развитием АКМП, — *PKP2* [3]. Следует отметить, что генетические особенности пациентки могут объяснить клиническое течение заболевания. Так, известно, что у пациентов с мутациями *PKP2* чаще развиваются тяжелые желудочковые аритмии [20], а наличие компаунд-мутации объясняет дебют заболевания с леводоминантной формы [3, 21, 22]. Вовлечение ЛЖ в патологический процесс при данной кардиомиопатии ассоциировано с худшим течением заболевания и быстрым прогрессированием ХСН [21, 22].

Таким образом, проведение генетического обследования важно не только в диагностических, но и в прогностических целях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай демонстрирует, с какими трудностями сталкивается клиницист при диагностике данного заболевания у пациентов детского возраста. АКМП необходимо включать в список заболеваний при проведении дифференциальной диагностики у пациентов с ЖНР в сочетании с дилатацией камер сердца. Знание врачами-педиатрами и детскими кардиологами клинического течения и диагностических критериев этой патологии, в том числе и новых Падуанских, позволит своевременно заподозрить указанную патологию, а проведение комплексного обследования ребенка, включая МРТ сердца и генетическое тестирование, — своевременно подтвердить диагноз.

ВКЛАД АВТОРОВ

О.А. Кофейникова — концепция и дизайн исследования, написание текста научной статьи.

Д.Ю. Алексеева — литературный обзор.

Е.В. Характерова — литературный обзор.

А.А. Костарева — научное редактирование статьи.

Е.С. Васичкина — научное редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Olga A. Kofeynikova — study concept and design, text writing.

Darya Yu. Alexeeva — literary review.

Evgeniya V. Characterova — literary review.

Anna A. Kostareva — scientific editing.

Elena S. Vasichkina — scientific editing, manuscript final version approval for publication.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

FINANCING SOURCE

The study was conducted with financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement №075-15-2022-301 from 20.04.2022).

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

О.А. Кофейникова

<https://orcid.org/0000-0003-4720-9023>

Д.Ю. Алексеева

<https://orcid.org/0000-0003-1751-1424>

Е.В. Характерова

<https://orcid.org/0000-0009-1753-1092>

А.А. Костарева

<https://orcid.org/0000-0002-9349-6257>

Е.С. Васичкина

<https://orcid.org/0000-0001-7336-4102>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2017;376(1):61–72. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1509267>
2. Basso C, Corrado D, Marcus FI, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet*. 2009;373:1289–1300. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60256-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60256-7)
3. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019;16(11):e301–e372. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.05.007>
4. Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. *Heart*. 2022;108(9):733–743. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316944>
5. Mazić S, Lazović B, Delić M. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy as a cause of sudden death in young people—literature review. *Med Pregl*. 2012;65(9-10):396–404. doi: <https://doi.org/10.2298/mpns1210396m>
6. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Wang W, et al. Sudden Cardiac Death Prediction in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: A Multinational Collaboration. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021;14(1):e008509. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.120.008509>
7. Miles C, Finocchiario G, Papadakis M, et al. Sudden Death and Left Ventricular Involvement in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2019;139(15):1786–1797. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037230>
8. Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Role of Genetic Analysis in the Management of Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(19):1813–1821. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.08.008>
9. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol*. 2020;319:106–114. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.06.005>
10. Molitor N, Duru F. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Differential Diagnosis with Diseases Mimicking Its Phenotypes. *J Clin Med*. 2022;11(5):1230. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11051230>
11. Altmayer S, Nazarian S, Han Y. Left Ventricular Dysfunction in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC): Can We Separate ARVC from Other Arrhythmogenic Cardiomyopathies? *J Am Heart Assoc*. 2020;9(23):e018866. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018866>
12. Cohen MI, Atkins MB. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the pediatric population. *Curr Opin Cardiol*. 2022;37(1):99–108. doi: <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000937>
13. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Eur Heart J*. 2010;31(7):806–814. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq025>
14. Corrado D, Zorzi A, Cipriani A, et al. Scarring/arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur Heart J Suppl*. 2023;25(Suppl C):C144–C154. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suad017>
15. Макаров Л.М. ЭКГ в педиатрии. — 3-е изд. — М.: Медпрактика-М; 2013. — 696 с. [Makarov LM. *EKG v pediatrii*. 3rd ed. Moscow: Medpraktika-M; 2013. 696 p. (In Russ).]
16. Макаров Л.М. Нормативные параметры ЭКГ у детей: методические рекомендации. — М.: Медпрактика-М; 2018. — 17 с. [Makarov LM. *Normativnye parametry EKG u detei*: Guidelines. Moscow: Medpraktika-M; 2018. 17 p. (In Russ).]
17. Zhang L, Liu L, Kowey PR, et al. The electrocardiographic manifestations of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Curr Cardiol Rev*. 2014;10(3):237–245. doi: <https://doi.org/10.2174/1573403x10666140514102928>
18. Алексеева Д.Ю., Кофейникова О.А., Марапов Д.И., Васичкина Е.С. Электрокардиографические параметры и особенности желудочковых нарушений ритма при различных фенотипических формах аритмогенной кардиомиопатии в педиатрической популяции: систематический обзор и метаанализ // *Российский кардиологический журнал*. — 2022. — Т. 27. — № 3S. — С. 91–100. — doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5147> [Alekseeva DYu, Kofeynikova OA, Marapov DI, Vasichkina ES. Electrocardiographic parameters and features of ventricular arrhythmias in various arrhythmogenic cardiomyopathy forms in the pediatric population: a systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3S):91–100. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5147>]
19. Bariani R, Rigato I, Cipriani A, et al. Myocarditis-like Episodes in Patients with Arrhythmogenic Cardiomyopathy: A Systematic Review on the So-Called Hot-Phase of the Disease. *Biomolecules*. 2022;12(9):1324. doi: <https://doi.org/10.3390/biom12091324>
20. Scheel PJ 3rd, Giuliano K, Tichnell C, et al. Heart transplantation strategies in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a tertiary ARVC centre experience. *ESC Heart Fail*. 2022;9(2):1008–1017. doi: <https://doi.org/10.1002/ehf2.13757>
21. Christensen AH, Platonov PG, Jensen HK, et al. Genotype-phenotype correlation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy-risk of arrhythmias and heart failure. *J Med Genet*. 2022;59(9):858–864. doi: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2021-107911>
22. Protonotarios A, Bariani R, Cappelletto C, et al. Importance of genotype for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using the 2019 ARVC risk calculator. *Eur Heart J*. 2022;43(32):3053–3067. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac235>

Статья поступила: 23.10.2023, принята к печати: 18.12.2023

The article was submitted 23.10.2023, accepted for publication 18.12.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Кофейникова Ольга Александровна [Olga A. Kofeynikova, MD]; адрес: 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 [address: 2 Akkuratova Str., St. Petersburg, 197341, Russian Federation]; **телефон:** +7 (981) 132-77-42; **e-mail:** kofeolyaa@gmail.com; **e-Library SPIN:** 9884-1520

Алексеева Дарья Юрьевна, к.м.н. [Darya Yu. Alexeeva, MD, PhD]; e-mail: nik135@inbox.ru; **e-Library SPIN:** 1707-8604

Характерова Евгения Викторовна [Evgeniya V. Characterova, MD]; e-mail: Kharakterovay97@mail.ru

Костарева Анна Александровна, д.м.н. [Anna A. Kostareva, MD, PhD]; e-mail: akostareva@hotmail.com; **e-Library SPIN:** 5343-6287

Васичкина Елена Сергеевна, д.м.н. [Elena S. Vasichkina, MD, PhD]; e-mail: vasichkinalena@mail.ru; **e-Library SPIN:** 3328-7805

Е.Е. Копылова¹, М.Ф. Боцьева², К.И. Березовская³, С.М. Кунаккузин⁴,
А.Д. Михайлова⁵, А.В. Конова⁶, А.О. Дасько⁴, Г.А. Валеева⁴, О.С. Испирьян⁷,
Д.А. Сверчкова⁸, К.Н. Келлер⁸, А.Е. Довгий⁸

¹ Российский университет медицины, Москва, Российская Федерация

² Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Российская Федерация

³ Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Российская Федерация

⁴ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

⁵ Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Российская Федерация

⁶ Обнинский институт атомной энергетики — филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Обнинск, Российская Федерация

⁷ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

⁸ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация

Фентермин и топирамат: эффективность монотерапии и их комбинации в лечении ожирения у детей и взрослых

Автор, ответственный за переписку:

Копылова Екатерина Евгеньевна, ассистент, Российский университет медицины

Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, тел.: +7 (980) 294-55-55, e-mail: vkomissiya@inbox.ru

Распространенность ожирения среди детей за последние четыре десятилетия резко возросла и имеет эпидемиологический характер. У многих детей и подростков, страдающих ожирением, коррекция образа жизни приводит лишь к незначительному успеху в снижении массы тела, причем она часто восстанавливается до исходных значений. Растущая доступность одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) фармакотерапевтических средств для снижения массы тела у детей предоставляет врачам новые и эффективные инструменты для лечения ожирения. Фентермин/топирамат является комбинированным препаратом с контролируемым высвобождением, назначаемым один раз в день, который недавно был одобрен FDA для терапии ожирения у детей. Его эффективность достоверно выше по сравнению с монотерапией орлистатом и фентермином, двумя другими препаратами, одобренными FDA в этой возрастной группе. Целью настоящего обзора явился анализ литературы, посвященной механизму действия фентермина и топирамата, а также безопасности и эффективности данных препаратов в качестве монотерапии и в комбинации у детей и подростков с ожирением.

Ключевые слова: фентермин, топирамат, фентермин/топирамат, ожирение, дети, подростки, фармакотерапия

Для цитирования: Копылова Е.Е., Боцьева М.Ф., Березовская К.И., Кунаккузин С.М., Михайлова А.Д., Конова А.В., Дасько А.О., Валеева Г.А., Испирьян О.С., Сверчкова Д.А., Келлер К.Н., Довгий А.Е. Фентермин и топирамат: эффективность монотерапии и их комбинации в лечении ожирения у детей и взрослых. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(6):580–587. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i6.2667>

ОБОСНОВАНИЕ

Распространенность ожирения среди детей неуклонно растет, особенную обеспокоенность вызывает увеличение числа детей младшего возраста с избыточной массой тела [1]. Несмотря на повышающийся интерес к фармакотерапии ожирения в педиатрии, фактические данные остаются ограниченными и, как правило, низкого качества. Существует необходимость в разработке и проведении надежных контролируемых исследований для дальнейшего изучения безопасности и эффективности препаратов против ожирения в педиатрической популяции — как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность ожирения среди детей за последние двадцать лет неуклонно растет и имеет эпидемиологический характер [1]. 29% детей в возрасте

от 7 до 9 лет в странах Европейского региона живут с избыточной массой тела (Childhood obesity: five facts about the WHO European Region, ВОЗ, 2023), а в 2018 г. почти каждый пятый (19%) 15-летний подросток в среднем по странам ЕС страдал избыточной массой тела или ожирением (Overweight and obesity among children and adolescents, ВОЗ, 2019). Одной из самых негативных тенденций можно назвать увеличение числа случаев избыточной массы тела у детей младшего возраста. По оценке ВОЗ, к 2025 г. ожирением будут страдать около 70 млн детей до 5 лет [2, 3]. В Российской Федерации распространенность избыточной массы тела среди детей варьирует в пределах от 3,9 до 29,1%; ожирения — от 1,2 до 25,3% [4]. Ожирение, возникающее в педиатрической популяции, ассоциировано с развитием сопутствующих заболеваний, ранее наблюдавшихся только у взрослого населения, таких как сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, дислипидемия, неалкогольная жировая

вая болезнь печени и синдром обструктивного апноэ сна [5]. Заболевания, вызываемые ожирением в детском возрасте, имеют более агрессивное течение и быстрее прогрессируют по сравнению с таковыми у взрослых [6]. Американская академия педиатрии (The American Academy of Pediatrics; AAP) недавно опубликовала обновленные рекомендации, в которых подчеркивается важность выявления детского ожирения как хронического заболевания [7]. Рекомендации AAP предоставляют фактические данные в поддержку одновременного лечения детского ожирения с коррекцией образа жизни, фармакотерапией и бариатрической хирургией (в случаях морбидного ожирения). Российские клинические рекомендации транслируют похожую точку зрения [3].

В настоящее время существует пять препаратов, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для применения у детей и подростков с ожирением [8]. Необходимо отметить, что до 2022 г. существовало всего три препарата, одобренных FDA для лечения детского ожирения: орлистат (одобрен для подростков 12 лет и старше) [3], фентермин (одобрен для 12-недельного курса у подростков 16 лет и старше) [9] и лираглутид по 3 мг в день (одобрен для подростков от 12 лет и старше) [3]. В июле 2022 г. FDA одобрило применение фентермина/топирамата (ФЕН/ТПМ) — комбинированного препарата с контролируемым высвобождением для снижения массы тела у подростков с ожирением в возрасте 12 лет и старше при значениях индекса массы тела (ИМТ) больше 95-го перцентиля (%ИМТр95) [10]. В январе 2023 г. FDA одобрило применение семаглутида в дозе

2,4 мг один раз в неделю для снижения массы тела у подростков с ожирением в возрасте 12 лет и старше [11].

У многих детей и подростков, страдающих ожирением, коррекция образа жизни приводит лишь к незначительному снижению массы тела, причем она часто восстанавливается до исходных значений [12]. Этот фактор вызывает повышенный интерес к фармакотерапии ожирения, однако в настоящее время ее применение в педиатрии ограничено [13]. Данное явление может объясняться рядом причин, включая отсутствие восприятия обществом ожирения как хронического заболевания. Кроме того, на сегодняшний день крайне мало врачей, обладающих необходимым опытом и экспертными знаниями, чтобы назначать эти препараты наиболее эффективно. Для обеспечения того, чтобы дети, страдающие ожирением, имели доступ к соответствующему лечению и получали его, необходимы дальнейшие исследования безопасности и эффективности фармакотерапии ожирения в педиатрической популяции, которые часто ограничены трудностями с набором участников и получением одобрения на проведение. В дополнение необходимы комплексные образовательные программы, чтобы помочь врачам правильно внедрить эти схемы лечения в рутинную практику терапии детей и подростков, страдающих ожирением.

Цель исследования

Целью настоящего обзора явился анализ литературы, посвященной безопасности и эффективности топирамата и фентермина в качестве монотерапии и в комбинации у детей, подростков и взрослых с ожирением.

Ekaterina E. Kopylova¹, Margarita F. Botsieva², Kristina I. Berezovskaya³, Sultan M. Kunakkuzin⁴, Alina D. Mikhailova⁵, Anastasiya V. Konova⁶, Anna O. Dasko⁴, Gulmesh A. Valeeva⁴, Olga S. Ispiryay⁷, Diana A. Sverchkova⁸, Karina N. Keller⁸, Alisa E. Dovgiy⁸

¹ Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

² North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russian Federation

³ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

⁴ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

⁵ Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

⁶ Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, Obninsk, Russian Federation

⁷ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁸ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation

Phentermine and Topiramate: Monotherapy and Their Combination Efficacy in the Treatment of Children and Adults with Obesity

The obesity prevalence in children has increased dramatically over the past four decades and has epidemic nature. Lifestyle correction in majority of obese children and adolescents leads only to slight success in reducing body weight (that usually restores to initial level). The increasing availability of pharmacotherapeutic agents approved by Food and Drug Administration (FDA) for body weight reduction in children provides physicians with new and effective tools for obesity management. Phentermine/topiramate is a combination medication (with once-a-day administration, controlled release) that has been recently approved by the FDA for pediatric obesity therapy. Its efficacy is significantly higher compared to orlistat and phentermine (in monotherapy), two other FDA-approved drugs for this age group. The aim of this review is to analyze the literature on the topic of phentermine and topiramate mechanism, as well as these drugs safety and efficacy as monotherapy and in combination in children and adolescents with obesity.

Keywords: phentermine, topiramate, phentermine/topiramate, obesity, children, adolescents, pharmacotherapy

For citation: Kopylova Ekaterina E., Botsieva Margarita F., Berezovskaya Kristina I., Kunakkuzin Sultan M., Mikhailova Alina D., Konova Anastasiya V., Dasko Anna O., Valeeva Gulmesh A., Ispiryay Olga S., Sverchkova Diana A., Keller Karina N., Dovgiy Alisa E. Phentermine and Topiramate: Monotherapy and Their Combination Efficacy in the Treatment of Children and Adults with Obesity. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(6):580–587. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i6.2667>

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Авторы провели поиск публикаций в электронных базах данных PubMed и eLibrary. Поиск проводился по следующим ключевым словам: «topiramate», «phentermine», «monotherapy», «phentermine/topiramate», «pediatric obesity», «топирамат», «фентермин», «ожирение», «дети», «подростки». В базе данных PubMed по запросу «topiramate AND pediatric obesity» было найдено 43 результата, «phentermine AND pediatric obesity» — 23 результата, «phentermine/topiramate AND pediatric obesity» — 11 результатов. В базе данных eLibrary по комбинации «фентермин», «ожирение», «дети», «подростки» было найдено 84 результата, «топирамат», «ожирение», «дети», «подростки» — 0 результатов, «топирамат», «ожирение» — 10 результатов; «фентермин/топирамат», «ожирение» — 2 результата. Поиск не ограничивался временным интервалом. Авторы независимо друг от друга провели анализ заголовков и аннотаций статей, после чего извлекался полный текст релевантных исследований. В обзор включались клинические и наблюдательные исследования, а также обзоры литературы, посвященные применению фентермина, топирамата и ФЕН/ТПМ у людей, опубликованные на английском и русском языках. Разногласия между авторами разрешались путем консенсуса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фентермин

Фентермин одобрен FDA для лечения ожирения у подростков в возрасте 16 лет и старше, у которых ИМТ превышает 30 кг/м² или 27 кг/м² с наличием дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, диабет или гиперлипидемия [14].

Механизм действия фентермина у людей остается недостаточно изученным [15, 16], большинство данных о нем получено на животных или в исследованиях *in vitro* [17, 18]. Фентермин является симпатомиметиком прямого действия, который одновременно увеличивает высвобождение норадреналина из пресинаптических пузырьков в латеральном гипоталамусе и ингибирует его обратный захват [19]. Фентермин также стимулирует высвобождение серотонина и дофамина из нервных окончаний и действует как ингибитор моноаминоксидазы и обратного захвата серотонина [20, 21]. Увеличение концентрации норадреналина в синаптической щели, в свою очередь, стимулирует бета-2-адренорецепторы и подавляет аппетит [19, 22]. В некоторых исследованиях предполагается, что фентермин ингибирует нейропептид Y, сигнальный путь которого является неотъемлемой частью индукции чувства голода, однако точный механизм остается неизвестным [23].

Фентермин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и на 80% выводится с мочой в неизменном виде (неметаболизированным). Фентермин метаболизируется цитохромом P450 (CYP) 3A4/26 и имеет период полураспада 20 ч [17], распределяется во всех тканях, включая головной мозг [24], имеет сходную химическую структуру с амфетамином и, следовательно, потенциально может привести к формированию зависимости [22]. Однако исследования, проведенные с участием взрослых, получавших фентермин для снижения массы тела, не показали, что монотерапия фентермином связана с формированием зависимости [25]. Наиболее распространенными побочными эффектами монотерапии фентермином как у взрослых, так и у детей являются тахикардия, перебои в работе сердца, артериальная гипертензия, беспокойство, головокружение, бессонница, головная боль, сухость во рту и желудочно-кишеч-

ные расстройства [20, 26, 27]. Хотя дофаминергические и серотонинергические эффекты считаются клинически незначимыми, пациентам по-прежнему рекомендуется не применять фентермин в течение 14 дней после приема ингибиторов моноаминоксидазы, а также противопоказано одновременное применение с ингибиторами обратного захвата серотонина [20]. Фентермин противопоказан пациентам с гипертиреозом и нестабильными сердечно-сосудистыми заболеваниями [25]. Многие протоколы лечения взрослых и детей рекомендуют тщательный мониторинг артериального давления в течение первых 3 мес от начала терапии [26].

Фентермин в терапии детского ожирения

В период с 1968 по 2017 г. было опубликовано мало исследований по применению фентермина для лечения ожирения у детей. В 2017 г. в ретроспективном исследовании сообщалось об опыте работы одного центра с 25 подростками с ожирением (средний исходный ИМТ — $41,2 \pm 6,9$), которым был назначен фентермин в дозе 15 мг в день в качестве дополнения к коррекции образа жизни; полученные результаты сравнивались с таковыми в контрольной группе, соответствующей возрасту и не получавшей фармакотерапию [9]. Подростки, принимавшие фентермин, продемонстрировали значительно большее снижение ИМТ на 12-й и 24-й нед по сравнению с контролем (12-я нед: $-2,9\%$; 95% ДИ $(-4,5\%; -1,4\%)$; $p < 0,001$; 24-я нед: $-4,1\%$; 95% ДИ $(-7,1\%; -1,0\%)$; $p = 0,009$). На 12-й нед 40% участников в группе фентермина достигли снижения ИМТ более чем на 5% (от исходного значения) по сравнению с только 9% участников в группе контроля; к 24-й нед 64% в группе фентермина против 21% в группе контроля достигли снижения ИМТ $\geq 5\%$ (от исходного значения). За период исследования существенных различий в артериальном давлении между группами выявлено не было. Во все три момента времени у пациентов в группе фентермина наблюдалось увеличение частоты сердечных сокращений, которое было значительно больше, чем у пациентов контрольной группы [9]. Несмотря на внутренние ограничения, связанные с ретроспективным дизайном и небольшой выборкой, это было первое исследование в 2000-х гг., в котором подчеркивалась польза фентермина в сочетании с интенсивной коррекцией образа жизни для снижения массы у педиатрических пациентов. Результаты исследования показали, что монотерапия фентермином была безопасной и эффективной в достижении клинически значимого снижения массы тела у пациентов с тяжелым ожирением.

В недавнем одноцентровом ретроспективном анализе сообщалось о 30 подростках с ожирением (средний возраст — $15,6 \pm 1,9$ года; средний ИМТ — $37,7 \pm 6,3$ кг/м²), получавших монотерапию фентермином в дозах от 8 до 37,5 мг в течение периода от 0,5 до 24 мес (среднее значение за 10 мес). 21 из 30 (70%) пациентов достиг снижения %ИМТ₉₅ по меньшей мере на 5% в течение средней продолжительности лечения, составлявшей 10 мес. У 6 участников (20%) развились побочные эффекты, включая возбуждение, нарушения сна, повышение кровяного давления, беспокойство, светобоязнь, боль в животе и обезвоживание [27]. Хотя исследований, изучающих применение монотерапии фентермином в педиатрической популяции, явно недостаточно, эти два ретроспективных исследования подтверждают перспективы его применения в качестве дополнения к коррекции образа жизни. В отличие от снижения массы тела, отмечаемого только при изменении

образа жизни, которое редко достигает клинической значимости (определяется как снижение массы или ИМТ на $\geq 5\%$) [28, 29], монотерапия фентермином в этих наблюдениях приводила к клинически значимому снижению ИМТ. Однако качество вышеописанных доказательств остается низким из-за ретроспективного характера исследований.

Топирамат

Топирамат, хорошо зарекомендовавший себя противосудорожный препарат второго поколения, был впервые одобрен FDA для лечения детской эпилепсии в 1996 г. и для профилактики мигрени у детей — в 2014 г. [30]. В настоящее время он показан в качестве стартовой монотерапии или дополнительной терапии пациентам старше 2 лет с парциальными или первично-генерализованными тонико-клоническими судорогами, связанными с синдромом Леннокса – Гасто, и пациентам старше 12 лет для профилактики мигрени [31]. Снижение массы тела и подавление аппетита являются известными эффектами монотерапии топираматом в педиатрических когортах [32], что привело к исследованиям его эффективности в качестве фармакотерапевтического средства для лечения ожирения. Топирамат не является фармакотерапевтическим средством от ожирения, одобренным FDA, хотя специалисты в области терапии детского ожирения продолжают использовать его [21].

Топирамат хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте и частично выводится с мочой, при этом пиковые уровни в плазме крови достигаются через 3 ч после приема внутрь [24]. Период полувыведения составляет 25 ч. Биодоступность превышает 80% после приема внутрь и существенно не зависит от приема пищи [24]. Топирамат может вызывать побочные эффекты со стороны центральной и периферической нервной системы, такие как парестезии, затуманенное зрение, покраснение склер, светобоязнь, усталость, сонливость, депрессия, а также нарушение когнитивных функций и концентрации внимания [33]. Наиболее распространенные побочные эффекты топирамата, связанные с лечением ожирения, зависят от дозы и включают парестезию/гипестезию, нарушение вкуса, психомоторные нарушения / трудности с концентрацией внимания / ухудшение памяти, анорексию, нервозность, нарушение зрения, сухость во рту, нарушение настроения, запор/диспепсию/тошноту / боль в животе / диарею, головокружение, боль в спине, бессоницу, инфекцию верхних дыхательных путей и мигрень [34]. Лечение топираматом взрослого населения с ожирением не вызывало каких-либо серьезных побочных явлений [27, 35]. Применение препарата противопоказано при беременности, так как связано с повышенным риском врожденных дефектов развития ротоглотки, сердца и мочеполовой системы [36–38]. Кроме того, топирамат может снижать эстрогенный компонент оральных контрацептивов, поэтому женщинам репродуктивного возраста необходимо соблюдать меры предосторожности.

Топирамат в терапии детского ожирения

В литературе содержатся сообщения о способствующем снижению массы тела эффекте топирамата в педиатрических группах — как с ожирением, так и без него. Y. Mikaeloff и соавт. опубликовали результаты проспективного исследования, включавшего 207 пациентов с эпилепсией без ожирения (средний возраст — 6,5 лет), получавших топирамат (начальная доза — 4,7 мг/кг/сут) для контроля приступов [39]. Наблюдение за пациентами

продолжалось в среднем 5,6 мес. У 12% пациентов развилась анорексия, 10% сообщили о снижении аппетита и 7% — о снижении массы тела за период исследования. Другие побочные эффекты включали сонливость (10,5%), усталость (8,5%) и гиперактивность (7,5%) [30]. Аналогичным образом, в 2005 г. P. Winner и соавт. провели рандомизированное контролируемое исследование топирамата для профилактики мигрени у 162 пациентов без ожирения в возрасте от 6 до 15 лет. Авторы выявили снижение массы тела у трети участников исследования, получавших топирамат, по сравнению с группой плацебо [40]. M. Shapiro и соавт. провели ретроспективное исследование, включавшее 47 детей и подростков без ожирения, получавших топирамат или зонисамид для лечения психических заболеваний. По результатам исследования авторы сообщили о среднем снижении ИМТ на 6,1 ($n = 47$), несмотря на одновременное применение антипсихотических препаратов, многие из которых, как известно, вызывают увеличение массы тела [33].

Таким образом, у пациентов подросткового возраста, получавших монотерапию топираматом как для контроля приступов эпилепсии, так и для профилактики мигрени, наблюдаются постоянное подавление аппетита и последующее снижение массы тела, аналогично тому, что было описано у взрослых пациентов, получавших топирамат. С учетом этих данных клинические исследования были направлены на изучение топирамата в качестве фармакотерапевтического средства при детском ожирении. В 2019 г. A. Consoli и соавт. провели 8-недельное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование топирамата (50–200 мг/сут) у 62 человек (как молодых, так и взрослых, средний возраст — 24 года) с синдромом Прадера – Вилли [41]. Хотя в группе, получавшей топирамат, не наблюдалось значимого снижения среднего ИМТ по сравнению с плацебо, отмечалось значительное улучшение показателей по опроснику гиперфагии Дайкенса среди пациентов, получавших топирамат, по сравнению с контрольной группой [41].

В 2015 г. C.K. Fox и соавт. провели ретроспективное исследование, включавшее 28 молодых людей с ожирением (средний исходный ИМТ — $46,2 \pm 10,3$ кг/м²), которые получали топирамат (от 25 до 125 мг ежедневно) в течение 6 мес в дополнение к коррекции образа жизни. На 12-й нед наблюдалось снижение ИМТ на 2,5% с дополнительным снижением к 24-й нед на 2,4% ($p < 0,001$) [30]. В 2016 г. этими же авторами было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование белковых заменителей пищи с последующим применением топирамата и сравнением с плацебо для лечения подростков с ожирением ($n = 21$) [42]. Пациенты первично прошли 4-недельную терапию белковыми заменителями пищи, а затем приступили к 24-недельной терапии топираматом в дозе 75 мг в день или плацебо. Не было выявлено существенных различий в среднем изменении ИМТ между топираматом и плацебо на 24-й нед по сравнению с исходным уровнем. Необходимо отметить, что все три исследования характеризуются небольшой выборкой для определения эффективности топирамата по сравнению с плацебо.

Фентермин/топирамат

Учитывая эффективность монотерапии фентермином и топираматом для лечения ожирения, был разработан комбинированный препарат для приема один раз в день, который позволяет применять оба действующих вещества в более низких дозах и характеризуется

улучшенным профилем безопасности и эффективности [43]. Эта комбинация обеспечивает немедленное высвобождение фентермина для снижения аппетита в начале дня и пролонгированное высвобождение топирамата для снижения аппетита в конце дня [44, 45]. Комбинированный препарат ФЕН/ТПМ с пролонгированным высвобождением в настоящее время одобрен FDA в следующих дозах для снижения массы тела как у взрослых, так и у детей: 3,75 мг/23 мг, 7,5 мг/46 мг и 15 мг/92 мг [46].

Фентермин/топирамат в качестве комбинированной терапии при лечении ожирения в педиатрии

A.S. Kelly и соавт. провели 56-недельное рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование ФЕН/ТПМ совместно с коррекцией образа жизни у подростков с ожирением [47]. Пациенты (средний возраст — $14,0 \pm 1,4$ года, средний ИМТ — $37,8 \pm 7,1$ кг/м²) были распределены в следующие группы: 1) плацебо ($n = 56$); 2) ФЕН/ТПМ 7,5 мг/46 мг ($n = 54$); 3) ФЕН/ТПМ 15 мг/92 мг ($n = 113$). Первичной конечной точкой было среднее процентное изменение ИМТ с момента рандомизации до 56-й нед. На 56-й нед (по сравнению с исходным уровнем) наблюдалось снижение ИМТ — на 10,4% в группе 3, на 8,1% в группе 2 и незначительное — на 0,2% — в группе плацебо ($p < 0,001$). Наблюдалось статистически значимое снижение уровня триглицеридов (на 21%) и повышение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (на 10%) по сравнению с плацебо в обеих группах лечения. В исследовании сообщалось о трех серьезных нежелательных явлениях (камни в желчных протоках, депрессия и суицидальные мысли) у двух участников, которые были рандомизированы в группу 3.

Побочные явления

Частыми побочными явлениями в клинических испытаниях ФЕН/ТПМ были парестезия, головокружение, дисгевзия, бессонница, запор, тахикардия и сухость во рту. Побочные явления, как правило, зависели от дозы и имеют легкую или умеренную степень тяжести. Сообщалось о небольшом количестве серьезных побочных явлений, в основном классифицированных как сердечно-сосудистые. Противопоказания к применению ФЕН/ТПМ сопоставимы с противопоказаниями к индивидуальной терапии фентермином и топираматом. Прием этого препарата не следует резко прекращать, так как существует повышенный риск возникновения судорог. Как и при монотерапии топираматом, существует тератогенный риск; таким образом, пациенты детородного возраста должны быть проинформированы о возможных врожденных дефектах, и им настоятельно рекомендуется использовать противозачаточные средства [46].

Рекомендации по назначению

Учитывая увеличение числа фармакотерапевтических средств для лечения ожирения, необходимо учитывать их доступность и стоимость во всех когортах и социальных слоях [48]. Частота назначения фармакотерапии ожирения у детей остается недостаточно изученной. В 2021 г. было опубликовано исследование Реестра оценки массы тела у детей с ожирением (POWER) в Соединенных Штатах о практике назначения лекарств в рамках 30 педиатрических программ по снижению массы [13]. Согласно этим данным, в 2017 г.

53% программ предлагали фармакотерапию ожирения, что на 19% больше по сравнению с показателями назначения лекарств в рамках тех же программ в 2014 г. В 2014 г. метформин считался наиболее часто используемым препаратом, но к 2017 г. топирамат поднялся на первое место. Наибольшее увеличение использования с течением времени, о котором сообщалось, наблюдалось при монотерапии топираматом и фентермином.

В настоящее время не существует универсальных рекомендаций по дозированию и мониторингу фармакотерапии ожирения в педиатрической популяции [13]. Фентермин доступен в таблетках или капсулах по 8, 15, 30 и 37,5 мг. Многие врачи предпочитают начинать с более низких доз (8 или 15 мг в день) и контролировать реакцию, чтобы определить необходимость титрования до более высокой дозы [49]. Многие педиатрические программы по снижению массы предполагают мониторинг динамики артериального давления и частоты сердечных сокращений в течение первых 3 мес, а также оценку динамики ИМТ каждые 1–3 мес для оценки эффективности лечения [50, 51]. Дозу топирамата постепенно повышают в течение 4–8 нед в соответствии со стандартной практикой, изложенной в рекомендациях по детской эпилептологии. Часто пациенту назначают 25 мг на ночь, увеличивая дозу на 25 мг каждую неделю, пока не будет достигнута целевая доза от 75 до 100 мг, при этом последовательно оцениваются переносимость и эффективность [24, 39]. Как правило, для лечения ожирения у детей устанавливается максимальная доза в 200 мг в день. Хотя стандартных правил прекращения фармакотерапии ожирения не существует, если ИМТ продолжает увеличиваться или пациент испытывает неблагоприятные побочные явления, большинство врачей переходят к альтернативному лечению. Применение комбинированного препарата рекомендуется прекратить при отсутствии ответа на терапию в течение 12 нед [47]. Максимальный исследованный промежуток приема комбинированного препарата у подростков составил 56 нед [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение у детей является многофакторным, сложным хроническим заболеванием, которое требует комбинированного лечения. Растущая доступность одобренных FDA фармакотерапевтических средств для снижения массы тела у детей предоставляет врачам новые и эффективные инструменты для лечения этого сложного заболевания. В то время как монотерапия фентермином или топираматом доступна уже несколько десятилетий, ФЕН/ТПМ — это комбинированный препарат с контролируемым высвобождением, назначаемый один раз в день, который недавно был одобрен FDA для терапии ожирения у детей. Эффективность ФЕН/ТПМ достоверно выше по сравнению с монотерапией орлистатом и фентермином, двумя другими препаратами, одобренными FDA в этой возрастной группе [45]. Учитывая большую неоднородность реакций, отмечаемых при лечении ожирения, наличие нескольких доступных препаратов позволяет врачам применять персонализированный подход и назначать наиболее эффективный и доступный препарат.

Несмотря на растущий интерес к фармакотерапии ожирения в педиатрии, фактические данные остаются ограниченными и, как правило, низкого качества. Существует необходимость в разработке и проведении надежных контролируемых исследований для дальнейшего изучения безопасности и эффективности этих препаратов в педиатрической популяции как в качестве

монотерапии, так и в виде комбинации. Отсутствие высококачественных фактических данных приводит к постоянному снижению показателей назначения препаратов, несмотря на рекомендации использования в качестве лечения первой линии [13]. Невзирая на то, что данные об эффективности доступной фармакотерапии ожирения являются многообещающими, врачи по-прежнему демонстрируют нежелание назначать эти препараты, что наиболее часто связано с отсутствием достоверных сведений о безопасности их применения в педиатрической популяции. Этим препятствиям необходимо противодействовать, предоставляя врачам соответствующую информацию об эффективности и безопасности применения указанных препаратов у детей.

ВКЛАД АВТОРОВ

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

М.Ф. Боцьева — участие в редактировании рукописи, разработка дизайна исследования.

К.И. Березовская — обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста статьи, работа со списком литературы.

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

А.О. Дасько — разработка дизайна исследования, сбор данных.

Г.А. Валеева — редактирование рукописи, участие в написании рукописи, оформление списка литературы.

А.Д. Михайлова — разработка дизайна исследования, сбор данных.

А.В. Конова — участие в редактировании рукописи, анализ полученных данных.

Д.А. Сверчкова — анализ и статистическая обработка данных.

К.Н. Келлер — сбор и проведение анализа данных, участие в редактировании рукописи.

А.Е. Довгий — оформление списка литературы, участие в написании рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Ekaterina E. Kopylova — data collection, review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis, manuscript writing, final version approval for publication.

Margarita F. Botsieva — manuscript editing, study design.

Kristina I. Berezovskaya — review of scientific publications on the manuscript topic, manuscript writing, reference list preparation.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Ogden CL, Fryar CD, Martin CB, et al. Trends in obesity prevalence by race and Hispanic origin — 1999–2000 to 2017–2018. *JAMA*. 2020;324(12):1208–1210. doi: <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.14590>
- ВОЗ. Ожирение и избыточный вес // Всемирная организация здравоохранения: официальный сайт. [WHO. Obesity and overweight. In: *World Health Organization: Official website*. (In Russ.)] Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight#>. Ссылка активна на 12.12.2023.
- Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В., и др. Клинические рекомендации «Ожирение у детей» // *Проблемы Эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — № 5. — С. 67–83. —

Sultan M. Kunakkuzin — review of scientific publications on the manuscript topic, manuscript writing, reference list preparation.

Anna O. Dasko — study design, data collection.

Gulmesh A. Valeeva — manuscript editing, manuscript writing, reference list preparation.

Alina D. Mikhailova — study design, data collection.

Anastasiya V. Konova — manuscript editing, obtained data analysis.

Diana A. Sverchkova — data analysis and statistical processing.

Karina N. Keller — data collection and analysis, manuscript editing.

Alisa E. Dovgiy — reference list preparation, 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

Е.Е. Копылова

<https://orcid.org/0009-0008-6199-7699>

М.Ф. Боцьева

<https://orcid.org/0009-0004-8641-2571>

К.И. Березовская

<https://orcid.org/0009-0008-9501-2595>

С.М. Кунаккузин

<https://orcid.org/0000-0003-4248-4368>

А.Д. Михайлова

<https://orcid.org/0009-0002-3498-985X>

А.В. Конова

<https://orcid.org/0009-0003-4956-5192>

А.О. Дасько

<https://orcid.org/0009-0004-2144-1830>

Г.А. Валеева

<https://orcid.org/0009-0003-5795-1296>

О.С. Испирьян

<https://orcid.org/0009-0005-5193-5732>

Д.А. Сверчкова

<https://orcid.org/0009-0005-5137-8008>

К.Н. Келлер

<https://orcid.org/0009-0005-9215-0501>

А.Е. Довгий

<https://orcid.org/0009-0002-2581-0889>

doi: <https://doi.org/10.14341/probl12802> [Peterkova VA, Bezlepkina OB, Bolotova NV, et al. Clinical guidelines “Obesity in children”. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):67–83. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14341/probl12802>]

4. Грицинская В.Л., Новикова В.П., Хавкин А.И. К вопросу об эпидемиологии ожирения у детей и подростков (систематический обзор и мета-анализ научных публикаций за 15-летний период) // *Вопросы практической педиатрии*. — 2022. — Т. 17. — № 2. — С. 126–135. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-2-126-135> [Gritskinskaya VL, Novikova VP, Khavkin AI. Epidemiology of obesity in children and adolescents (systematic review and meta-analysis of publications over a 15-year period). *Voprosy prakticheskoi pediatrii* = *Clinical*

- Practice in Pediatrics*. 2022;17(2):126–135. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-2-126-135>
5. Шикалева А.А., Шулаев А.В., Шайдуллина М.Р. К вопросу ожирения среди детей: детское ожирение как медико-социальная проблема // *Российский педиатрический журнал*. — 2022. — Т. 3. — № 1. — С. 350. [Shikaleva AA, Shulaev AV, Shaydullina MR. Obesity issues among children: childhood obesity as a medical and social problem. *Rossiiskij pediatrieskij zurnal = Russian Pediatric Journal*. 2022;3(1):350. (In Russ.)]
6. Мильнер Е.Б., Евдокимова Н.В., Новикова В.П. и др. Кардиоваскулярные риски подросткового ожирения // *Вопросы практической педиатрии*. — 2022. — Т. 17. — № 5. — С. 83–89. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-5-83-89> [Milner EB, Evdokimova NV, Novikova VP, et al. Cardiovascular risks of adolescent obesity. *Voprosy prakticheskoi pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2022;17(5):83–89. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-5-83-89>]
7. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, et al. Clinical practice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity. *Pediatrics*. 2023;151(2):e2022060640. doi: <https://doi.org/10.1542/PEDS.2022-060640>
8. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. In: *U.S. Food & Drugs Administration*: Official website. Available online: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf>. Accessed on December 12, 2023.
9. Ryder JR, Kaizer A, Rudser KD, et al. Effect of phentermine on weight reduction in a pediatric weight management clinic. *Int J Obes*. 2017;41(1):90–93. doi: <https://doi.org/10.1038/IJO.2016.185>
10. Dhillon S. Phentermine/topiramate: pediatric first approval. *Paediatr Drugs*. 2022;24(6):715–720. doi: <https://doi.org/10.1007/S40272-022-00532-Z>
11. FDA. Qsymbia: highlights of prescribing information. In: *U.S. Food & Drugs Administration*: Official website. Available online: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=022580>. Accessed on December 12, 2023.
12. Введенская И.П. Патофизиологическая коррекция двигательного стереотипа у молодых лиц с нарушением осанки, плоскостопием и ожирением средствами физической терапии // *International Journal of Medicine and Psychology*. — 2022. — Т. 5. — № 6. — С. 103–108. [Vvedenskaya IP. Pathophysiological correction of motor stereotype in young people with impaired posture, flat feet and obesity by means of physical therapy. *International Journal of Medicine and Psychology*. 2022;5(6):103–108. (In Russ).]
13. Borzutzky C, King E, Fox CK, et al. Trends in prescribing anti-obesity pharmacotherapy for paediatric weight management: data from the POWER Work Group. *Pediatr Obes*. 2021;16(1):e12701. doi: <https://doi.org/10.1111/IJO.12701>
14. Алиева В.А. Современные лекарственные препараты в лечении ожирения // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2020. — Т. 29. — № 4. — С. 61–66. — doi: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-4-61-66> [Aliyeva VA. Current pharmacotherapy for obesity. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy*. 2020;29(4):61–66. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-4-61-66>]
15. Бибик Е.Ю., Шпилова Н.В., Тильченко Д.А. и др. Эффективность и безопасность средств фармакотерапии алиментарного ожирения на современном этапе (обзор литературы) // *Морфологический альманах им. В.Г. Ковешникова*. — 2019. — Т. 17. — № 1. — С. 77–85. [Bibik EYu, Shipilova NV, Ilchenko DA, et al. Efficacy and safety of pharmacotherapy of alimentary obesity at the present stage (literature review). *Morphological Almanac named after V.G. Koveshnikov*. 2019;17(1):77–85. (In Russ).]
16. Camilleri M, Acosta A. Combination Therapies for Obesity. *Metab Syndr Relat Disord*. 2018;16(8):390–394. doi: <https://doi.org/10.1089/met.2018.0075>
17. Lim S, Rogers LK, Tessler O, et al. Phentermine: a systematic review for plastic and reconstructive surgeons. *Ann Plast Surg*. 2018;81(4):508. doi: <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000001478>
18. Go RE, Hwang KA, Kim SH, et al. Effects of anti-obesity drugs, phentermine and mahuang, on the behavioral patterns in Sprague-Dawley rat model. *Lab Anim Res*. 2014;30(2):73. doi: <https://doi.org/10.5625/LAR.2014.30.2.73>
19. Klein S, Romijn JA. Obesity. In: *Williams Textbook of Endocrinology*. Elsevier; 2016. pp. 1633–1659. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-29738-7.00036-8>
20. Murali S. Knowledge gaps in long-term phentermine use: making the case for maintenance. *Obesity*. 2019;27(8):1219. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.22516>
21. Lei XG, Ruan JQ, Lai C, et al. Efficacy and safety of phentermine/topiramate in adults with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity*. 2021;29(6):985–994. doi: <https://doi.org/10.1002/OBY.23152>
22. Phentermine: an appetite-suppressant amphetamine classified as a narcotic in France (Regulation). *Prescrire Int*. 2012;21(130):209.
23. Sehnert KW. Development of phentermine, an appetite-control drug. *Clin Med*. 1963;70:400–403.
24. Khalil NY, AlRabiah HK, Rashoud SS, et al. Topiramate: comprehensive profile. *Profiles Drug Subst Excp Relat Methodol*. 2019;44:333–378. doi: <https://doi.org/10.1016/BS.PODRM.2018.11.005>
25. Hendricks EJ, Srisurapanont M, Schmidt SL, et al. Addiction potential of phentermine prescribed during long-term treatment of obesity. *Int J Obes*. 2014;38(2):292–298. doi: <https://doi.org/10.1038/IJO.2013.74>
26. Lewis KH, Fischer H, Ard J, et al. Safety and effectiveness of longer-term phentermine use: clinical outcomes from an electronic health record cohort. *Obesity*. 2019;27(4):591–602. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.2243>
27. Ali Ibrahim Al, Mendoza B, Stanford FC, Malhotra S. Real-world experience of the efficacy and safety of phentermine use in adolescents: a case series. *Child Obes*. 2023;19(8):535–540. doi: <https://doi.org/10.1089/CHI.2022.0147>
28. Tahrani AA, Morton J. Benefits of weight loss of 10% or more in patients with overweight or obesity: a review. *Obesity*. 2022;30(4):802–840. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.23371>
29. Horn DB, Almandoz JP, Look M. What is clinically relevant weight loss for your patients and how can it be achieved? A narrative review. *Postgrad Med*. 2022;134(4):359–375. doi: <https://doi.org/10.1080/00325481.2022.2051366>
30. Fox CK, Marlatt KL, Rudser KD, Kelly AS. Topiramate for weight reduction in adolescents with severe obesity. *Clin Pediatr*. 2015;54(1):19–24. doi: <https://doi.org/10.1177/0009922814542481>
31. Шаймарданова Р.М., Гамирова Р.Г. Долгосрочная эффективность и безопасность противосудорожных средств у детей и взрослых // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. — 2021. — Т. 19. — № 2. — С. 221–228. — doi: <https://doi.org/10.17816/RCF192221-228> [Shaimardanova RM, Gamirova RG. Long-term efficacy and safety of antiepileptic drugs in children and adults. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2021;19(2):221–228. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/RCF192221-228>]
32. Белоусова Е.Д., Бурд С.Г., Ермоленко Н.А., Мухин К.Ю. Диагностика и возрастная эволюция синдрома Леннокса–Гасто. Ведение пациентов в разных возрастных периодах // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. — 2022. — Т. 14. — № 3. — С. 276–293. — doi: <https://doi.org/10.17749/2077-8333/2077-8333/epi.par.con.2022.124> [Belousova ED, Burd SG, Ermolenko NA, Mukhin KYu. Diagnostics and age-related evolution of Lennox–Gastaut syndrome. Management in diverse patient age periods. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2022;14(3):276–293. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.124>]
33. Shapiro M, Reid A, Olsen B, et al. Topiramate, zonisamide and weight loss in children and adolescents prescribed psychiatric medications: a medical record review. *Int J Psychiatry Med*. 2016;51(1):56–68. doi: <https://doi.org/10.1177/0091217415621266>
34. Трошина Е.А., Ершова Е.В. Фармакотерапия ожирения: что нового? // *Проблемы Эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — № 4. — С. 270–276. [Troshina EA, Ershova EV. Pharmacotherapy of obesity: what's new? *Problems of Endocrinology*. 2018;64(4):270–276. (In Russ).]
35. Sweeting AN, Tabet E, Caterson ID, et al. Management of obesity and cardiometabolic risk – role of phentermine/extended release topiramate. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014;7:35–44. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S38979>
36. Rafi SK, Goering JP, Olm-Shipman AJ, et al. Anti-epileptic drug topiramate upregulates TGFβ1 and SOX9 expression in primary embryonic palatal mesenchyme cells: implications for teratogenicity. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246989. doi: <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0246989>

37. Margulis AV, Mitchell AA, Gilboa SM, et al. Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(5):405.e1–405.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.07.00>
38. Mines D, Tennis P, Curkendall SM, et al. Topiramate use in pregnancy and the birth prevalence of oral clefts. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(10):1017–1025. doi: <https://doi.org/10.1002/pds.3612>
39. Mikaeloff Y, De Saint-Martin A, Mancini J, et al. Topiramate: efficacy and tolerability in children according to epilepsy syndromes. *Epilepsy Res*. 2003;53(3):225–232. doi: [https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(03\)00028-7](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(03)00028-7)
40. Winner P, Pearlman EM, Linder SL, et al. Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2005;45(10):1304–1312. doi: <https://doi.org/10.1111/J.1526-4610.2005.00262.X>
41. Consoli A, Çabal Berthoumieu S, Raffin M, et al. Effect of topiramate on eating behaviours in Prader-Willi syndrome: TOPRADER double-blind randomised placebo-controlled study. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):274. doi: <https://doi.org/10.1038/S41398-019-0597-0>
42. Fox CK, Kaizer AM, Rudser KD, et al. Meal replacements followed by topiramate for the treatment of adolescent severe obesity: a pilot randomized controlled trial. *Obesity*. 2016;24(12):2553–2561. doi: <https://doi.org/10.1002/OBY.21633>
43. Проскурина И.А., Горская Т.Е., Горячев Д.В. Планирование программы клинических исследований препаратов для лечения ожирения // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. — 2023. — doi: <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-452> [Proskurina IA, Gorskaya TE, Goryachev DV. Planning of Clinical Trial Programmes for Medicines for the Treatment of Obesity. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2023. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-452>]
44. Bays H. Phentermine, topiramate and their combination for the treatment of adiposopathy ('sick fat') and metabolic disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8(12):1777–1801. doi: <https://doi.org/10.1586/ERC.10.125>
45. Шабутдинова О.Р., Даутов А.Р., Самков А.А. и др. Семаглутид — эффективность в снижении веса и побочные эффекты при применении по данным исследований SUSTAIN, PIONEER, STEP // Проблемы Эндокринологии. — 2023. — Т. 69. — № 3. — С. 68–82. — doi: <https://doi.org/10.14341/probl13197> [Shabutdinova OR, Dautov AR, Samkov AA, et al. Semaglutide — effectiveness in weight loss and side effects when used according to studies by SUSTAIN, PIONEER, STEP. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(3):68–82. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14341/probl13197>]
46. Kiortsis DN. A review of the metabolic effects of controlled-release phentermine/topiramate. *Hormones*. 2013;12(4):507–516. doi: <https://doi.org/10.14310/HORM.2002.1438>
47. Kelly AS, Bensignor MO, Hsia DS, et al. Phentermine/topiramate for the treatment of adolescent obesity. *NEJM Evidence*. 2022;1(6):1–11. doi: <https://doi.org/10.1056/EVIDOA2200014>
48. Li J, Reaven NL, Funk SE, et al. 4-year cost trajectories in real-world patients matched to the metabolic profiles of trial subjects before/after treatment with phentermine-topiramate. *Drugs Real World Outcomes*. 2015;2(2):143–151. doi: <https://doi.org/10.1007/S40801-015-0021-X>
49. Fox CK, Kelly AS. Pharmacotherapy for severe obesity in children. *Clin Pediatr*. 2015;54(13):1302. doi: <https://doi.org/10.1177/0009922815580407>
50. Nicolucci A, Maffei C. The adolescent with obesity: what perspectives for treatment? *Ital J Pediatr*. 2022;48(1):9. doi: <https://doi.org/10.1186/S13052-022-01205-W>
51. Raman V, Gupta A, Ashraf AP, et al. Pharmacologic weight management in the era of adolescent obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(10):2716–2728. doi: <https://doi.org/10.1210/CLINEM/DGAC418>

Статья поступила: 21.09.2023, принята к печати: 18.12.2023
The article was submitted 21.09.2023, accepted for publication 18.12.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Копылова Екатерина Евгеньевна [Ekaterina E. Kopylova, MD]; адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1 [address: 20 Delegatskaya Str., build 1, Moscow, 127473, Russian Federation]; телефон: +7 (980) 294-55-55; e-mail: vkomissiya@inbox.ru

Боциева Маргарита Фидаровна [Margarita F. Botsieva, MD]; e-mail: margo.botsieva@yandex.ru

Березовская Кристина Игоревна [Kristina I. Berezovskaya, MD]; e-mail: Kristinkagim@gmail.com

Кунаккузин Султан Маратович [Sultan M. Kunakkuzin, MD]; e-mail: sultan.kunakkuzin@mail.ru

Михайлова Алина Дмитриевна [Alina D. Mikhailova, MD]; e-mail: alinamihailova@icloud.com

Конова Анастасия Викторовна [Anastasiya V. Konova, MD]; e-mail: kamenskikh.97@yandex.ru

Дасько Анна Олеговна, студентка [Anna O. Dasko, student]; e-mail: daskoanna84@gmail.com

Валеева Гульемеш Аглемовна, студентка [Gul'emesh A. Valeeva, student]; e-mail: valeeva.gulya15@mail.ru

Испирьян Ольга Сергисовна, студентка [Olga S. Ispiryan, student]; e-mail: Olya-isp@mail.ru

Сверчкова Диана Анатольевна, студентка [Diana A. Sverchkova, student]; e-mail: sverchkova.diana@bk.ru

Келлер Карина Николаевна, студентка [Karina N. Keller, student]; e-mail: keller.karina2014@yandex.ru

Довгий Алиса Евгеньевна, студентка [Alisa E. Dovgiy, student]; e-mail: alisadovgiy@mail.ru

У.Ш. Ашрафова, О.С. Куприянова, Е.К. Кармазина, О.А. Клочкова,
А.М. Мамедъяров, Е.В. Комарова, М.И. Ивардава, Г.А. Каркашадзе

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

Персонализированный подход к применению методов роботизированной механотерапии у детей с церебральным параличом разных возрастных групп: обзор литературы

Автор, ответственный за переписку:

Ашрафова Ульяна Шахиновна, младший научный сотрудник отдела разработки научных подходов к ведению детей с двигательными нарушениями НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1., тел.: +7 (968) 492-44-56, e-mail: doc.ashrafova@gmail.com

Реабилитация детей с двигательными нарушениями — непрерывный, многоэтапный и динамический процесс, осуществляемый на основе индивидуализации программы, эффективность которого зависит от многих важных факторов, начиная от сознательности и мотивации самого пациента, его реабилитационного потенциала и заканчивая применяемыми методами восстановительного лечения. В последние годы в реабилитации происходят глобальные изменения, связанные с внедрением роботизированной техники. Одним из современных методов является роботизированная механотерапия, преимущества которой заключаются в широких возможностях изменения параметров тренировок, непрерывном компьютерном анализе двигательных функций, возможности проведения тренировок с имитацией движений, близких к физиологическим. Современное представление о возможностях и ограничениях применения роботизированных комплексов в реабилитации детей с церебральным параличом позволит исключить ошибки и осложнения при проведении комплексного восстановительного лечения и оптимально использовать все преимущества данного метода.

Ключевые слова: роботизированная механотерапия, детская реабилитация, детский церебральный паралич, спастичность, двигательные нарушения, экзоскелеты

Для цитирования: Ашрафова У.Ш., Куприянова О.С., Кармазина Е.К., Клочкова О.А., Мамедъяров А.М., Комарова Е.В., Ивардава М.И., Каркашадзе Г.А. Персонализированный подход к применению методов роботизированной механотерапии у детей с церебральным параличом разных возрастных групп: обзор литературы. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(6):588–596. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i6.2668>

ВВЕДЕНИЕ

В начале XXI в. был сделан значительный прорыв в разработке, развитии и использовании методик роботизированной механотерапии при различных двигательных нарушениях. Механотерапия на сегодняшний день широко применяется в реабилитации преимущественно взрослых пациентов и подростков. Возможности применения данных методов реабилитации у детей раннего и дошкольного возраста в настоящее время ограничены из-за минимальной представленности специализированных аппаратов, подходящих данной группе детей по параметрам физического развития, и недостатка персонализированных алгоритмов их применения. Вместе с тем использование роботизированных тренажеров у детей раннего возраста способствует формированию физиологического паттерна движений, подготовке ребенка к активной вертикализации, самостоятельной ходьбе и самообслуживанию, позволяет избежать необходимости переобучения в случае компенсаторных двигательных

нарушений. Это особенно актуально для пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП), поскольку своевременное применение механотерапии позволяет скорректировать патологический стереотип движений и направить двигательное развитие ребенка по оптимальной траектории с самых ранних этапов, что в итоге влияет не только на моторное развитие, но и на возможности психоречевого развития, обучения и социальной интеграции.

МЕХАНОТЕРАПИЯ

Механотерапия — это одно из важнейших в настоящий момент направлений в реабилитации, в основу которого заложено выполнение дозированных упражнений (преимущественно для отдельных сегментов конечностей), осуществляемых с помощью специальных медицинских устройств, облегчающих движения или, наоборот, требующих дополнительных усилий для их выполнения [1].

Возможности современной реабилитации расширились благодаря появлению лечебных тренажеров [1].

Они представляют собой специальные устройства, действие которых направлено на коррекцию патологических установок туловища и конечностей, увеличение мышечной силы и подвижности в суставах, а также на повышение общей мобильности и выносливости больных путем выполнения дозированных движений [1].

Предложена следующая классификация тренажерных аппаратов механотерапии [2]:

- 1) тренажеры, способные учитывать и точно оценивать качество движения и двигательного восстановления, — диагностические аппараты и аппараты с биологической обратной связью;
 - 2) тренажеры, помогающие выделять отдельные фазы произвольных движений, — поддерживающие, фиксирующие аппараты;
 - 3) тренажеры, позволяющие дозировать механическую нагрузку при выполнении движений и упражнений, — тренировочные аппараты и тренажеры;
 - 4) комбинированные аппараты, позволяющие моделировать не только отдельные движения, но и целостные локомоторные акты, включая использование стабильнографических платформ и обратной связи.
- По степени участия больного аппараты делятся на [1]:
- аппараты пассивного действия — движения больного осуществляются в принудительной форме за счет работы самого тренажера. Сюда относятся циклические тренажеры, их модификации и вертикализаторы [1,2];
 - аппараты смешанного типа — сочетание возможностей движения пациента и аппаратных возможностей, когда больной испытывает определенную физическую нагрузку, но активные упражнения для него невозможны, и часть усилий выполняет за него тренажер [1, 3]. Такие устройства направлены на восстановление силы мышц, вертикальной устойчивости, баланса тела при ходьбе [3];
 - аппараты активного действия — при работе с которыми больной использует имеющиеся двигатель-

ные навыки с прикладыванием собственных усилий для движений рычагов тренажера [1, 3].

Эффективность аппаратной тренировки зависит от локализации и уровня травмы, стадии восстановительного процесса, сопутствующих заболеваний, возраста, степени мотивации пациента [1].

ОСОБЕННОСТИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ДЦП И МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ

Повреждения головного мозга у детей с ДЦП возникают очень рано и затрагивают все сферы развития ребенка, особенно двигательную, что способствует отсутствию опыта нормальной проприоцепции. «Положительным аспектом» раннего повреждения головного мозга у детей является возможность использования изначально имеющихся ресурсов нейрональной пластичности — «резервных» нейронов и проводящих путей — для формирования центральной нервной системы (ЦНС) человека на ранних этапах [4]. Однако в последующем большая их часть «не используется» и постепенно утрачивается [5].

Поскольку процессы миелинизации и синаптогенеза после рождения остаются незавершенными, в результате воздействия функциональных нагрузок на организм запускаются механизмы формирования новых синаптических связей [4]. Так, путем образования «дополнительных» путей и с их сохранением развитие ЦНС после рождения ребенка продолжается [4]. Совершенствуя и корректируя имеющиеся двигательные навыки посредством различных методов нейрореабилитации, специалист воздействует на механизмы нейропластичности [4, 5]. Поэтому все представления о нейропластичности, говоря о детях с ДЦП, сводятся к ранней активации пострадавших конечностей с целью правильного развития имеющихся и освоения новых «дополнительных» проводящих путей [5].

Ulviia Sh. Ashraphova, Olga S. Kupriianova, Elena K. Karmazina, Olga A. Klochkova, Aiaz M. Mamedieiarov, Elena V. Komarova, Marika I. Ivardava, George A. Karkashadze

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

A personalized approach to application of robotic mechanotherapy methods in children with cerebral palsy of different age groups (review)

Rehabilitation of children with motor disorders is a continuous, staged and dynamic process carried out on the basis of individualization of the program, the effectiveness of which depends on many important factors, starting from the consciousness and motivation of the patient, his rehabilitation potential and ending with the methods of medical rehabilitation used. In recent years, global changes have been taking place in rehabilitation related to the introduction of robotic technology. One of the modern methods is robotic mechanotherapy, with the advantages of the wide possibilities of changing training parameters, continuous computer analysis of motor functions, the possibility of training with simulated movements close to physiological ones. The modern introduction of the possibilities and limitations of the use of robotic complexes in the rehabilitation of children with cerebral palsy will eliminate errors and complications during complex medical rehabilitation and optimally use all the advantages of this method.

Keywords: robotic mechanotherapy; children rehabilitation, infantile cerebral paralysis, spasticity, motor disorders, exoskeletons

For citation: Ashraphova Ulviia Sh., Kupriianova Olga S., Karmazina Elena K., Klochkova Olga A., Mamedieiarov Aiaz M., Komarova Elena V., Ivardava Marika I., Karkashadze George A. A personalized approach to application of robotic mechanotherapy methods in children with cerebral palsy of different age groups (review). *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(6):588–596. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i6.2668>

Современные функциональные методы нейровизуализации позволяют проследить изменения, происходящие в головном мозге, что помогает подобрать и разработать эффективные стратегии реабилитационной программы [4, 6]. Так, было выявлено, что активация сенсомоторных областей коры головного мозга может вызываться путем наблюдения за каким-либо двигательным актом, его мысленным образом или же пассивной тренировкой [4, 6].

У пациентов, перенесших инсульт, сеансы тренировок способствуют расширению области коры головного мозга в зоне M1, отвечающей за определенный двигательный стереотип, что напрямую зависит от увеличения объема движений [6–8]. Первые 2 года жизни ребенка являются критическим периодом, в течение которого мероприятия по лечению ДЦП могут быть эффективнее, чем в более позднем возрасте [9]. Именно в это время пластичность мозга достигает своих максимальных возможностей [9]. Развивающийся на данном этапе опыт оказывает максимальное влияние на освоение и укрепление новых навыков и приспособление организма к конкретной среде [9, 10]. Например, критический период развития зрительной коры у детей с приобретенной амблиопией — до 7 лет. И аналогично — кохлеарный имплант при ранней глухоте имеет максимальную эффективность в течение первых 7 лет жизни [9, 10].

Критическим периодом для овладения естественным языком являются первые 6 лет жизни, после чего способность к овладению этим навыком постепенно снижается, а после 12 лет резко замедляется [10].

У детей нейропластичность выражена гораздо отчетливее, что позволяет им восстанавливаться после мозговых травм быстрее и эффективнее, чем большинству взрослых [4, 9]. Исходя из вышеизложенного, авторы считают, что в целях достижения максимального эффекта от реабилитации важно начинать лечение как можно раньше.

Согласно классификации Объединения по контролю ДЦП в Европе (Surveillance of Cerebral Palsy in Europe; SCPE), выделены основные формы ДЦП [11]: спастическая, дискинетическая и атаксическая, из которых основная доля приходится на спастические формы [5].

Современные данные свидетельствуют о том, что у около 80% детей с церебральным параличом основной разновидностью двигательных нарушений является спастичность, а у 7% — дискинезия (включая дистонию или атетоз) [12]. Спастичность и дистония вызывают произвольные движения и изменения положения тела, что влияет на двигательный контроль и может причинять боль [13].

Спастичность нарастает в период наиболее активного роста и освоения ребенком двигательных навыков (примерно к возрасту 4–6 лет) [14], именно поэтому своевременная коррекция мышечного тонуса является одним из определяющих реабилитационных вмешательств при спастическом и дискинетическом ДЦП [15]. Повышение мышечного тонуса и сухожильных рефлексов, снижение мышечной силы, нарушение селективного моторного контроля и удержания позы [16, 17] — все эти симптомы представляют собой проявления повреждения функций верхнего мотонейрона, что лежит в основе патофизиологии ДЦП [16]. Но именно мышечная слабость и гипотония выступают первичным проявлением поражения ЦНС при ДЦП, тогда как спастичность и высокие рефлексы вызваны вторичной реструктуризацией нервно-мышечной связи [16, 17].

Если спастичность отмечается лишь в 75–80% случаев, то наличие мышечной слабости присуще всем пациентам с ДЦП [15, 16].

Все больше фактов доказывают, что именно степень мышечной слабости, а не спастичности определяет двигательный дефицит и инвалидизацию у пациентов с ДЦП в долгосрочной перспективе [16, 18]. Рациональная расстановка акцентов при восстановительном лечении с учетом особенностей и проявлений двигательных нарушений, а также состояния мышечной ткани в разные периоды развития ребенка позволит выбрать правильную тактику реабилитации, минимизируя возможные вторичные осложнения [15, 16, 18].

РОЛЬ МЕХАНОТЕРАПИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ДЦП

Механотерапия — это составная часть комплексной реабилитации детей с церебральным параличом [1, 3], которая позволяет дополнить и повысить эффективность других методов, начиная со стандартной лечебной физкультуры и вплоть до оперативных вмешательств, ускоряя и улучшая послеоперационный период восстановления [3, 19].

Однако включая в процесс комплексной реабилитации данный метод (механотерапию), стоит помнить о некоторых противопоказаниях к работе с тренажерами [3]. Наличие мышечного гипертонуса, фиксированных костных контрактур конечностей и/или их деформаций значительно затрудняет выполнение упражнений [3, 19]. Например, спецификой тренажера Lokomat (Hocoma, Швейцария) является синхронность движений во многих суставах, а также возможность совершать движения в изокинетическом режиме согласно индивидуальному подбору параметров двигательного цикла для конкретного пациента [19].

Существуют консервативные и хирургические методы лечения спастичности и ее последствий [13]. Согласно данным систематического обзора I. Novak и соавт. (2020), эффективными фармакологическими препаратами и нейрохирургическими методами лечения спастичности являются следующие: ботулинотерапия, интратекальное введение баклофена, прием диазепама, селективная дорсальная ризотомия (СДР) и др. [13]. Для достижения максимального функционального эффекта любой из антиспастических методов должен быть дополнен двигательной реабилитацией [13, 19], в том числе индивидуальным подбором методов механотерапии, наиболее соответствующих возрасту и функциональному уровню пациента, а также проведенному антиспастическому лечению [13, 16, 19]. Например, к одним из определяющих факторов успеха СДР относятся соблюдение интенсивного режима послеоперационной реабилитации и постурального менеджмента, а также грамотно подобранный курс восстановительного лечения [20, 21].

Этим детям необходимы активные тренировки, направленные на поддержание силы, длины и эластичности мышц ног, а также формирование более физиологичного двигательного стереотипа и улучшение селективного мышечного контроля [22].

Доказано, что у детей после СДР в раннем послеоперационном периоде нередко отмечается изменение чувствительности в нижних конечностях — как поверхностной, так и глубокой (нарушения ощущения своего тела в пространстве) [22]. У пациентов с предшествующими сенсорными нарушениями это может вызвать стресс и ухудшение двигательной функции, не связанные напрямую с функцией опорно-двигательного аппарата [19, 22].

Наиболее эффективным способом у детей с ДЦП оказалось применение роботизированной механотерапии в более поздний послеоперационный период (через 1 мес и более после окончания иммобилизации и начала восстановительного лечения) [19, 22]. Эта закономерность касалась прежде всего общей двигательной активности [19, 22].

По наблюдениям авторов, одним из наиболее широко используемых в нейрореабилитационной практике аппаратов роботизированной механотерапии является роботизированная система локомоторной терапии для нижних конечностей Lokomat. Система предназначена для осуществления длительного передвижения ног с использованием специальных ортезов в сагиттальной плоскости [1, 3].

Моторизированный тренажер Innowalk Pro (Made for Movement, Норвегия), являющийся по своим функциям упрощенным аналогом Lokomat [1, 3], поддерживая ребенка в вертикальном положении и подготавливая скелетные мышцы к физическим нагрузкам, обеспечивает постепенное увеличение нагрузки на мышцы спины и ног, тем самым стимулируя развитие правильного двигательного стереотипа [3].

Основным недостатком таких роботизированных технологий, как Lokomat (Hocoma, Швейцария) и аналогичное ему устройство Reo Ambulator (Motorika Ltd, Израиль, США), зарегистрированное в США как Auto Ambulator (Health South, Бирмингем, США), является наличие только одной рабочей сагиттальной плоскости движений [1, 3]. В связи с отсутствием движений таза, бедра, голени в других плоскостях из-за жесткой фиксации в аппарате резко ограничивается эффективность тренировки по выработке баланса тела и координации движений, что снижает адаптацию к выбору траектории произвольного движения, перешагиванию препятствий, ходьбе по неровной поверхности [1].

Из достоинств вышеперечисленных аппаратов стоит отметить простоту выполнения упражнений и низкий риск травматизации пациента [1], которые позволяют использовать их на ранних стадиях восстановительного лечения, при сниженных когнитивных функциях у пациентов, а также для самостоятельных занятий и в качестве профилактики вторичных осложнений основных заболеваний [1–3].

Недостатком других современных роботизированных механотерапевтических аппаратов для детей, таких как MOTomed (RECK-Technik, Германия), THERA-vital (THERA-Trainer, Германия), Kinetec (Kinetec, Франция), ARTROMOT (Ormed gmbh, Германия), Erigo (Hocoma, Швейцария), является направленность на тренировку простого, жестко детерминированного движения, в основном в одной плоскости, что недостаточно стимулирует выработку двигательного навыка [1].

Разработанное недавно роботизированное терапевтическое устройство Motion Maker (Швейцария) совмещает программируемую ходьбу в ортезах с функциональной электростимуляцией [23].

Существует теория применения комбинации приборов Motion Maker и WalkTrainer в одном комплексе [24]. После достижения положительных результатов на аппарате Motion Maker пациент может переходить на терапию с помощью прибора WalkTrainer, позволяющего осуществлять стимуляцию в амбулаторном режиме [25].

Доказана терапевтическая эффективность роботизированной механотерапии на нейрореабилитационном роботе Motion Maker на основании проведенного исследования, куда были включены 56 пациентов в возрасте

от 9 до 18 лет с последствиями вирусных энцефалитов и ДЦП [26]. Клиническая эффективность терапии этим аппаратом представлена в виде нарастания мышечной силы, снижения патологического мышечного тонуса, увеличения объема активных и пассивных движений. Отмечено, что показатели клинических улучшений коррелировали с динамикой показателей транскраниальной магнитной стимуляции [26].

Нами было отмечено, что одновременно с роботизированными тренажерами развиваются динамические тренажеры — костюмы динамической проприоцепции. Существует несколько вариантов тренировочных костюмов, разработанных группой российских физиологов и клиницистов [27]. По величине аксиальной нагрузки они делятся на увеличивающие нагрузку и снижающие нагрузку [27]. Костюмы аксиальной нагрузки — «Адели» («Адели-М», Россия), «Гравистат»/«Гравитон» («Огонек», Россия), «Регент» («ЦАМ», Россия); костюмы антигравитационного действия — «Атлант» (Dynaforce, Россия), «Фазтон» (НПФ «Медтехника», Россия).

Костюмы «Адели» и «Гравистат» представляют собой мягкий нагрузочный ортез, состоящий из эластичных регулируемых тяг, расположенных соответственно местоположению мышц-антагонистов [27].

Костюмы антигравитационного действия осуществляют свою функцию путем поддува сжатого воздуха в камеры, проходящие вдоль туловища и конечностей по ходу мышц-антагонистов, объем наполнения которых индивидуально дозирует инструктор для каждого пациента [27].

В основе действия данного метода лежат усиление и коррекция проприоцептивного афферентного потока [28], что, в свою очередь, приводит к коррекции патологического стереотипа движений, сложившегося у больного ДЦП, и способствует формированию правильных позных и локомоторных установок, а также улучшению функции мышления и речи [27, 28]. Методика помогает ребенку быстрее адаптироваться к изменению положения тела в пространстве, поскольку костюм действует как эластичный внешний каркас. Тренировочные костюмы закрепляют физиологическую позу больного и корректируют траекторию его движений [28].

Не менее важна роль виброплатформ в комплексной реабилитации детей с ДЦП, особенно в раннем послеоперационном периоде [29]. В процессе вертикализации с постепенным увеличением нагрузки основная работа направлена на осуществление упражнений на поддержание длины и силы мышц, тренировку правильного паттерна движений и селективного мышечного контроля [22].

В основе действия вибрационных платформ, например Galileo (Novotec Medical, Германия), Takasima (Takasima, Тайвань), Power Plate (Power Plate, Германия), лежат синусоидальные колебания, которые имеют разную амплитуду и частоту [29]. Колебания виброплатформы стимулируют движения таза, имитируя естественную ходьбу, что вызывает сокращение мышц и уменьшение их спастичности [29]. Также посредством виброплатформ тренируется баланс тела, стимулируется походка и улучшаются координационные навыки [29].

Использование роботов, в том числе управляемых компьютером, в настоящее время является одним из основных направлений в двигательной нейрореабилитации [30].

Особую актуальность в настоящее время в детской реабилитации приобретает применение биологической обратной связи (БОС) [30]. При выполнении повторяющихся двигательных актов с использованием зрительной

и звуковой информации о совершении движения в режиме реального времени при помощи компьютерных игр ребенок получает возможность сознательно корректировать выполняемое действие [31].

Исследование, проведенное в Республике Корея, в котором приняли участие 18 детей 7–15 лет со спастической формой ДЦП и 8 здоровых детей того же возраста, продемонстрировало преимущества применения БОС по параметрам электромиограммы [31]. По результатам исследования зафиксировано, что при использовании обратной связи в виде видеоигры увеличивались мотивация и позитивные эмоции ребенка, что отражалось на результатах [31], а также более эффективно проходил процесс мультисенсорной интеграции для планирования и исполнения движения [32].

В последние два десятилетия активно развивается технология интерфейса «мозг – компьютер» (ИМК), расширяются области ее применения, предлагаются новые типы датчиков для регистрации сигналов мозга, улучшается качество их распознавания, усовершенствуются методы тренировки испытуемых на управление ИМК [33].

Ученые из Южной Кореи в своем исследовании использовали ИМК, ассоциированный с электростимулятором мышц-разгибателей запястья [34]. Запуская электростимуляцию на основе анализа параметров электроэнцефалографии в режиме реального времени, выявляли изменения отношения мощности бета-ритма к тета-ритму при представлении пациентом разгибания кисти [34]. После ряда проведенных сеансов у детей с ДЦП отмечалось улучшение показателей мелкой моторики, а также данных концентрации внимания [34]. Согласно нескольким проведенным контролируемым исследованиям, наиболее эффективным в нейро-реабилитации является применение роботизированного комплекса, содержащего ИМК с управляемым им экзоскелетом [35–37].

На основании наблюдений и опыта применения все большее внимание детских реабилитологов привлекает экзорееабилитация — методика, сочетающая применение экзоскелетов с другими реабилитационными методами, которая приводит к частичному или полному восстановлению двигательных функций верхних и нижних конечностей [2].

Для коррекции двигательных функций рук детей с ДЦП разработан целый ряд роботизированных устройств [38]. Наиболее распространенными среди них являются три роботизированных устройства: In Motion 2, коммерческая версия MIT-MANUS (Interactive Motion Technologies USA, США), NJIT-RAVR (The New Jersey Institute of Technology Robot-Assisted Virtual Rehabilitation, США) и CosmoBot (AnthroTronix, США) [38].

MIT-MANUS — первый робот для тренировки паретичной руки, предложенный в середине 1990-х гг. [38]. Используемый в детской реабилитации тренажер In Motion 2 с помощью роботизированного ортеза руки обеспечивает тренировку движений, задачей которых является «дотянуться до предмета», переместиться из центральной позиции к мишени и обратно [38]. По результатам нескольких проведенных исследований отмечалась положительная динамика в виде улучшения кинематики движений — скорости и плавности [39–41].

Система NJIT-RAVR представляет собой адаптивную робототехнику со сложными моделями виртуальной реальности для реабилитации нарушений функций верхних конечностей у детей с гемипаретической формой ДЦП [42]. Подобно In Motion 2, система NJIT-RAVR может оказывать помощь или сопротивление движению

ребенка [42]. Проводимый в формате игры тренинг направлен на улучшение времени достижения цели, увеличение показателя точности движений и улучшение траектории движения [32, 42].

Система CosmoBot (AnthroTronix, США) разработана для обеспечения немедленной визуальной и слуховой обратной связи с пациентом при выполнении заданных двигательных задач [42]. Данная система анализирует изменения показателей движения предплечья в супинации и пронации и при сгибании и разгибании запястья [42].

Новейшим инструментом роботизированной механотерапии в детской реабилитации в настоящее время являются системы экзоскелетов [43]. Для формирования правильного паттерна ходьбы, начиная с раннего возраста [26] и проведения активной вертикализации ребенка [26], разработан целый ряд экзоскелетов, однако включать их в реабилитацию, на основании опыта авторов, целесообразней и эффективней (руководствуясь индивидуальным подбором программы реабилитации) после проведения курса механотерапии на системе Lokomat. В соответствии с заданными внешними параметрами экзоскелет обеспечивает ходьбу с низким, средним или высоким шагом (задается углами в тазобедренных и коленных суставах) и разной длиной шага (короткий, средний или длинный шаг) [44]. Ходьба в экзоскелете осуществляется за счет последовательного переноса массы тела пациента (пилота экзоскелета) с одной ноги на другую [44]. Действующие образцы экзоскелетов созданы в настоящее время в России, США, Японии и Израиле [45].

Разработкой российских экзоскелетов «ЭкзоАтлет» (ExoAtlet) занимается команда ученых, сформированная на базе Института механики при МГУ им. М.В. Ломоносова и работающая по заказу МЧС России. Медицинский экзоскелет нового поколения ExoAtlet Albert рекомендован для использования людьми с полной или частичной утратой движений нижних конечностей [45].

ExoAtlet Bambini — детская версия аппарата ExoAtlet (Россия), специально разработанная для детей с нарушениями опорно-двигательной системы, оснащена более мягкими материалами и упругими элементами для уменьшения нагрузки на тело ребенка [44]. Сочетание ходьбы в экзоскелете с различными видами нейрофизиологических стимуляций позволяет существенно ускорить процесс обучения детей ходьбе, создавая синергический реабилитационный эффект [44].

Испанская компания Marsi Bionics, занимающаяся разработкой экзоскелетов с 2013 г., выпустила педиатрический экзоскелет ATLAS 2030 (Marsi Bionics S.L., Мадрид, Испания), оптимизированный для детей с серьезными нервно-мышечными заболеваниями, такими как ДЦП, расщепление позвоночника и др. [46]. Данное устройство способно самостоятельно поддерживать баланс ходьбы без необходимости использования второстепенных средств поддержки (например, костыли или ходунки) [46]. Экзоскелет рассчитан на применение у детей в возрасте от 3 до 14 лет [46] и протестирован у пациентов с церебральным параличом, получив хорошие результаты в отношении диапазона движений: нарастание силы всех групп мышц и снижение спастичности (улучшилось разгибание в тазобедренном и коленном суставах и тыльное сгибание голеностопного сустава) после 10 сеансов использования экзоскелета по сравнению с исходным состоянием [47].

Позже клинические преимущества этого экзоскелета были доказаны и у детей со спинальной мышечной атрофией [48].

По результатам нескольких пилотных случаев зарегистрирован рост показателей изометрической силы — увеличился диапазон движений на 12,6% в тазобедренном и на 34,1% в голеностопном суставах, в то время как показатели коленного сустава оставались стабильными после исследования [48].

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ МЕХАНОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ДЦП В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА И УРОВНЯ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

Говоря о детях, важно учитывать возраст ребенка, тяжесть двигательных нарушений (например, при ДЦП это уровни поражения ЦНС, согласно классификации Gross Motor Function Classification System (GMFCS), I–V [49]), а также наличие тех или иных ортопедических осложнений.

У детей раннего возраста (0–3 лет) основными целями реабилитации являются обучение моторным навыкам (повороты, сидение, ползание, стояние) в зависимости от степени их утраты или недоразвития и индивидуальная психолого-педагогическая помощь. Именно в этот период у детей с незначительными поражениями ЦНС начинаются самостоятельная вертикализация и ходьба, а неправильно сформированные двигательные навыки могут сказаться на дальнейшем развитии двигательного стереотипа [50, 51].

В данной группе применение механотерапии значительно ограничено из-за малого возраста детей, отсутствия оборудования, подходящего по параметрам, и недостаточно развитой когнитивной сферы для использования сложных компьютерных задач или игр, однако для пациентов с установленным диагнозом ДЦП и уровнями I–IV по шкале GMFCS могут применяться экзоскелеты, виброплатформы, аппараты Корвит, тренажеры Гросса, позволяющие уже с раннего возраста подготовить ребенка к последовательной вертикализации и начать формирование правильного паттерна ходьбы.

В младшей возрастной группе (3–5 лет) и с оценкой по шкале GMFCS I–IV более активно подключаются занятия на механизированных аппаратах, однако они носят преимущественно характер пассивной тренировки, поскольку в этом возрасте у детей недостаточно сформированы пространственные представления, имеются особенности коммуникативной и эмоционально-волевой сферы. Тренинг с использованием роботизированной системы вызывает мощный положительный психоэмоциональный всплеск, что существенно повышает мотивацию к самостоятельным движениям [52]. У детей этой возрастной группы эффективность двигательной реабилитации во многом зависит от способности инструктора, проводящего занятия, заинтересовать ребенка, а также посредством игры сформировать правильные двигательные стереотипы [53].

В этом возрасте возможно использовать виброплатформы, экзоскелет, беговые дорожки, велотренажеры, Lokomat, Hand Tutor.

У детей средней возрастной группы (6–10 лет) и с оценкой по шкале GMFCS I–III с большей эффективностью можно применять активно-пассивные и полностью активные режимы тренировок, особенно у пациентов, у которых ранее были сформированы правильные стереотипы движений. Актуальным становится визуальный контроль ребенка за показателями, отражаемыми на дисплее тренажера в процессе тренировок. Дети с сохранным интеллектом следят за симметричностью работы правой и левой нижней конечности, произвольно меняют силу

мышц. Функциональные целеориентированные тренировки подразумевают активное включение и мотивацию самого ребенка, способность понимать и выполнять задания, достаточную сохранность сенсорных систем (в первую очередь зрительной и слуховой) [54].

Дети старшей возрастной группы (11–17 лет) и с оценкой по шкале GMFCS I–III с сохранным интеллектом становятся активными участниками реабилитационного процесса. У них достаточно высока мотивация к освоению или улучшению навыка ходьбы, что значительно упрощает и ускоряет процесс двигательной реабилитации с использованием роботизированных систем.

В группах детей 6–10 лет и 11–17 лет с оценкой по шкале GMFCS I–III целесообразно применение виброплатформ, экзоскелета, беговых дорожек, велотренажеров, тренажера Lokomat, аппарата Hand Tutor, различных тренажеров для восстановления функций верхних и нижних конечностей, например линии Kinetek Pablo и Luna.

Отдельно стоит уделить внимание пациентам V уровня по шкале GMFCS. Таким пациентам роботизированная механотерапия (виброплатформа, велотренажер) должна проводиться очень ограниченно и с большой осторожностью ввиду наличия большого количества сопутствующей ортопедической патологии и явных когнитивных нарушений. Наличие же выраженного спастического синдрома и нарушение проприоцепции, свойственные не только пациентам с V уровнем по шкале GMFCS, ведут к дефициту координации и равновесия, что значительно затрудняет выполнение упражнений на тренажерах [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная механотерапия в настоящее время представлена довольно широким спектром методик и тренажеров, которые могут быть подобраны индивидуально для каждого пациента с учетом особенностей заболевания, поставленных реабилитационных целей, возраста, двигательного дефицита, индивидуальных особенностей и сопутствующих ортопедических осложнений.

Персонализированная технология применения роботизированной механотерапии может значительно расширить возможности восстановления двигательных навыков и обеспечить наилучшую социализацию детей раннего возраста, в том числе пациентов с ДЦП, для которых вертикализация была доступна до настоящего времени только с помощью взрослого или стационарных аппаратов и вертикализаторов без коррекции стереотипа движения.

Необходимость обязательного включения механотерапии в комплекс реабилитационных мероприятий в настоящий момент не вызывает сомнения, поскольку с ее помощью может быть значительно повышен реабилитационный потенциал пациентов и значительно расширены возможности детей с двигательными нарушениями.

ВКЛАД АВТОРОВ

У.Ш. Ашрафова — концепция работы, написание статьи, редактирование.

О.С. Куприянова — разработка дизайна, подготовка черновика рукописи.

Е.К. Кармазина — сбор данных, систематизация полученных результатов.

О.А. Клочкова — формулировка и развитие ключевых целей и задач, редактирование.

А.М. Мамедьяров — изучение и анализ данных, итоговая переработка статьи.

Е.В. Комарова — выводы и заключение.

М.И. Ивардава — выводы и заключение.

Г.А. Каркашадзе — выводы и заключение, итоговая переработка статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Ulviia Sh. Ashraphova — conception, writing, editing.

Olga S. Kupriianova — design, preparation of a draft manuscript.

Elena K. Karmazina — data analyzing, final revision of the article.

Olga A. Klochkova — data collecting, systematization of the results obtained.

Aiaz M. Mamedieiarov — formulation and development of key goals and objectives, editing.

Elena V. Komarova — findings and conclusion.

Marika I. Ivardava — findings and conclusions.

George A. Karkashadze — findings and conclusion, edition.

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

У.Ш. Ашрафова

<https://orcid.org/0000-0003-1721-5609>

О.С. Куприянова

<https://orcid.org/0000-0002-9816-6919>

Е.К. Кармазина

<https://orcid.org/0000-0003-1849-0979>

О.А. Клочкова

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

А.М. Мамедъяров

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

Е.В. Комарова

<https://orcid.org/0000-0001-6000-5418>

М.И. Ивардава

<https://orcid.org/0000-0002-4669-9510>

Г.А. Каркашадзе

<https://orcid.org/0000-0002-8540-3858>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Макарова М.Р., Лядов К.В., Кочетков А.В. Тренажерные аппараты и устройства в двигательной реабилитации неврологических больных // *Доктор.ру.* — 2012. — № 10. — С. 54–62. [Makarova MR, Lyadov KV, Kochetkov AV. The role of exercise equipment and devices in motor rehabilitation of patients with neurological disorders. *Doctor.ru.* 2012;(10):54–62. (In Russ).]
- Довгань В.И., Темкин И.Б. *Механотерапия.* — М.: Медицина; 1981. — 128 с. [Dovgan' VI, Temkin IB. *Mekhanoterapiya.* Moscow: Meditsina; 1981. 128 p. (In Russ).]
- Герцик Ю.Г., Иванова Г.А., Суворов А.Ю. Методики и аппаратура для активно-пассивной механотерапии в здоровые бегающих технологиях // *Гуманитарный вестник.* — 2013. — Вып. 4. — С. 1–10. [Gertsik YuG, Ivanova GE, Suvorov AYU. Methods and instruments for active-passive mechanotherapy in health-saving technologies. *Humanities Bulletin of BMSTU.* 2013;4:1–10. (In Russ).]
- Adkins DL, Boychuk J, Remple MS, Kleim JA. Motor training induces experience-specific patterns of plasticity across motor cortex and spinal cord. *J Appl Physiol* (1985). 2006;101(6):1776–1782. doi: <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00515.2006>
- Клочкова О.А., Куренков А.Л. Ботулинотерапия при детском церебральном параличе: практические советы и ультразвуковой контроль. — М.: МЕДпресс-информ; 2020. — 248 с. [Klochkova OA, Kurenkov AL. *Botulinoterapiya pri detskom tserebral'nom paraliche: prakticheskie sovety i ul'trazvukovoi kontrol'.* Moscow: MEDpress-inform; 2020. 248 p. (In Russ).]
- Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Нейропластичность: патофизиологические аспекты и возможности терапевтической модуляции // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2009. — Т. 109. — № 4. — С. 78–85. [Zhivolupov CA, Samartsev IN. Neuroplasticity: pathophysiological patterns and perspectives of therapeutic modulation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2009;109(4):78–85. (In Russ).]
- Johansson BB. Brain plasticity and stroke rehabilitation. The Willis lecture. *Stroke.* 2000;31(1):223–230. doi: <https://doi.org/10.1161/01.str.31.1.223>
- Liepert J, Graef S, Uhde I, et al. Training-induced changes of motor cortex representations in stroke patients. *Acta Neurol Scand.* 2000;101(5):321–326. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2000.90337a.x>
- Reid LB, Rose SE, Boyd RN. Rehabilitation and neuroplasticity in children with unilateral cerebral palsy. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(7):390–400. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.97>
- Mundkur N. Neuroplasticity in children. *Indian J Pediatr.* 2005;72(10):855–857. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02731115>
- Christine C, Dolk H, Platt MJ, et al. Recommendations from the SCPE collaborative group for defining and classifying cerebral palsy.

Dev Med Child Neurol Suppl. 2007;109:35–38. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2007.tb12626.x>

12. Register ACPR. *Report of the Australian Cerebral Palsy Register: birth years 1995–2012.* November 2018. Available online: <https://cpreregister.com/wp-content/uploads/2019/02/Report-of-the-Australian-Cerebral-Palsy-Register-Birth-Years-1995-2012.pdf>. Accessed on December 11, 2023.

13. Novak I, Morgan C, Fahey M, et al. State of the Evidence Traffic Lights 2019: Systematic Review of Interventions for Preventing and Treating Children with Cerebral Palsy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020;20(2):3. doi: <https://doi.org/10.1007/s11910-020-1022-z>

14. Hägglund G, Wagner P. Development of spasticity with age in a total population of children with cerebral palsy. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008;9:150. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2474-9-150>

15. Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. *J Rehabil Med.* 2009;41(1):13–25. doi: <https://doi.org/10.2340/16501977-0303>

16. Клочкова О.А., Куренков А.Л. Мышечная слабость и утрата двигательных навыков у пациентов с детским церебральным параличом // *Вопросы современной педиатрии.* — 2020. — Т. 19. — № 2. — С. 107–115. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2103> [Klochkova OA, Kurenkov AL. Muscular weakness and loss of motor skills in patients with cerebral palsy. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2020;19(2):107–115. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2103>]

17. Einspieler C, Marschik PB. Early markers for cerebral palsy. In: *Cerebral palsy: a multidisciplinary approach.* Panteliadis CP, ed. Cham: Springer Cham; 2018. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-67858-0_9

18. Mockford M, Caulton JM. The pathophysiological basis of weakness in children with cerebral palsy. *Pediatr Phys Ther.* 2010;22(2):222–233. doi: <https://doi.org/10.1097/PEP.0b013e3181dbaf96>

19. Баиндурашвили А.Г., Кенис В.М., Иванов С.В., Икоева Г.А. Реабилитация детей с нейроортопедической патологией на этапах хирургического лечения с применением роботизированной механотерапии // *Вестник восстановительной медицины.* — 2012. — № 2. — С. 57–60. [Baindurashvili AG, Kenis VM, Ivanov SV, Ikoeva GA. Reabilitatsiya detei s neuroortopedicheskoi patologiei na etapakh khirurgicheskogo lecheniya s primeneniem robotizirovannoi mekhanoterapii. *Bulletin of Rehabilitation Medicine.* 2012;(2):57–60. (In Russ).]

20. Tedroff K, Löwing K, Jacobson DN, Åström E. Does loss of spasticity matter? A 10-year follow-up after selective dorsal rhizotomy in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53(8):724–729. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.03969.x>

21. Tedroff K, Löwing K, Åström E. A prospective cohort study investigating gross motor function, pain, and health-related quality of life

17 years after selective dorsal rhizotomy in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57(5):484–490. doi: <https://doi.org/10.1111/dmcn.12665>

22. Ключкова О.А., Колесникова Е.П., Зиненко Д.Ю., Бердичевская Е.М. Селективная дорзальная ризотомия в лечении спастичности у пациентов с детским церебральным параличом // *Вопросы современной педиатрии*. — 2022. — Т. 21. — № 1. — С. 19–28. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i1.2382> [Klochkova OA, Kolesnikova EP, Zinenko DYU, Berdichevskaya EM. Selective Dorsal Rhizotomy in Treatment of Spasticity in Patients with Cerebral Palsy. *Voprosy sovremennoi pediatrii* — *Current Pediatrics*. 2022;21(1):19–28. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i1.2382>]

23. Reynard F, Gerber F, Favre C, Al-Khodairy A. Movement analysis with a new robotic device — The MotionMaker™: A case report. *Gait & Posture*. 2009;30(2):S149–S150. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2009.08.224>

24. De Mauro A, Carrasco E, Oyarzun D, et al. Advanced Hybrid Technology for Neurorehabilitation: The HYPER Project. In: *Advances in Robotics and Virtual Reality*. Gulrez T, Hassanien AE, eds. Intelligent Systems Reference Library. Vol. 26. Heidelberg: Springer Berlin; 2012. pp. 89–108. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-642-23363-0_4

25. Bouri M, Clavel R. *Risk analysis of a rehabilitation medical robot*. IMT-2011. Lausanne; 2011. p. 348

26. Лобзин Ю.В., Иванова М.В., Скрипченко Н.В. и др. Опыт применения роботизированной механотерапии в реабилитации детей с двигательными нарушениями различного генеза // *Медицина экстремальных ситуаций*. — 2015. — № 1. — С. 22–26. [Lobzin YuV, Ivanova MV, Skripchenko NV, et al. Experience of using robotic mechanotherapy in rehabilitation of children with motor disorders of various genesis // *Medicine of Extreme Situations*. 2015;1:22–26. (In Russ).]

27. Лисовский Е.В., Кусаинова К.К. Метод динамической проприоцептивной коррекции в реабилитации пациентов с детским церебральным параличом // *Клиническая Медицина Казахстана*. — 2016. — № 2. — С. 31–35. [Lisovskiy YeV, Kussainova KK. The method of dynamic proprioceptive correction in the rehabilitation of patients with children's cerebral palsy. *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan*. 2016;(2):31–35. (In Russ).]

28. Молчанова Т.В., Кохан С.Т. Анализ опыта применения метода динамической проприоцептивной коррекции в центре медико-социальной реабилитации инвалидов «Росток» Забайкальского края // *Состояние здоровья: медицинские, психолого-педагогические и социальные аспекты: материалы IX Международной научно-практической интернет-конференции, Чита, 23–29 апреля 2018 г.* — Чита: Забайкальский государственный университет; 2018. — С. 113–117. [Molchanova TV, Kokhan ST. Analysis of the experience of application of a method of dynamic proprioceptive correction in the center of medico-social rehabilitation of disabled people “Rostok” of Zabaykalsky Krai. *Sostoyanie zdorov'ya: meditsinskiiye, psikhologo-pedagogicheskie i sotsial'nye aspekty: Materials of the IX International Scientific and Practical Internet Conference, Chita, April 23–29, 2018*. Chita: Transbaikal State University; 2018. pp. 113–117. (In Russ).]

29. Кирьянова В.В., Герасименко М.Ю., Шорохова М.Н., Горбачева К.В. Вибротерапия в лечебной практике // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. — 2020. — Т. 19. — № 3. — С. 171–177. — doi: <https://doi.org/10.17816/1681-3456-2020-19-3-5> [Kir'yanova VV, Gerasimenko MY, Shorokhova MN, Gorbacheva KV. Vibrotherapy in medical practice. *Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation*. 2020;19(3):171–177. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/1681-3456-2020-19-3-5>]

30. Котов С.В., Лиждвой В.Ю., Секирин А.Б., и др. Эффективность применения экзоскелета ExoAtlet для восстановления функции ходьбы у больных рассеянным склерозом // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2017. — Т. 117. — № 10-2. — С. 41–47. — doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro201711710241-47> [Kotov SV, Ljzdvoy VYu, Sekirin AB, et al. The efficacy of the exoskeleton ExoAtlet to restore walking in patients with multiple sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(10-2):41–47. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro201711710241-47>]

31. Yoo JW, Lee DR, Cha YJ, You SH. Augmented effects of EMG biofeedback interfaced with virtual reality on neuromuscular control

and movement coordination during reaching in children with cerebral palsy. *NeuroRehabilitation*. 2017;40(2):175–185. doi: <https://doi.org/10.3233/NRE-161402>

32. Ларина Н.В., Павленко В.Б., Корсунская Л.Л. и др. Возможности реабилитации детей с синдромом ДЦП с применением роботизированных устройств и биологической обратной связи // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2020. — Т. 19. — № 3. — С. 156–165. — doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-156-165> [Larina NV, Pavlenko VB, Korsunskaya LL, et al. Rehabilitation possibilities for children with cerebral palsy through the use of robotic devices and biofeedback. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(3):156–165. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-156-165>]

33. Фролов А.А., Бобров П.Д. Интерфейс мозг-компьютер: нейрофизиологические предпосылки и клиническое применение // *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. — 2017. — Т. 67. — № 4. — С. 365–376. — doi: <https://doi.org/10.7868/S0044467717040013> [Frolov AA, Bobrov PD. Brain-computer interface: neurophysiological background, clinical application. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti imeni I.P. Pavlova*. 2017;67(4):365–376. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.7868/S0044467717040013>]

34. Kim TW, Lee BH. Clinical usefulness of brain-computer interface-controlled functional electrical stimulation for improving brain activity in children with spastic cerebral palsy: a pilot randomized controlled trial. *J Phys Ther Sci*. 2016;28(9):2491–2494. doi: <https://doi.org/10.1589/jpts.28.2491>

35. Фролов А.А., Мокиенко О.А., Люкманов Р.Х. и др. Предварительные результаты контролируемого исследования эффективности технологии ИМК-экзоскелет при постинсультном парезе руки // *Вестник РГМУ*. — 2016. — № 2. — С. 17–25. [Frolov AA, Mokienko OA, Lyukmanov RK, et al. Preliminary results of a controlled study of BCI-exoskeleton technology efficacy in patients with poststroke arm paresis. *Bulletin of RSMU*. 2016;(2):17–25. (In Russ).]

36. Ang KK, Chua KS, Phua KS, et al. Randomized Controlled Trial of EEG-Based Motor Imagery Brain – Computer Interface Robotic Rehabilitation for Stroke. *Clin EEG Neurosci*. 2015;46(4):310–320. doi: <https://doi.org/10.1177/1550059414522229>

37. Ramos-Murguialday A, Broetz D, Rea M, et al. Brain – machine interface in chronic stroke rehabilitation: a controlled study. *Ann Neurol*. 2013;74(1):100–108. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.23879>

38. Chen YP, Howard AM. Effects of robotic therapy on upper-extremity function in children with cerebral palsy: A systematic review. *Dev Neurorehabil*. 2016;19(1):64–71. doi: <https://doi.org/10.3109/17518423.2014.899648>

39. Fasoli SE, Fragala-Pinkham M, Hughes R, et al. Upper limb robotic therapy for children with hemiplegia. *Am J Phys Med Rehabil*. 2008;87(11):929–936. doi: <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e31818a6aa4>

40. Frascarelli F, Masia L, Di Rosa G, et al. The impact of robotic rehabilitation in children with acquired or congenital movement disorders. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2009;45(1):135–1341.

41. Krebs HI, Fasoli SE, Dipietro L, et al. Motor learning characterizes habilitation of children with hemiplegic cerebral palsy. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012;26(7):855–860. doi: <https://doi.org/10.1177/1545968311433427>

42. Qiu Q, Ramirez DA, Saleh S, et al. The New Jersey Institute of Technology Robot-Assisted Virtual Rehabilitation (NJIT-RAVR) system for children with cerebral palsy: A feasibility study. *J Neuroeng Rehabil*. 2009;6:40. doi: <https://doi.org/10.1186/1743-0003-6-40>

43. Мосина М.О., Тихонов С.В., Селиванова Е.А. и др. Роботизированные технологии в комплексной реабилитации детей с двигательными нарушениями // *Детская и подростковая реабилитация*. — 2021. — № 2. — С. 66–69. [Mosina MO, Tikhonov SV, Selivanova EA, et al. Robotic technologies in the complex rehabilitation of children with movement disorders. *Detskaya i podrostkovaya reabilitatsiya*. 2021;(2):66–69. (In Russ).]

44. Ковина М.В., Письменная Е.В., Петрушанская К.А., Батышева Т.Т. Комплексная абилитация детей раннего возраста с гемипаретической формой ДЦП с применением экзоскелета ExoAtlet Bambini-Mini // *Детская и подростковая реабилитация*. — 2022. — № 3. — С. 5–12. [Kovina MV, Pismennaya EV, Petrushanskaya KA, Batysheva TT. Complex abilitation of children of

- the early age with hemiparetic form of infantile cerebral palsy with application of the exoskeleton ExoAtlet Bambini-Mini. *Detskaya i podrostkovaya reabilitatsiya*. 2022;(3):5–12. (In Russ).]
45. Федоров А.В. Краткая история создания экзоскелетов // *Наука, техника и образование*. — 2017. — № 3. — С. 71–73. [Fedorov AV. Brief history of exoskeletons. *Science, Technology and Education*. 2017;(3):71–73. (In Russ).]
46. Белова А.Н., Борзиков В.В., Кузнецов А.Н., Рукина Н.Н. Роботизированные устройства в нейрореабилитации: состояние вопроса // *Вестник восстановительной медицины*. — 2018. — № 2(84). — С. 94–107. [Belova AN, Borzikov VV, Kuznetsov AN, Rukina NN. Robotic Devices in Neurorehabilitation: Review. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2018;(2):94–107. (In Russ).]
47. Delgado E, Cumplido C, Ramos J, et al. ATLAS2030 Pediatric Gait Exoskeleton: Changes on Range of Motion, Strength and Spasticity in Children With Cerebral Palsy. A Case Series Study. *Front Pediatr*. 2021;9:753226. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.753226>
48. Cumplido-Trasmonte C, Ramos-Rojas J, Delgado-Castillejo E, et al. Effects of ATLAS 2030 gait exoskeleton on strength and range of motion in children with spinal muscular atrophy II: a case series. *J Neuroeng Rehabil*. 2022;19(1):75. doi: <https://doi.org/10.1186/s12984-022-01055-x>
49. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39(4):214–223. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x>
50. Приходько О.Г., Югова О.В. Система ранней помощи детям с ограниченными возможностями здоровья и их родителям / АНО «Совет по вопросам управления и развития». — М.: ООО «Деловые и юридические услуги “ЛексПраксис”»; 2015. — 144 с. [Prihod'ko OG, Yugova OV. *Sistema rannei pomoshchi detyam s ogranichennymi vozmozhnostyami zdorov'ya i ikh roditelyam*. ANO “Sovet po voprosam upravleniya i razvitiya”. Moscow: ООО “Delovye i yuridicheskie usluzhi ‘LeksPraksis’”; 2015. 144 p. (In Russ).]
51. Бутко Г.А., Кательсон Т.А., Олту С.П. Развитие системы ранней комплексной помощи детям с ограниченными возможностями здоровья в учреждениях образования и здравоохранения // *Вестник Мининского университета*. — 2019. — Т. 7. — № 4. — С. 1–18. [Butko GA, Katelson TA, Oltu SP. Development of an early comprehensive care system for children with disabilities in educational and healthcare institutions. *Vestnik of Minin University*. 2019;7(4):1–18. (In Russ).]
52. Кочубей Г.Н., Устинова А.В., Меньшикова Т.Н. Опыт применения комплекса Lokomat у детей с ДЦП // *Вестник физиотерапии и курортологии*. — 2015. — Т. 21. — № 2. — С. 134. [Kochubei GN, Ustinova AV, Men'shikova TN. Opyt primeneniya kompleksa Lokomat u detei s DTsP. *Vestnik fizioterapii i kurortologii*. 2015;21(2):134. (In Russ).]
53. Меркушева Е.П. Развитие двигательной сферы — важное условие эффективной коррекции детей с ограниченными возможностями здоровья // *Образование и воспитание*. — 2018. — № 5. — С. 54–60. [Merkusheva EP. Razvitie dvigatel'noi sfery — vazhnoe uslovie effektivnoi korrektsii detei s ogranichennymi vozmozhnostyami zdorov'ya. *Obrazovanie i vospitanie*. 2018;(5):54–60. (In Russ).]
54. Graham D, Aquilina K, Mankad K, Wimalasundera N. Selective dorsal rhizotomy: current state of practice and the role of imaging. *Quant Imaging Med Surg*. 2018;8(2):209–218. doi: <https://doi.org/10.21037/qims.2018.01.08>

Статья поступила: 28.09.2023, принята к печати: 18.12.2023

The article was submitted 28.09.2023, accepted for publication 18.12.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Ашрафова Ульвия Шахиновна [Ulviia Sh. Ashraphova, MD]; **адрес:** 119333, г. Москва, ул. Фотиевой, д 10, стр. 1. [address: 10 Fotievoy Str., build 1, Moscow, 119333, Russian Federation]; **телефон:** +7 (968) 492-44-56; **e-mail:** doc.ashrafova@gmail.com; **e-Library SPIN:** 1711-8463

Куприянова Ольга Сергеевна [Olga S. Kupriianova, MD]; **e-mail:** makarenok-kuprik@yandex.ru; **e-Library SPIN:** 8919-1526

Кармазина Елена Константиновна [Elena K. Karmazina, MD]; **e-mail:** lekarma@mail.ru

Клочкова Ольга Андреевна, к.м.н. [Olga A. Klochkova, MD, PhD]; **e-mail:** dc.klochkova@gmail.com; **e-Library SPIN:** 2999-4404

Мамедъяров Аяз Магерамович, к.м.н. [Aiaz M. Mamedieiarov, MD, PhD]; **e-mail:** ayaz.mamedyarov@yandex.ru

Комарова Елена Владимировна, д.м.н. [Elena V. Komarova, MD, PhD]; **eLibrary SPIN:** 2581-8021

Ивардава Марика Индикоевна, к.м.н. [Marika I. Ivardava, MD, PhD]; **eLibrary SPIN:** 4865-4688

Каркашадзе Георгий Арчилович, к.м.н. [George A. Karkashadze, MD, PhD]; **e-mail:** karkaga@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 6248-0970

Г.А. Каркашадзе¹, М.А. Куракина^{1, 3}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Е. А. Вишнева^{1, 2},
Е.В. Кайтукова^{1, 2}, К.Е. Эфендиева^{1, 2}, Т.Ю. Гогберашвили¹, Т.А. Салимгареева¹,
С.Х. Садиллоева¹, Т.А. Константиныди¹, Н.Е. Сергеева¹, Ю.Е. Казанцева¹, Е.С. Зиброва¹

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

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

³ Московский городской педагогический университет, Москва, Российская Федерация

Применение методов диагностики расстройств чтения и письма в российских популяционных исследованиях

Автор, ответственный за переписку:

Куракина Марина Александровна, младший научный сотрудник, логопед отдела развития мозга в онтогенезе, формирования когнитивных функций и нейробиологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России
Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, **тел.:** +7 (915) 321-57-35, **e-mail:** kurakina.marina@yandex.ru

Дислексия (расстройство навыка чтения) и дисграфия (расстройство навыка письма) представляют собой распространенную проблему обучения детей в общеобразовательных школах. Информация о распространенности этих состояний неоднозначная, представленные в отечественной логопедической литературе данные расходятся с результатами немногочисленных зарубежных работ, в связи с чем особую актуальность приобретают популяционные исследования. Представлены обзор отечественной методологической базы с перспективой применения в популяционном исследовании и международные подходы к проведению популяционных скринингов.

Ключевые слова: дислексия, дисграфия, распространенность, дети, методы диагностики

Для цитирования: Каркашадзе Г.А., Куракина М.А., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Кайтукова Е.В., Эфендиева К.Е., Гогберашвили Т.Ю., Салимгареева Т.А., Садиллоева С.Х., Константиныди Т.А., Сергеева Н.Е., Казанцева Ю.Е., Зиброва Е.С. Применение методов диагностики расстройств чтения и письма в российских популяционных исследованиях. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(6):597–607. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i6.2669>

Одной из ведущих причин трудностей обучения у детей в общеобразовательной школе являются дислексия и дисграфия — расстройства чтения и письма. Чтение и письмо представляют собой ключевые

элементы школьного образования, поэтому дети, испытывающие трудности с этими учебными навыками, имеют не только плохие перспективы образования, но и угрожаемы по школьной и в дальнейшем социальной

George A. Karkashadze¹, Marina A. Kurakina^{1, 3}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Elena A. Vishneva^{1, 2},
Elena V. Kaytukova^{1, 2}, Kamilla E. Efendieva^{1, 2}, Tinatin Yu. Gogberashvili¹, Tatiana A. Salimgareeva¹,
Safarbegim H. Sadilloeva¹, Tatiana A. Konstantinidi¹, Natalia E. Sergeeva¹, Julia E. Kazanceva¹,
Elena S. Zibrova¹

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

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Moscow City Teachers' Training University, Moscow, Russian Federation

The application of diagnostic methods for disturbance of reading and writing in Russian population studies

Dyslexia (disturbance of reading) and dysgraphia (disturbance of writing) are a common problem of teaching children in secondary schools. Information on the prevalence of these conditions is ambiguous, the data presented in the Russian speech therapy literature differ from the results of a few foreign works, and therefore population studies are becoming particularly relevant. The review of the domestic methodological base with the prospect of application in population research and international approaches to population screening are presented.

Keywords: dyslexia, dysgraphia, prevalence, children, diagnostic methods

For citation: Karkashadze George A., Kurakina Marina A., Namazova-Baranova Leyla S., Vishneva Elena A., Kaytukova Elena V., Efendieva Kamilla E., Gogberashvili Tinatin Yu., Salimgareeva Tatiana A., Sadilloeva Safarbegim H., Konstantinidi Tatiana A., Sergeeva Natalia E., Kazanceva Julia E., Zibrova Elena S. The application of diagnostic methods for disturbance of reading and writing in Russian population studies. *Pediatric pharmacology*. 2023;20(6):597–607. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i6.2669>

ной дезадаптации во взрослом возрасте. Дислексия входит в область междисциплинарных и межатраслевых интересов (медицины, психологии, логопедии, педагогики), что находит отражение в определенной путанице терминов и дефиниций.

В качестве самостоятельных нозологий эти состояния рассматриваются в случае отсутствия других тотальных когнитивных и поведенческих расстройств, таких как умственная отсталость, аутизм и мутизм, нарушений зрения и слуха [1].

Согласно МКБ-10, основной чертой дислексии является специфическая, значительно выраженная недостаточность развития навыков чтения, что не может быть объяснено исключительно уровнем интеллекта, наличием проблем, связанных с остротой зрения, или неадекватным обучением в школе [2]. Затронутыми могут быть навыки чтения и узнавания читаемого слова, речевой навык чтения и выполнения задач, требующихся при чтении. Также при этом нарушен навык письма [2]. Важно проводить четкое различие между декодированием (точностью или беглостью чтения вслух) и пониманием (адекватностью понимания текста). Международные исследователи в качестве дислексии рассматривают именно нарушение декодирования, а неадекватность понимания текста относится к другому расстройству [3–5]. При этом надо иметь в виду, что в отечественной логопедии непонимание прочитанного текста принято считать одним из проявлений дислексии, что противоречит вышеобозначенной позиции зарубежных авторов. В классическом определении, представленном в логопедической литературе, дислексия определяется как частичное нарушение процесса чтения, проявляющееся в стойких и повторяющихся ошибках чтения, обусловленных несформированностью высших психических функций, участвующих в процессе чтения [6].

По международным данным, дисграфия — это расстройство, характеризующееся трудностями в овладении навыками письма, которое приводит к снижению успеваемости [7]. Важным условием постановки диагноза дисграфии является отсутствие не только вышеприведенных психоневрологических нарушений, но и нарушения навыка чтения (при дислексии нарушение письма считается сопутствующим явлением, и диагноз дисграфии не выставляется) [2]. Согласно позиции российских логопедов, дисграфия определяется как частичное нарушение процесса письма, характеризующееся наличием стойких специфических ошибок [6]. Из приведенных терминологических различий вытекают понятийные расхождения, за которыми следуют методологические разночтения и несовпадающая результативность исследований.

Классические врожденные варианты дислексии/дисграфии в зарубежной литературе часто обозначаются как дислексия развития и дисграфия развития [3, 4, 7]. Тем самым обозначается, что могут быть и другие дислексии/дисграфии, например, развивающиеся вторично вследствие острых неврологических заболеваний, но эти варианты в международной и отечественной литературе практически не описываются и не рассматриваются.

Как дислексия, так и дисграфия тесно связаны с нарушением устной речи, в частности, с дисфазией развития (специфическим расстройством экспрессивной или рецептивной речи) [4, 8, 9], при этом показано, что нарушения речи могут предшествовать дислексии и дисграфии [10, 11]. Также важно понимать, что соседствующее с дислексией нарушение понимания прочитанного текста является непосредственным проявлением

нарушения понимания устной речи — дисфазии развития [5, 12, 13]. Показано, что нарушение фонематической обработки (распознавание и обработка речевых фонем) является основным общим нейрофизиологическим механизмом, связывающим дисфазии развития и дислексии развития [9, 14]. Относительно нарушений речи некоторые исследователи уточняют, что только в случае, если они сохраняются к моменту поступления в школу, возникают проблемы с чтением [11, 15].

Этиология дислексии и дисграфии многофакторна, доминирует представление о взаимодействии множества генов и множества факторов риска окружающей среды в реализации этих состояний [3, 4, 7]. При этом имеется этиологическое сходство между этими состояниями и другими речевыми расстройствами — дисфазиями развития и дислалиями (нарушение речевого звукопроизношения при нормальном уровне развития языковых навыков). Например, выделено как минимум 4 гена-кандидата, опосредующих развитие всех данных расстройств одновременно, хотя имеются и гены-кандидаты, специфичные для каждого из этих расстройств [8]. Необходимо отметить и определенное этиологическое родство нарушения чтения с таким когнитивно-поведенческим расстройством, как синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ): более 7 генов связывают с коморбидностью СДВГ и дислексии [16].

Для дислексий характерна высокая коморбидность с другими когнитивными нарушениями школьного возраста. Так, при специфических расстройствах учебных навыков, которые объединяют дислексии, дисграфии и дискалькулии (расстройство арифметических навыков), 33% детей имеют СДВГ, 17,8% — расстройства Praxis (моторного развития) и 11% — речевые нарушения [17]. При специфических нарушениях речи (дисфазия развития) около трети детей страдают и моторно-координаторными нарушениями [18, 19]; при дискалькулиях от 20 до 60% детей имеют другие трудности в обучающей деятельности, такие как дислексии и СДВГ [20]. В свою очередь, при СДВГ дисфазии развития встречаются в 45–90% случаев [21]: диспраксии составляют примерно треть [22], дислексии и дискалькулии — суммарно 20–25% [23, 24]. По дисграфиям данные более скудные. Согласно им, около половины детей с диспраксиями (или координационное расстройство развития в оригинале) испытывают трудности с обучением письму [25], а при СДВГ более 90% детей имеют проблемы с письмом [26, 27], что требует дальнейших подтверждений. Высокая коморбидность, определенное этиологическое родство, нарушения учебной деятельности в качестве ведущего проявления, сопоставимые степень тяжести, течения и прогнозы позволяют объединять дислексию, дисграфию и дисфазии развития наряду с другими приведенными когнитивными расстройствами в группу легких когнитивных нарушений у детей [28, 29]. Это дает понимание того, что системное решение учебных проблем плохо читающих и/или плохо пишущих детей невозможно без учета других когнитивных нарушений, начиная, в первую очередь, с дисфазий развития.

Эпидемиология ассоциированных с нарушением речевого развития состояний изучена недостаточно подробно, и преобладает большой разброс данных — например, для дислексии он составляет от 5 до 20% [30, 31]. По данным Международной ассоциации дислексии (International Dyslexia Association (IDA), 2016), 15–20% всего населения Земли имеет отдельные симптомы дислексии и связанных с ней трудностей [32]. По данным Европейской ассоциации дислексии, 9–12% населения

страдает дислексией и специфическими нарушениями обучаемости [33]. Единичные заслуживающие доверия зарубежные исследования показывают менее высокие показатели: для дисфазий развития — в пределах 3,7–7,6% [30, 34, 35], для дислексии — 5,3–7% [36, 37], для дисграфии достаточно широко — от 3 до 14,7% [7, 38]. Исходя из приведенных данных, по нашему мнению, суммарная частота этой группы патологических состояний может составлять порядка 10% и выше, даже несмотря на коморбидность, хотя точная оценка затруднительна и не приводится ни одним из исследователей. Разброс немногочисленных данных детерминирован методологическими различиями в условиях, когда ни в МКБ-10, ни в DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition, Американская психиатрическая ассоциация) не указана конкретная методология диагностики этих состояний [2, 39]. Считается, что в мировом масштабе ситуация с чтением постепенно ухудшается. По данным Международного исследования читательской грамотности (PIRLS 2021), средние достижения в чтении в 2021 г. уменьшились по сравнению с 2016 г. с 581 до 567 баллов, что исследователи объясняют возможной связью с пандемией COVID-19 [40].

Данных о медицинских исследованиях распространенности этих состояний в России последних десятилетий в доступной авторам литературе обнаружить не удалось. В педагогической литературе ссылаются на данные о 25–30% распространенности расстройств чтения [41], но авторам не удалось отыскать первоисточник, к тому же указанные цифры представляются на порядок завышенными по сравнению с зарубежными данными, возможно, вследствие обозначенных методологических разночтений. Недавно опубликованные результаты проведенного нами исследования показали вероятность распространения сочетанных легких когнитивных расстройств у 11-летних российских школьников в пределах 7,5%, но в этом исследовании изолированные речевые расстройства не изучались [28].

Россия в списке PIRLS 2021 по уровню развития чтения занимает 3–4-е место из 56 стран [40]. Хотя по данным Международной программы по оценке образовательных достижений учащихся (Programme for International Student Assessment (PISA)) по состоянию на 2018 г., Россия заняла 28–34-е места среди 78 стран, участвовавших в этой оценке [42].

Таким образом, в условиях, когда сведения о распространенности дислексии, дисграфии и других ассоциированных с речью расстройств школьного возраста в разных странах немногочисленны и неоднозначны, если не сказать противоречивы, приходится констатировать и полное отсутствие актуальных отечественных данных. Между тем общеизвестно, что нормативы навыков чтения и письма, а следовательно, и оценка их патологии зависят от образовательных требований и социокультурных норм, которые весьма вариативны. В связи с этим особую актуальность приобретает организация исследований распространенности данных расстройств в России. Получить точные сведения из медицинской статистической отчетности невозможно, так как, по нашим оценкам, для этих состояний высока гиподиагностика, те немногочисленные случаи, которые диагностируются, в большинстве своем регистрируются неврологами под неконкретизированным кодом G96.8: «Другие уточненные поражения центральной нервной системы». Поэтому оценить распространенность данных состояний представляется возможным только путем организации популяционных исследований.

В данной статье нами приводится обзор используемых в России способов диагностики дислексии и дисграфии на предмет их потенциальной применимости в популяционном исследовании выявления распространенности этих патологических состояний. Для удобства сравнения в табличном формате приведены данные о наименовании, основном предназначении методики, ее преимуществах и недостатках (см. таблицу). Исходя из нашего опыта работы, наиболее востребованным условием организации эффективного исследования популяционного формата является минимизация длительности одной процедуры — ее скоротечность [28, 43]. Чем больше продолжительность процедуры обследования, тем сложнее мобилизация человеческих и временных ресурсов для охвата большого количества участников, соответственно данный пункт нами дополнительно выделен в таблице.

Необходимо отметить, что большинство востребованных методов диагностики разработаны для применения в учреждениях психолого-педагогического профиля, поэтому они могут быть неоптимальными для медицинских исследований, в частности не иметь клинических нормативов или не содержать количественного выражения результата. Преимуществом комбинированных методик, представленных в конце таблицы, является способность оценить широкий спектр когнитивных навыков или уточнить состояние речи, что позволяет получить более полную картину патологии и провести анализ вклада в расстройство чтения/письма нарушений других когнитивных процессов. Но эти методы затратны по времени в исполнении, поэтому вряд ли могут быть применены в популяционном исследовании, они наиболее востребованы в работе специализированных центров диагностики и коррекции.

Комбинированные методы оценки чтения и письма перспективны в одновременном изучении этих двух навыков, хотя пролонгированное время исследования не является оптимальным фактором для популяционных исследований, к тому же они не предполагают количественной оценки, что снижает их ценность для научных исследований.

Что касается узкопрофилированных методик оценки чтения, которые достаточно краткосрочны в исполнении и по этой причине привлекательны для применения в масштабных исследованиях, каждая из них имеет определенные ограничения: неполноценность охвата всех составляющих чтения, апробация исключительно на московской выборке детей, отсутствие количественной оценки или отсутствие клинических норм.

Таким образом, на настоящий момент отсутствует однозначно беспроблемный выбор методологии. Наиболее предпочтительными для крупного ретроспективного исследования представляются стандартизированная методика исследования навыка чтения (СМИНЧ), разработанная А.Н. Корневым, и методика обследования чтения вслух и про себя у младших школьников, разработанная О.Б. Иншаковой и Т.В. Ахутиной, хотя обе из них требуют дополнительных процедур валидации [44, 45]. Общепринятая специализированная методика обследования навыка письма О.Б. Иншаковой является фактически безальтернативным вариантом диагностики дисграфии, но также требует валидации для условий применения в медицинских исследованиях.

Понимая приоритетность рассмотрения отечественной методологической базы, приведем отдельные примеры решения проблемы популяционного скрининга в некоторых зарубежных странах.

Таблица. Основные методы диагностики расстройств чтения и письма, применяемые в России
Table. The main methods of diagnosis of disturbance of reading and writing used in Russia

Методика	Предмет оценки	Время	Преимущества	Недостатки с позиции популяционного исследования
Оценка чтения				
Методика раннего выявления дислексии (МРВД) А.Н. Корнева (1982). Выявляет предрасположенность к дислексии у детей 6–8 лет [44]. Количественная	- Рядоговорение; - ритмы; - кулак – ребро – ладонь; - повторение цифр; - ориентировка «вправо-влево»; - составление рассказа по серии картинок	5–8 мин ¹	Минимальное количество времени на проведение обследования и возможность применения широким кругом специалистов	Отсутствие проб на операции со звуками, слогами, словами. Необходимость апробации на современной когорте детей
Стандартизированная методика исследования навыка чтения (СМИНЧ) А.Н. Корнева. Предназначена для клинико-психологической диагностики детей со 2-го по 6-й класс [44]. Количественно-качественная	- Скорость и правильность чтения — коэффициент техники чтения (КТЧ); - исследование качественных особенностей способа чтения: 4 основных типа чтения и 2 переходных; - исследование качества понимания прочитанного с помощью вопросов к текстам	15–20 мин ²	Возможность использования для оценки динамики расстройств, высокая чувствительность	Разработана на московской когорте детей и требует стандартизации при применении в других регионах
Тест оперативных единиц чтения (ТОПЕЧ) А.Н. Корнева. Направлен на выявление автоматизированности чтения у детей со 2-го по 5-й класс [44]. Качественная	Регистрируются: - время выполнения задания; - количество и характер допущенных ошибок при чтении текста из 6 списков по 100 единиц: букв, слогов (псевдослов), слов и одного дополнительного списка с числами	7 мин ²	Возможность использовать у детей со 2-го по 5-й класс. Удобство для планирования коррекционной работы с учащимися 1-го класса	Оценивается узкий сегмент функции чтения. Неколичественный метод
Методика обследования чтения вслух и про себя у младших школьников О.Б. Иншаковой, Т.В. Ахутиной [45]. Для учащихся, поступивших в 1-й класс. Модификации для 2–4-х классов. Количественно-качественная	1. Чтение: - отдельных букв, слогов, трех- и четырехбуквенных слогов; - квазислов; - текстов различной сложности; - стандартное и орфоэпическое чтение частотных слов; - стандартное и орфоэпическое чтение низкочастотных слов. 2. Оцениваются: - продуктивность выполнения заданий; - количество и характер ошибок; - использование слежения пальцем при чтении и фиксация руки, которой выполняется слежение; - способ чтения слов, текстов, скорость чтения; - выразительность при чтении текстов; - оценка пересказа текста; - оценка доступности текста	2–10 мин ²	Имеется градация сложности в зависимости от начала и конца учебного года. Усложненные модификации для каждого класса с 1-го по 4-й	Отсутствие опубликованных норм для каждого уровня градации методики

Таблица. Продолжение
Table. Continuation

Методика	Предмет оценки	Время	Преимущества	Недостатки с позиции популяционного исследования
Оценка письма				
Методика обследования письма младших школьников О.Б. Иншаковой [45]. Данная методика является количественной, можно провести качественный анализ данных	«Тест письменных достижений» (для учащихся 1-х классов — начало года): - самостоятельное написание имени и фамилии; - письмо печатных букв, известных ребенку; - письмо под диктовку печатных букв; - письмо под диктовку слогов; - письмо печатными буквами под диктовку слов; - списывание печатных слов; - вставка пропущенных букв в слова; - исправление ошибок в словах. Для обследования навыков письма у обучающихся с 1-го класса (конец года) по 4-й класс используют диктанты и 2 вида списывания	10–25 мин ²	Предлагаемые тексты систематизированы в зависимости от класса и периода обучения (начало или конец года)	Ориентированность на педагогов и отсутствие промежуточных нормативов развития навыков письма, которые могли бы использовать специалисты медицинских организаций
Оценка чтения и письма				
Схема обследования детей с расстройствами чтения и письма (Лалаева Р.И., Венедиктова Л.В., 2001) [46]. Качественная	Исследование: - состояния звукопроизношения; - умения воспроизводить звуко-слоговую структуру слова; - анатомического строения артикуляционного аппарата; - особенностей ручной и речевой моторики; - особенностей динамической стороны речи; - слуховой функции и восприятия речи; - фонематического восприятия (дифференциации фонем); - языкового анализа и синтеза (анализ предложения на слова, слоговой анализ и синтез, фонематический анализ, фонематический синтез, фонематические представления); - словарного запаса; - грамматического строя речи; - зрительно-пространственных функций; - процессов чтения; - процесса письма	60–90 мин ²	Сочетает в себе классические логопедические методики, неврологические пробы, исследования психологов и нейропсихологов. Можно проводить углубленное обследование обучающихся, имеющих дислексию и дисграфию	Отсутствие количественной оценки
Методика обследования чтения и письма у младших школьников (Баль Н.Н., Захарченя И.А., Беларусь, 2001) [47]. Качественная	Обследование чтения: - исследование чтения букв, слогов, слов; - исследование чтения фраз и текста; «Тест звукобуквенного кодирования и декодирования» (Тарасун В.В., 1996). Обследование письма: - исследование возможностей списывания с предъявленного образца; - исследование возможностей письма под диктовку; - исследование самостоятельного письма	60–90 мин ²	Разнообразие диагностического материала по обследуемым компонентам	Отсутствие количественной оценки. Отсутствие возрастных ориентиров на предлагаемые задания для обучающихся

Таблица. Продолжение
Table. Continuation

Методика	Предмет оценки	Время	Преимущества	Недостатки с позиции популяционного исследования
Оценка чтения, письма и других когнитивных навыков				
Диагностика речевых нарушений школьников с использованием нейропсихологических методов (Фотекова Т.А., Ахутина Т.В., 2002) [48]. 2 варианта методики: для обучающихся 1–3-х классов и для обучающихся старших классов. Количественная	2 раздела: • исследование особенностей устной речи; • исследование письменной речи. Оценивается каждая серия блоков по 2 разделам. Первый раздел — исследование особенностей — устной речи включает в себя 2 блока: обследование экспрессивной и импрессивной речи. Первый блок состоит из 5 серий заданий, направленных на: • 1-я серия — исследование моторного уровня реализации высказывания (исследование звукопроизношения, звукослоговой структуры слова, орального праксиса и артикуляционной моторики, повторение цепочек слогов); • 2-я серия — исследование словообразовательных процессов; • 3-я серия — исследование сформированности грамматического строя речи; • 4-я серия — исследование связной речи (рассказ и пересказ); • 5-я серия — исследование номинативной функции речи. Второй блок включает в себя 3 серии, направленные на: • 1-я серия — исследование понимания значения слов; • 2-я серия — исследование понимания сложных логико-грамматических конструкций; • 3-я серия — исследование фонематического восприятия. Второй раздел — обследование письменной речи — включает в себя 3 серии, направленные на: • 1-я серия — исследование навыка языкового анализа; • 2-я серия — исследование навыка письма; • 3-я серия — исследования навыка чтения	60–90 мин ²	Сочетание логопедических приемов и нейропсихологических методов, возможность составить индивидуальный речевой профиль на каждого обучающегося	Сложность подсчетов результатов диагностики

Таблица. Окончание
Table. Ending

Методика	Предмет оценки	Время	Преимущества	Недостатки с позиции популяционного исследования
Диагностика сформированности интонационной и смысловой стороны речи в устной и письменной речевой деятельности у детей младшего школьного возраста (Ларина Е.А., 2010) [49]. Количественно-качественная	Оцениваются параметры 2 блоков: устная речевая деятельность и письменная речевая деятельность. 1-й блок — устная речевая деятельность: • диагностика сформированности интонационной стороны речи; • диагностика смысловой организации и выразительного оформления диалогической речи; • диагностика смысловой организации и выразительного оформления монологической речи. 2-й блок — письменная речевая деятельность: • диагностика сформированности смыслового и выразительного компонентов чтения; • диагностика сформированности семантико-синтаксических и пунктуационных навыков в слуховом диктante; • диагностика сформированности смыслового и интонационного анализа текста изложения; • диагностика сформированности смыслового и интонационного анализа текста сочинения	60–90 мин ²	Позволяет оценить сформированность интонационной и смысловой стороны речи в устной и письменной речевой деятельности	При оценке показателей методики опирается на нормативные показатели из программ 1998 г. [51], в связи с чем в свете современных требований к усвоению образовательных программ могут потребоваться уточнения. Направлена на исследование только определенных компонентов

Примечание. <1> — данные представлены разработчиком; <2> — данные по оценке авторов публикации, так как разработчики временных сроков не предоставляют.
Note. <1> — the data is provided by the developer; <2> — data based on the assessment of the authors of the publication, since the developers do not provide time frames.

В США, Канаде и некоторых других странах принята Многоуровневая система поддержки (Multi-Tiered System of Supports; MTSS) обучающихся, представленная широким функционалом, в том числе поддержкой детей с дислексией. Многоуровневая система поддержки включает в себя раннее выявление дислексии посредством проведения универсального скрининга на образовательной платформе Branching Minds. Универсальный скрининг обычно проводится три раза в год путем компьютеризированного обследования четырех навыков чтения: фонематической осведомленности, быстрого автоматического присвоения имен, понимания алфавитных принципов, чтения слов. На основании анализа трудностей определяется спектр необходимых поддерживающих мер и планируется работа. Еще одним инструментом данного проекта является Аналитический опрос для чтения (Insight Survey for Reading), который помогает понять, почему обучающийся испытывает трудности с чтением [51].

В Нидерландах разработан и применяется тест — краткая шкала оценки детского почерка (the Concise Assessment Scale for Children's Handwriting, или Brave Handwriting Kinde — тест ВНК). Валидация данной шкалы прошла в Италии и ряде других стран. Тест ВНК, направленный на навыки письма, обеспечивает быструю оценку качества и скорости почерка посредством копирования текста. Необходимо скопировать рукописный текст за 5 мин. Данный метод может быть использован как инструмент скрининга и в качестве диагностического теста [52, 53].

Также получают развитие отдельные специализированные онлайн-сервисы и платформы, которые упрощают и автоматизируют процедуру регистрации и обработки данных, что может быть очень востребованным в популяционных исследованиях. Так, ученые Стэнфордского университета в США успешно испытали платформу быстрой онлайн-оценки чтения (Rapid Online Assessment of Reading; ROAR), в которой дети выполняют два субтеста (идентификация слов/букв и атака слов) в игровой форме в веб-браузере без присутствия взрослых [54].

Ранее во Франции была проведена успешная апробация методики выявления дисграфии с помощью планшетов [53, 55].

Таким образом, несмотря на высокую актуальность вопроса дисграфии и дислексии, эпидемиологические данные об их распространенности ограничены материалами единичных исследований в отдельных странах. Их реальная распространенность в Российской Федерации в медицинском понимании остается неизвестной, а использующиеся в отечественной педагогической литературе данные вызывают подозрение в несопоставимости с результатами зарубежных исследований ввиду методологических различий. В этих условиях встает вопрос об актуальности отечественных популяционных исследований, и хотя имеющаяся методологическая база несовершенна для реализации этих целей, по нашей оценке, она может быть адаптирована. Вопрос мониторинга состояния навыков чтения и письма тем более актуален, что в эпоху динамических трансформаций человечества они весьма быстро претерпевают изменения. В связи с этим особую актуальность могут приобрести и отечественные разработки онлайн-платформ записи, регистрации и обработки данных чтения и письма, которые позволят более оперативно и интенсивно изучать обозначенную в статье проблему.

ВКЛАД АВТОРОВ

Г.А. Каркашадзе — планирование статьи, актуальность, определения и дефиниции, поиск данных по эпидемиологии, сравнение данных, выводы и заключение.

М.А. Куракина — определения и дефиниции, поиск данных по эпидемиологии, обзор данных по методологии диагностики, сравнение данных, выводы и заключение.

Л.С. Намазова-Баранова — планирование статьи, актуальность, выводы и заключение.

Е.А. Вишнева — планирование статьи, оформление.

Е.В. Кайтукова — выводы и заключение.

К.Е. Эфендиева — выводы и заключение.

Т.Ю. Гогберашвили — определения и дефиниции, обзор данных по методологии диагностики.

Т.А. Салимгареева — обзор данных по методологии диагностики.

С.Х. Садиллоева — обзор данных по методологии диагностики.

Т.А. Константиныди — обзор данных по методологии диагностики.

Н.Е. Сергеева — поиск данных по эпидемиологии.

Ю.Е. Казанцева — поиск данных по эпидемиологии.

Е.С. Зиброва — обзор данных по методологии диагностики.

AUTHORS' CONTRIBUTION

George A. Karkashadze — planning, relevance, definitions, epidemiology data search, data comparison, conclusions.

Marina A. Kurakina — definitions, epidemiology data search, diagnostic methodology data review, data comparison, conclusions.

Leyla S. Namazova-Baranova — planning, relevance, conclusions.

Elena A. Vishneva — planning, design.

Elena V. Kaytukova — conclusions.

Kamilla E. Efendieva — conclusions.

Tinatin Yu. Gogberashvili — definitions, diagnostic methodology data review.

Tatiana A. Salimgareeva — diagnostic methodology data review.

Safarbegim H. Sadilloeva — diagnostic methodology data review.

Tatiana A. Konstantinidi — diagnostic methodology data review.

Natalia E. Sergeeva — epidemiology data search.

Julia E. Kazanceva — epidemiology data search.

Elena S. Zibrova — diagnostic methodology data review.

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

Г.А. Каркашадзе

<https://orcid.org/0000-0002-8540-3858>

М.А. Куракина

<https://orcid.org/0009-0006-3747-3743>

Л.С. Намазова-Баранова

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

Е.А. Вишнева

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

Е.В. Кайтукова

<https://orcid.org/0000-0002-8936-3590>

К.Е. Эфендиева

<https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

Т.Ю. Гогберашвили

<https://orcid.org/0000-0001-9790-7490>

Н.Е. Сергеева

<https://orcid.org/0000-0001-7218-8434>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Lyon GR, Shaywitz SE, Shaywitz BA. A definition of dyslexia. *Ann Dyslexia*. 2003;53:1–14.
2. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision*. Available online: icd.who.int/browse10/2019/en. Accessed on December 13, 2023.
3. Peterson RL, Pennington BF. Developmental dyslexia. *Lancet*. 2012;379(9830):1997–2007. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60198-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60198-6)
4. Hulme C, Snowling MJ. Reading disorders and dyslexia. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(6):731–735. doi: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000411>
5. Nation K, Cocksey J, Taylor JSH, Bishop DVM. A longitudinal investigation of early reading and language skills in children with poor reading comprehension. *J Child Psychol Psychiatry*. 2010;51(9):1031–1039. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2010.02254.x>
6. Логопедия: учебник для студентов дефектологических факультетов педагогических вузов / под ред. Л.С. Волковой, С.Н. Шаховской. — М.: Гуманитарный издательский центр ВЛАДОС; 1998. — 680 с. [*Logopediya: Textbook for students of defectology faculties of pedagogical universities*. Volkova LS, Shakhovskaya SN, eds. Moscow: Humanitarian Publishing Center VLADOS; 1998. 680 p. (In Russ.)]
7. Döhla D, Heim S. Developmental Dyslexia and Dysgraphia: What can We Learn from the One About the Other? *Front Psychol*. 2016;6:2045. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.02045>
8. Pennington BF, Bishop DV. Relations among speech, language, and reading disorders. *Ann Rev Psychol*. 2009;60:282–306. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.60.110707.163548>
9. Nash HM, Hulme C, Gooch D, Snowling MJ. Preschool language profiles of children at family risk of dyslexia: continuities with SLI. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013;54(9):958–968. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpp.12091>
10. Hulme C, Nash HM, Gooch DC, et al. The foundations of literacy development in children at family risk of dyslexia. *Psychol Sci*. 2015;26(12):1877–1886. doi: <https://doi.org/10.1177/0956797615603702>
11. Snowling MJ, Duff FJ, Nash HM, Hulme C. Language profiles and literacy outcomes of children with resolving, emerging or persisting language impairment. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;57(12):1360–1369. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpp.12497>
12. Catts H, Adlof S, Ellis Weismer S. Language deficits in poor comprehenders: a case of for the simple view. *J Speech Lang Hear Res*. 2006;49(2):278–293. doi: [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2006/023\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2006/023))
13. Clarke P, Snowling M, Truolove E, Hulme C. Ameliorating children's reading comprehension difficulties: a randomised controlled trial. *Psychol Sci*. 2010;21(8):1106–1116. doi: <https://doi.org/10.1177/0956797610375449>
14. Bishop DV, Snowling MJ. Developmental dyslexia and specific language impairment: same or different? *Psychol Bull*. 2004;130(6):858–886. doi: <https://doi.org/10.1037/0033-2909.130.6.858>
15. Bishop DV, Adams C. A prospective study of the relationship between specific language impairment, phonological disorders and reading retardation. *J Child Psychol Psychiatry*. 1990;31(7):1027–1050. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1990.tb00844.x>
16. Hongyao HE, Chun JI, Xiaoyan G, et al. Asso-ciative gene networks reveal novel candidates important for ADHD and dyslexia comorbidity. *BMC Med Genomics*. 2023;16(1):208. doi: <https://doi.org/10.1186/s12920-023-01502-1>
17. Margari L, Buttiglione M, Craig F, et al. Neuro-psychopathological comorbidities in learning disorders. *BMC Neurol*. 2013;13:198. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-198>
18. Flapper BC, Schoemaker MM. Developmental coordination disorder in children with specific language impairment: comorbidity and impact on quality of life. *Res Dev Disabil*. 2013;34(2):756–763. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2012.10.014>
19. Cheng HC, Chen HY, Tsai CL, et al. Comorbidity of motor and language impairments in preschool children of Taiwan. *Res Dev Disabil*. 2009;30(5):1054–1061. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2009.02.008>
20. Matthews M, Nigg JT, Fair DA. Attention deficit hyperactivity disorder. *Curr Top Behav Neurosci*. 2014;16:235–266. doi: https://doi.org/10.1007/7854_2013_249
21. *Speech and Language Disorders in Children: Implications for the Social Security Administration's Supplemental Security Income Program*. Rosenbaum S, Simon P, eds. Washington (DC): National Academies Press (US); 2016.
22. Tsui KW, Lai KY, Lee MM, et al. Prevalence of motor problems in children with attention deficit hyperactivity disorder in Hong Kong. *Hong Kong Med J*. 2016;22(2):98–105. doi: <https://doi.org/10.12809/hkmj154591>
23. *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Adults and Children*. Adler LA, Spencer TJ, Wilens TE, eds. Cambridge: Cambridge University Press; 2015. 392 p.
24. Tosto MG, Momi SK, Asherson P, Malki K. A systematic review of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and mathematical ability: current findings and future implications. *BMC Med*. 2015;13:204. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0414-4>
25. Biotteau M, Danna J, Baudou É, et al. Developmental coordination disorder and dysgraphia: signs and symptoms, diagnosis, and rehabilitation. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:1873–1885. doi: <https://doi.org/10.2147/NDT.S120514>
26. Chung PJ, Patel DR, Nizami I. Disorder of written expression and dysgraphia: definition, diagnosis, and management. *Transl Pediatr*. 2020;9(Suppl 1):S46–S54. doi: <https://doi.org/10.21037/tp.2019.11.01>
27. Mayes SD, Calhoun SL. Learning, attention, writing, and processing speed in typical children and children with ADHD, autism, anxiety, depression, and oppositional-defiant disorder. *Child Neuropsychol*. 2007;13(6):469–493. doi: <https://doi.org/10.1080/09297040601112773>
28. Каркашадзе Г.А., Гогберашвили Т.Ю., Константиныди Т.А. и др. Одномоментное популяционное исследование распространенности легких когнитивных нарушений у детей среднего школьного возраста // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2023. — Т. 78. — № 4. — С. 329–347. — doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12460> [Karkashadze GA, Gogberashvili TY, Konstantinidi TA, et al. A single-stage population-based study of the prevalence of mild cognitive impairment in children of secondary school age. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2023;78(4):329–347. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12460>]
29. Каркашадзе Г.А., Маслова О.И., Намазова-Баранова Л.С. Актуальные проблемы диагностики и лечения легких когнитивных нарушений у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2011. — Т. 8. — № 5. — С. 37–41. [Karkashadze GA, Maslova OI, Namazova-

- Baranova LS. Current problems of diagnosis and treatment of mild cognitive impairments in children. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2011;8(5):37–41. (In Russ.)
30. Weindrich D, Jennen-Steinmetz C, Laucht M, et al. Epidemiology and prognosis of specific disorders of language and scholastic skills. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2000;9(3):186–194. doi: <https://doi.org/10.1007/s007870070042>
31. Shaywitz SE, Shaywitz JE, Shaywitz BA. Dyslexia in the 21st century. *Curr Opin Psychiatry*. 2021;34(2):80–86. doi: <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000670>
32. International Dyslexia Association. Available online: <https://dyslexiaida.org>. Accessed on December 13, 2023.
33. European Dyslexia Association. Available online: <https://eda-info.eu/what-is-dyslexia>. Accessed on December 13, 2023.
34. Tomblin JB, Records NL, Buckwalter P, et al. (1997). Prevalence of specific language impairment in kindergarten children. *J Speech Lang Hear Res*. 1997;40(6):1245–1260. doi: <https://doi.org/10.1044/jslhr.4006.1245>
35. Norbury CF, Gooch D, Wray C, et al. The impact of nonverbal ability on prevalence and clinical presentation of language disorder: evidence from a population study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016;57(11):1247–1257. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpp.12573>
36. Katusic SK, Colligan RC, Barbaresi WJ, et al. Incidence of reading disability in a population-based birth cohort, 1976–1982, Rochester, Minn. *Mayo Clin Proc*. 2001;76(11):1081–1092. doi: <https://doi.org/10.4065/76.11.1081>
37. Shaywitz SE, Shaywitz BA, Fletcher JM, Escobar MD. Prevalence of reading disability in boys and girls. Results of the Connecticut Longitudinal Study. *JAMA*. 1990;264(8):998–1002.
38. Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Barbaresi WJ. The forgotten learning disability: epidemiology of written-language disorder in a population-based birth cohort (1976–1982), Rochester, Minnesota. *Pediatrics*. 2009;123(5):1306–1313. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2098>
39. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. DSM-5. Washington, DC; London, England: American Psychiatric Publishing; 2015. 947 p.
40. *Progress in International Reading Literacy Study*. Available online: <https://pirls2021.org>. Accessed on December 13, 2023.
41. Русецкая М.Н. Стратегия преодоления дислексии учащихся с нарушениями речи в системе общего образования: автореф. дис. ... докт. пед. наук. — М.; 2009. — 44 с. [Rusetskaya MN. *Strategiya preodoleniya disleksii uchashchikhsya s narusheniyami rechi v sisteme obshchego obrazovaniya*. [abstract of dissertation]. Moscow; 2009. 44 p. (In Russ.)]
42. *PISA 2018 results*. Available online: <https://www.oecd.org/pisa>. Accessed on December 13, 2023.
43. Каркашадзе Г.А., Сергеева Н.Е., Намазова-Баранова Л.С. и др. Цифровая активность подростков и ее связь с когнитивно-эмоциональными характеристиками, школьной успеваемостью и социально-демографическими факторами: одномоментное исследование // *Вопросы современной педиатрии*. — 2022. — Т. 21. — № 6. — С. 501–513. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6.2504> [Karkashadze GA, Sergeeva NE, Namazova-Baranova LS, et al. Adolescents' Digital activity and its Correlation with Cognitive-Emotional Features, School Performance, and Social and Age Factors: Cross-Sectional Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(6):501–513. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6.2504>]
44. Корнев А.Н., Ишимова О.А. *Методика диагностики дислексии у детей: методическое пособие*. — СПб.: Изд-во Политехнического университета; 2010. — 70 с. [Kornev AN, Ishimova OA. *Metodika diagnostiki disleksii u detei: metodicheskoe posobie*. St. Petersburg: Publishing House of the Polytechnic University; 2010. 70 p. (In Russ.)]
45. *Нейропсихологическая диагностика, обследование письма и чтения младших школьников / под общ. ред. Т.В. Ахутиной, О.Б. Иншаковой*. — М.: В. Секачев; 2008. — 128 с. [Neiropsikhologicheskaya diagnostika, obsledovanie pis'ma i chteniya mladshikh shkol'nikov. Akhutinoi TV, Inshakovoi OB, eds. Moscow: V. Sekachev; 2008. 128 p. (In Russ.)]
46. Лалаева Р.И., Венедиктова Л.В. *Диагностика и коррекция нарушений чтения и письма у младших школьников: учебно-методическое пособие*. — СПб.: СОЮЗ; 2001. — 224 с. [Lalaeva RI, Venediktova LV. *Diagnostika i korrektsiya narushenii chteniya i pis'ma u mladshikh shkol'nikov*: Educational and methodological manual. St. Petersburg: SOYuZ; 2001. 224 p. (In Russ.)]
47. Баль Н.Н., Захарченко И.А. *Обследование чтения и письма у младших школьников*. — Минск: Ураджай; 2001. [Bal' NN, Zakharchenya IA. *Obsledovanie chteniya i pis'ma u mladshikh shkol'nikov*. Minsk: Uradzhai; 2001. (In Russ.)]
48. Фотекова Т.А., Ахутина Т.В. *Диагностика речевых нарушений школьников с использованием нейропсихологических методов: пособие для логопедов и психологов*. — М.: АРКТИ; 2002. — 136 с. [Fotekova TA, Akhutina TV. *Diagnostika rechevykh narushenii shkol'nikov s ispol'zovaniem neiropsikhologicheskikh metodov*: Manual for speech therapists and psychologists. Moscow: ARKTI; 2002. 136 p. (In Russ.)]
49. Ларина Е.А. Технология исследования уровней сформированности интонационной стороны речи у детей младшего школьного возраста в устной и письменной речевой // *Вестник КГУ им. Н.А. Некрасова*. — 2010. — № 4. — С. 198–202. [Larina EA. Tekhnologiya issledovaniya urovnei sformirovannosti intonatsionnoi storony rechi u detei mladshogo shkol'nogo vozrasta v ustnoi i pis'mennoi rechevoi. *Vestnik of Kostroma State University*. 2010;(4):198–202. (In Russ.)]
50. *Примерные программы начального общего образования / сост. А.М. Водянский, И. А. Петрова*. — М.: Дрофа, 1998. — 64 с. [Primernye programmy nachal'nogo obshchego obrazovaniya. Vodyanskii AM, Petrova IA, compilers. M.: Drofa; 1998. 64 p. (In Russ.)]
51. *Branching Minds*. Available online: <https://www.branching-minds.com>. Accessed on December 13, 2023.
52. Loizzo A, Zaccaria V, Caravale B, Di Brina C. Validation of the Concise Assessment Scale for Children's Handwriting (BHK) in an Italian Population. *Children (Basel)*. 2023;10(2):223. doi: <https://doi.org/10.3390/children10020223>
53. Devillaine L, Lambert R, Boutet J, et al. Analysis of Graphomotor Tests with Machine Learning Algorithms for an Early and Universal Pre-Diagnosis of Dysgraphia. *Sensors*. 2021;21(21):7026. doi: <https://doi.org/10.3390/s21217026>
54. Barrington E, Sarkisian SM, Feldman HM, Yeatman JD. Rapid Online Assessment of Reading (ROAR): Evaluation of an Online Tool for Screening Reading Skills in a Developmental-Behavioral Pediatrics Clinic. *J Dev Behav Pediatr*. 2023;44(9):e604–e610. doi: <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000001226>
55. Asselborn T, Gargot T, Kidziński Ł, et al. Automated human-level diagnosis of dysgraphia using a consumer tablet. *NPJ Digital Med*. 2018;1:42. doi: <https://doi.org/10.1038/s41746-018-0049-x>

Статья поступила: 10.10.2023, принята к печати: 18.12.2023

The article was submitted 10.10.2023, accepted for publication 18.12.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Куракина Марина Александровна [Marina A. Kurakina, MD]; адрес: 119333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1 [address: 10 Fotievoy Str., build 1, Moscow, 119333, Russian Federation]; **телефон:** +7 (915) 321-57-35; **e-mail:** kyrakina.marina@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 7472-6286

Каркашадзе Георгий Арчилович, к.м.н. [**George A. Karkashadze**, MD, PhD]; **e-mail:** karkaga@mail.ru;
eLibrary SPIN: 6248-0970

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук
[**Leyla S. Namazova-Baranova**, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** info@pediatr-russia.ru;
eLibrary SPIN: 1312-2147

Вишнева Елена Александровна, д.м.н. [**Elena A. Vishneva**, MD, PhD]; **e-mail:** vishneva.e@yandex.ru;
eLibrary SPIN: 1109-2810

Кайтукова Елена Владимировна, к.м.н. [**Elena V. Kaytukova**, MD, PhD]; **e-mail:** sunrise_ok@mail.ru;
eLibrary SPIN: 1272-7036

Эфендиева Камилла Евгеньевна, к.м.н. [**Kamilla E. Efendieva**, MD, PhD]; **e-mail:** kamillaef@inbox.ru;
eLibrary SPIN: 5773-3901

Гогберашвили Тинатин Юзовна [**Tinatin Yu. Gogberashvili**, MD]; **e-mail:** tinatina2004@mail.ru;
eLibrary SPIN: 5723-4805

Салимгареева Татьяна Амирановна [**Tatiana A. Salimgareeva**]; **e-mail:** salim_tat@mail.ru

Садиллоева Сафарбегим Худодовна [**Safarbegim H. Sadilloeva**]; **e-mail:** sadilloeva@mail.ru;
eLibrary SPIN: 3203-2569

Константиности Татьяна Анатольевна [**Tatiana A. Konstantinidi**, MD]; **e-mail:** tkonstantinidi@list.ru;
eLibrary SPIN: 7971-2040

Сергеева Наталия Евгеньевна [**Natalia E. Sergeeva**]; **e-mail:** natalia_023@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 9332-5010

Казанцева Юлия Евгеньевна [**Julia E. Kazanceva**]; **e-mail:** kazanceva.j.e@gmail.com

Зиброва Елена Сергеевна [**Elena S. Zibrova**, MD]; **e-mail:** elemanyshik@yandex.ru

FDA одобрило первую вакцину от вируса чикунгуньи

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило IXCHIQ — первую вакцину от вируса чикунгуньи для лиц в возрасте 18 лет и старше. Вакцина содержит живую ослабленную версию вируса.

Чикунгунья — это вирусное заболевание, передающееся человеку зараженными комарами и вызывающее лихорадку, а также боль в мышцах и суставах. В настоящее время против этого вируса нет вакцины или специфического лекарства.

Чикунгунья представляет собой новую глобальную угрозу здоровью: за последние 15 лет было зарегистрировано не менее 5 млн случаев заражения. Самый

высокий риск отмечается в тропических и субтропических регионах Африки, Юго-Восточной Азии и некоторых частях Америки, где комары, переносящие вирус чикунгуньи, являются эндемичными. Однако вирус чикунгуньи распространился на новые географические территории, что привело к глобальному росту частоты этого заболевания.

Источник: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-vaccine-prevent-disease-caused-chikungunya-virus>

Исследование вакцины от вируса папилломы человека среди детей

Российская биофармацевтическая компания «Нанолек» готовится к исследованию своей вакцины от вируса папилломы человека у детей и подростков в возрасте от 9 до 17 лет. Исследования запланированы на 2024 г. К настоящему моменту действие препарата уже изучено на взрослых пациентах.

Старт проекта по разработке вакцины под торговым наименованием Цегардекс был объявлен в 2020 г. В 2021 г. завершилась фаза I клинических исследований, в ходе которой изучались безопасность и иммуногенность препарата. Показатели отечественной вакцины оказались сопоставимы с таковыми у американского препарата производства MSD.

В ходе фазы III клинических исследований, завершенной в 2023 г., разработка продемонстрировала высокий профиль переносимости и безопасности, а отмечаемые побочные эффекты были представлены в основном местными реакциями в области инъекции. Эти исследования проводились с участием взрослых пациентов. После исследования препарата на детях и подростках компания планирует вывести вакцину на рынок*.

Источник: <https://gxpnews.net/2023/11/v-2024-godu-pervuyu-rossijskuyu-vakzinu-ot-vpch-ispytayut-na-detyah/>

Новая вакцина от менингококковой инфекции

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило новую менингококковую вакцину против пяти наиболее распространенных серогрупп, вызывающих заболевание у детей и молодых людей.

Новая формула под названием Penbraya производится компанией Pfizer и объединяет компоненты двух существующих менингококковых вакцин: Trumenba (вакцины группы B) и конъюгированной вакцины Nimenrix групп A, C, W-135 и Y.

Менингококковая инфекция — это редкая бактериальная инфекция, которая обычно поражает головной, спинной мозг и кровоток и может привести к летальному исходу. Пятивалентная вакцина Penbraya защищает

от пяти групп менингококковых бактерий — A, B, C, W и Y, которые обычно вызывают заболевание.

Это первая пятивалентная вакцина против менингококковой инфекции, одобренная для применения у людей в возрасте от 10 до 25 лет. Она вводится серией из двух доз с интервалом в 6 мес.

Решение FDA основано на положительных результатах исследований фазы II и III, в ходе которых Penbraya показала способность обеспечивать иммунитет на уровне, сравнимом с комбинацией вакцины Trumenba компании Pfizer и вакцины Menveo от GSK.

Источник: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/penbraya>

С начала года 960 тысяч новорожденных прошли расширенный скрининг

Запущенный с начала 2023 г. расширенный неонатальный скрининг охватил 960 тыс. новорожденных в России. С его помощью у 411 малышей удалось выявить наследственное заболевание. Об этом министр здравоохранения Российской Федерации Михаил

Мурашко рассказал журналистам в ходе рабочей поездки в Кабардино-Балкарскую Республику.

«Полностью реализовано на сегодня направление по скринингу врожденных заболеваний у детей. Скринингом в России уже охвачено более 960 тысяч

* Заинтересованным в участии в данном клиническом исследовании просьба обращаться за более подробной информацией по электронному адресу info@pediatr-russia.ru.

новорожденных. И выявлено более 411 наследственных заболеваний», — заявил чиновник.

Он добавил, что дети с редкими генетическими заболеваниями автоматически становятся подопечными государственного фонда «Круг добра», их обеспечивают лекарствами и медицинскими изделиями. Также Мурашко напомнил, что в рамках программы «Десятилетие детства» в стране сформирована перинатальная служба из 175 перинатальных центров.

Расширенный неонатальный скрининг проводят на базе 10 российских центров. Если анализ крови пока-

зал наличие заболевания, образец направляют на дополнительное исследование в Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова. Среди заболеваний, которые удалось выявить благодаря усовершенствованной программе диагностики, преобладают наследственные болезни обмена, первичный иммунодефицит, спинальная мышечная атрофия.

Источник: <https://gxpnews.net/2023/10/s-pomoshhyu-rasshirennogo-skrininga-960-tysyach-novorozhdennyh-proverili-na-geneticheskie-zabolevaniya/>

FDA одобрило тройное комбинированное местное средство от акне

Дерматологическое подразделение канадской Bausch Health — Ortho Dermatologics — в октябре 2023 г. объявило о полученном одобрении FDA на препарат в форме геля для лечения угревой сыпи (*acne vulgaris*) у пациентов в возрасте от 12 лет и старше. Cabtreo сочетает в себе 1,2% клиндамицина фосфат, 0,15% адапален и 3,1% бензоила пероксид.

Гель Cabtreo обладает тремя механизмами действия, сочетая в себе антибиотик, ретиноид и антибактериальное средство, и является первым одобренным FDA лекарственным средством в такой комбинации.

Одобрение препарата FDA было подтверждено данными двух 12-недельных многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследова-

ний, в которых приняли участие 363 пациента с акне. У половины участников за этот период количество невоспалительных и воспалительных элементов снизилось до 2-й степени (в соответствии с глобальной оценкой тяжести).

Наиболее распространенными нежелательными явлениями были эритема, реакции в месте нанесения, боль, раздражение, шелушение и дерматит, причем все эти явления чаще встречались в группах лечения, чем в группах плацебо.

Источник: <https://gxpnews.net/2023/11/v-ssha-odobren-gel-s-trojnoj-kombinacziej-veshhestv-protiv-akne-ot-bausch-health/>
<https://www.medscape.com/s/viewarticle/997714>

FDA одобрило первый препарат от врожденной формы тромбоцитической пурпуры

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило препарат Adzynma для лечения врожденной тромбоцитической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) — редкого нарушения свертываемости крови.

Тромбоцитопения характеризуется неконтролируемыми кровотечениями и кровоизлияниями во внутренние органы и под кожу.

Adzynma содержит рекомбинантную форму гена ADAMTS13, который вырабатывает фермент, ответственный за регулирование свертываемости крови. Дефицит фермента приводит к скоплению необычно крупных мультимеров фактора фон Виллебранда. Из-за их скопления по всему телу образуются небольшие тромбы в мелких кровеносных сосудах. Формирование подобных сгустков крови ведет к большому расходу тромбоцитов в крови, которых впоследствии не хватает на остановку кровотечений при их возникновении. В результате возникает состояние, известное как тромбоцитопения, что приводит к неконтролируемым кровотечениям, кровоизлияниям во внутренних органах и под кожей.

Одобрение FDA было основано на исследовании с участием 46 пациентов с ТТП. Их разделили на две группы, которым была прописана полугодовая терапия либо Adzynma, либо плазмой. Эффективность препарата оценивалась на основе частоты проявлений ТТП и необходимости введения дополнительных инъекций лекарственного средства. На последней стадии клинического исследования Adzynma способствовала снижению количества случаев тромбоцитопении на 60% по сравнению с лечением на основе плазмы. Кроме того, препарат имеет хороший профиль безопасности: побочные эффекты были отмечены у менее 9% пациентов, получавших лекарственное средство.

Источник: <https://gxpnews.net/2023/11/v-ssha-odobren-pervyj-lp-ot-redkogo-zabolevaniya-s-narusheniem-svertyvaemosti-krovi/?amp=1>
https://pharmvestnik.ru/content/news/FDA-odobrilo-pervyi-preparat-ot-vrojdennoi-formy-tromboticheskoi-trombocitopenicheskoi-purpury.html?utm_source=main

С.А. Шер

Международный день педиатра

20 ноября ежегодно в России и других странах отмечается Международный день педиатра. Этот день неслучайно совпадает со Всемирным днем ребенка. Действительно, эти два праздника неразрывно связаны друг с другом, поскольку именно педиатры стоят на страже детского здоровья, все помыслы и деяния именно педиатров положены на алтарь служения детям.

Каковы же корни этих праздников, прежде всего Всемирного дня ребенка? Вопросы социальной защиты детей беспокоили цивилизованное общество с давних времен, однако дорога к официально задекларированным правам детей получилась долгой и нелегкой. В среде передовой европейской общественности XX столетие получило название «век ребенка». Автором данного термина выступила шведская писательница, педагог и общественный деятель Эллен Кей (1849–1926). В своей книге «Век ребенка» она утверждала, что «позитивные изменения в мире произойдут только тогда, когда ребенок получит свои права» и «нравственность станет более совершенной». Ее позиция заключалась в гуманном отношении к детству, защите прав детей, необходимости создания условий для полноценного развития индивидуальности каждого ребенка.

В первое десятилетие XX столетия идеи Эллен Кей получили широкое распространение и способствовали началу становления детского права, социально-правовой охраны детства. В 1913 г. в Брюсселе состоялся I Международный конгресс по охране детства, в котором участвовали делегации из 28 стран. Конгресс принял проект создания международного бюро по охране детства, однако он не был реализован в связи с началом Первой мировой войны.

В 1921 г. в Брюсселе прошел II Международный конгресс, на котором более 1200 делегатов из 31 страны приняли решение о создании Международной ассоциации по охране детства. В принятом Уставе Ассоциация указала на необходимость поддерживать контакт с Комиссией по охране детства, образованной при Лиге Наций. В 1922 г. в Брюсселе состоялась первая сессия Ассоциации, на которой обсуждались вопросы «организации однородной статистики детской смертности», на второй сессии Ассоциации в 1923 г. в Женеве шла дискуссия по проблеме «репатриации беспризорных детей из одних стран в другие, о выработке международного соглашения для более длительного взыскания алиментов с отцов, покинувших без поддержки свои семьи и выехавших в другие страны».

Имя еще одной детской правозащитницы начала XX в. — Эглантин Джебб (Eglantyne Jebb). В 1919 г. в Лондоне она основала «Фонд спасения детей» (The Save the Children Fund), а через год в Женеве — «Международный союз спасения детей» в поддержку детей-сирот, пострадавших от голода и нищеты. В 1921 г. Эглантин Джебб направила продукты питания, вещи и медикаменты голодающим детям Поволжья Советской России. Она разработала Женевскую декларацию прав ребенка, которую в 1924 г. утвердила Пятая Ассамблея Лиги Наций.

Основные принципы Женевской декларации заключались в обеспечении «приютом сироты и бездомного ребенка», пищей — голодного ребенка, в оказании помощи больному ребенку, в первую очередь в тяжелое время испытаний, в предоставлении ребенку «средств для его нормального физического и духовного развития», «защиты от всех форм эксплуатации», в создании условий «для роста в атмосфере любви», «воспитания ребенка в осознании того, что его лучшие качества должны служить на пользу другим людям». Несмотря на свои недочеты (провозглашенный акт не являлся обязательным для подписавших его государств, представлял в большей степени обязанности взрослых по отношению к детям, чем их права), Женевская декларация имела

огромное значение, поскольку являлась первым документом по охране прав детей в международно-правовых актах.

И только 20 ноября 1959 г. резолюцией 1386 (XIV) Генеральной Ассамблеи ООН была принята Декларация прав ребенка, ставшая логичным продолжением Всеобщей декларации прав человека, принятой резолюцией 217A (III) Генеральной Ассамблеи ООН 10 декабря 1948 г. В Декларации прав ребенка впервые официально были записаны социальные и правовые нормы благополучия детей и обязанности взрослых. «Принимая во внимание факт, что ребенок, ввиду его физической и умственной незрелости, нуждается в специальной охране и заботе, включая надлежащую правовую защиту, как до, так и после рождения», Генеральная Ассамблея провозгласила Декларацию прав ребенка с целью предоставления детям «счастливого детства на их собственное благо и на благо общества, обеспечения их правами и свободами, которые здесь предусмотрены». Декларация призвала «родителей и отдельных лиц, а также добровольные организации, местные власти и национальные правительства к тому, чтобы они признали и старались соблюдать эти права путем законодательных и других мер». Так, **Генеральная ассамблея ООН провозгласила 20 ноября Всемирным днем ребенка. Кроме того, было рекомендовано ввести в практику празднование в тот же день Международного дня педиатра**, чтобы привлечь внимание общественности к профессии, к людям, которые посвятили свою жизнь здоровью детей. Для большинства педиатров их специальность стала не только профессиональной судьбой, но и смыслом жизни.

Значение педиатра в жизни семей с детьми трудно переоценить. Не кто иной, как педиатр, заботится о здоровье ребенка с самого рождения и до 18 лет. Хороший детский врач для родителей становится надежной опорой на долгие годы. В глобальном масштабе специфику труда педиатров можно охарактеризовать как заботу о будущем поколении семьи, общества и государства.

Термин «педиатрия» пришел из греческого языка: *paidos* — ребенок, *iatreia* — врачевание, лечение. Педиатрия, или учение о детских болезнях, — относительно молодая медицинская наука, которая до XIX столетия как самостоятельная дисциплина не существовала, хотя на особенности лечения детей указывали еще древние врачи. Великий античный врач Гиппократ (460–372 гг. до н.э.) в своей книге «О природе ребенка» высказывал мысль, что детей не следует лечить так же, как взрослых. Средневековый персидский ученый и врач Авиценна (980–1037) в своем «Каноне врачебной науки» указывал на то, что невыполнение гигиенических требований способствует росту заболеваний среди детей и детской смертности. Гениальный русский ученый М.В. Ломоносов (1711–1765) в труде «О размножении и сохранении российского народа» заострил внимание на очень высокой детской смертности в России и предложил ряд мер для устранения этого зла. Основоположник русской педиатрии С.Ф. Хотовицкий (1796–1885) в 1847 г. в первом отечественном руководстве «Педиатрика» сформулировал определение педиатрии как «науки об отличительных особенностях, отправлениях и болезнях детского организма и основанном на тех особенностях сохранении здоровья и лечения болезней у детей».

Важным медико-социальным событием в истории России стал подписанный 1 сентября 1763 г. императрицей Екатериной II Манифест об учреждении в Москве Императорского воспитательного дома с госпиталем, инициатором создания которого выступил крупный государственный деятель И.И. Бецкой. Манифест стал важнейшим документом, объявлявшим Императорский Московский воспитательный дом государственным учреждением, пред-

назначенным «для сохранения жизни и воспитания в пользу общества в бедности рожденных младенцев», большинство из которых были тяжелобольными или недоношенными и требовали срочной медицинской помощи, что послужило причиной создания госпиталя в виде стационаров-лазаретов для больных младенцев грудных отделений и открытия в 1799 г. Окружной больницы для изоляции и лечения питомцев с инфекционными заболеваниями, фактически ставших первыми в стране детскими стационарами, хотя и ведомственного масштаба.

В XIX в. появились первые детские городские больницы. В Париже в 1802 г. была открыта первая больница для детей, ставшая в первой половине столетия ведущим европейским центром подготовки специалистов в области детских болезней. Второй в Европе и первой в России стала детская больница, основанная в Санкт-Петербурге в 1834 г. (ныне — Детская инфекционная больница № 18 им. Н.Ф. Филатова). В 1842 г. открылась первая Московская городская детская больница и первая в мире больница для детей грудного возраста (ныне — Детская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова).

Первую в России самостоятельную кафедру детских болезней основал в Петербургской медико-хирургической академии в 1870–1876 гг. профессор Н.И. Быстров (1841–1906). Организатором и руководителем первой самостоятельной кафедры детских болезней Московского университета (1891) являлся великий российский педиатр профессор Н.Ф. Филатов (1847–1902).

Российские детские врачи и ученые внесли огромный вклад в развитие педиатрии. На рубеже XIX–XX вв. особое внимание и беспокойство вызывал высокий уровень детской смертности. Руководители первых российских педиатрических клиник являлись не только высококлассными врачами, известными учеными, но и выдающимися общественными деятелями, уделявшими много внимания проблеме сохранения здоровья детского населения как важнейшей составляющей общественной медицины. Так, в 1901 г. в разных городах России по инициативе педиатров И.В. Троицкого, В.О. Губерта, А.О. Гершензона организуется консультация «Капли молока». В 1910–1912 гг. великий российский педиатр Г.Н. Сперанский (1873–1969) создал в Москве комплекс «Дом грудного ребенка», включавший детскую консультацию, молочную кухню, стационар для грудных детей, выставку по охране материнства и младенчества. Выдающийся педиатр К.А. Раухфус (1835–1915) основал в Петербурге детскую больницу, проект которой разработал он сам с учетом патологии детского возраста. В 1913 г. ученый организовал «Всероссийское попечительство об охране материнства и младенчества». Все начинания педиатров были направлены на сохранение жизни и здоровья детей.

Следует отметить, что в Российской империи детские больницы содержались в основном на благотворительные средства и частные пожертвования, государственные субсидии были незначительными. После Октябрьской социалистической революции 1917 г. в Советской России создается государственная система охраны материнства и младенчества, основателями которой являются В.П. Лебедева и Г.Н. Сперанский. В 1920-е гг. организуется широкая сеть лечебно-профилактических учреждений: яслей, женских и детских консультаций с молочными кухнями, детских поликлиник и больниц. Создание советской системы охраны материнства и младенчества «внесло существенную лепту в решение одной из самых острых социальных проблем России», способствовало снижению высокого уровня младенческой смертности.

Быстрые темпы роста числа лечебно-профилактических учреждений по охране здоровья детей требовали решения проблемы дефицита педиатрических кадров. В 1930 г. во II Московском медицинском институте (ныне — Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова) открылся факультет охраны материнства, младенчества и детства, реорганизованный в 1934 г.

в педиатрический факультет, ставший образцом для создания аналогичных факультетов медицинских вузов по всей стране. Самым известным, единственным в России и мире вузом, где ведется подготовка детских врачей, считается Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. Создание факультетов с профильным образованием детских врачей способствовало дальнейшему развитию педиатрии и решению проблемы дефицита педиатрических кадров. Организация во многих городах страны научно-исследовательских институтов педиатрического профиля позволила повысить уровень научных исследований в области педиатрии, уровень квалификации детских врачей. Советская система охраны здоровья детского населения, будучи по содержанию государственной, обеспечила эффективность и успех в сфере сохранения и укрепления здоровья детей в Советском Союзе.

Современная педиатрия изучает закономерности роста и развития ребенка, вопросы охраны здоровья детей, причины и механизмы заболеваний, способы распознавания, лечения и реабилитации. Основной задачей педиатрии являются сохранение или восстановление состояния здоровья ребенка, позволяющие ему максимально полно реализовать потенциал своей жизни. В настоящее время выделяют несколько направлений педиатрии: профилактическую, клиническую, научную, социальную и экологическую.

К сожалению, в современном мире, как и когда-то, происходит нарушение прав детей и подростков. Дети остаются самыми уязвимыми членами любого общества, наименее защищенной категорией граждан, причем не только в бедных и развивающихся странах, но и в странах с развитыми экономиками. И это требует особого внимания к ним со стороны государственных и общественных структур.

В настоящее время наиболее распространенными нарушениями прав детей считаются неудовлетворительные условия жизни с нарушением социально-правовых норм, отсутствие безопасного жилья и места для игр, несоблюдение санитарно-гигиенической и жилищно-бытовой обстановки, без чего невозможно нормальное развитие ребенка и поддержание его крепкого здоровья. Несмотря на постоянное развитие различных разделов педиатрии, на нашей планете остается еще достаточно много регионов с высоким уровнем детской смертности, вызванной инфекционными заболеваниями, низким уровнем культуры родителей, недоеданием или неполноценным питанием, антисанитарными условиями, недостаточным развитием профилактического и социального направлений педиатрии.

Всемирная организация здравоохранения, фонды защиты детей, а также учреждения здравоохранения призывают власти обратить внимание на достойное оказание медицинской помощи детям и подросткам с применением высокотехнологичного лабораторно-диагностического оборудования, современных терапевтических методов с полным спектром необходимых медикаментов, а также на высококачественное образование детских врачей, повышение их квалификации с получением должного уровня не только профессиональных медицинских знаний, но и особых психологических навыков, которые наряду с личностными качествами позволяют успешно работать с детьми. Педиатром может работать только тот врач, который обладает особым талантом, любовью к детям и может найти индивидуальный подход к каждому ребенку.

Нашу публикацию хотелось бы закончить строчками из гимна Союза педиатров России, написанного врачом-педиатром и ученым М.Ю. Галактионовой:

*Мы с вами призваны стоять
На страже детского здоровья.
И наше кредо — исцелять
Своим теплом, своей любовью.
Пусть белый голубь пронесет
Благую весть по всей России —
Земля спасенье обретет
В лице твоём — педиатрия!*

Владимиру Петровичу Подзолкову — 85 лет



15 ноября 2023 г. исполнилось 85 лет выдающемуся ученому — российскому детскому кардиохирургу, лауреату Государственной премии СССР, заслуженному деятелю науки РФ, академику РАН, профессору Владимиру Петровичу Подзолкову.

Родился В.П. Подзолков в Воронеже в семье врачей, окончил в 1961 г. Красноярский медицинский институт, основателем которого в 1945 г. был его отец профессор Петр Георгиевич Подзолков. Пройдя клиническую ординатуру в Институте радиологии АМН СССР, в 1963 г. Владимир Петрович начал свою профессиональную деятельность в Институте сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (ныне — НЦССХ им. А.Н. Бакулева), в котором, защитив кандидатскую (1966) и докторскую (1974) диссертации, он в 1978 г. возглавил отделение хирургии врожденных пороков сердца у детей старшего возраста, а в 2001 г. стал заместителем директора по научной работе.

В.П. Подзолков — один из наиболее известных специалистов в области сердечно-сосудистой хирургии. В 1997 г. избран членом-корреспондентом, в 2000 г. —

действительным членом РАМН, с 2013 г. — академик РАН, с 2017 г. — член Президиума РАН. Он автор более тысячи научных работ (из них 27 монографий), опубликованных в отечественных и зарубежных изданиях. Активна международная деятельность Владимира Петровича. Будучи членом Европейской ассоциации сердечно-сосудистых хирургов, он постоянно выступает за рубежом на научных форумах с докладами, включая тематику хирургического лечения сложных пороков сердца у детей.

Ведущей областью деятельности В.П. Подзолкова является детская торакальная хирургия, в которой особое внимание обращено на коррекции у больных со сложными, комплексными врожденными пороками сердца, которые ранее считались неоперабельными. Первым не только в нашей стране он выполнил целый ряд операций на сердце и сосудах. Так, впервые в мировой практике разработал и успешно осуществил в клинике принципиально новый подход к хирургическому лечению сложных пороков при крисс-кросс сердце. Ученый и руководимый им коллектив накопили неоценимый опыт по протезированию клапанов сердца у детей, а также опыт по повторным операциям после коррекции врожденных пороков сердца. Проведенные под его руководством фундаментальные исследования значительно расширили контингент оперируемых детей за счет внедрения в хирургическую практику гомоаортальных и гомолегочных протезов, содержащих клапаны.

Деятельность В.П. Подзолкова достойно отмечена: он награжден орденами «Знак Почета» и Дружбы, «За заслуги перед отечеством» IV степени, Александра Невского, медалями и другими знаками отличия.

Глубокоуважаемый Владимир Петрович! Союз педиатров России от имени всех детских врачей страны сердечно поздравляет Вас с 85-летием и желает здоровья, благополучия родным и близким, новых достижений в Вашей профессиональной деятельности — в деле сохранения жизни и здоровья российского населения, в том числе и прежде всего — подрастающего поколения!

Союз педиатров России

Василию Федоровичу Учайкину — 85 лет



7 декабря 2023 г. исполнилось 85 лет выдающемуся ученому-педиатру, лидеру российских детских инфекционистов конца XX начала XXI в., дважды лауреату премии Правительства РФ, академику РАН, профессору Василию Федоровичу Учайкину.

Родился В.Ф. Учайкин в поселке Кедрач Хабаровского края. В 1962 г. получил диплом врача, а затем окончил клиническую ординатуру в Хабаровском медицинском институте.

С 1964 г. свою профессиональную судьбу Василий Федорович навсегда связал с одним из форпостов российского педиатрического образования и науки — Вторым Московским медицинским институтом им. Н.И. Пирогова, в котором в 1964–1967 гг. был аспирантом кафедры детских инфекций, затем — ассистентом, с 1975 г. — доцентом, с 1980 г. — профессором, а с 1988 по 2015 г. — заведующим.

В.Ф. Учайкин — автор более 500 научных работ, в том числе 19 монографий, учебников, руководств для врачей, имеет 14 авторских свидетельств и 11 патентов на изобретение. Он подготовил 24 доктора и 38 кандидатов медицинских наук, среди его учеников более 20 заведующих кафедрами в России и странах СНГ. В 1996 г. избран членом-корреспондентом РАМН, в 2000 г. — академиком РАМН, с 2013 г. — академик Российской академии наук.

В.Ф. Учайкин уже в начале своей научной деятельности в кандидатской («Ангина при острых респираторных заболеваниях у детей», 1967) и докторской («Тяжелые и злокачественные формы вирусного гепатита у детей», 1977) диссертациях заявил о себе как талантливый и перспективный ученый. Василий Федорович и руководимый им коллектив внесли весомый вклад в исследования следующих актуальных проблем детской инфекционной патологии: разработка этиологической структуры, изучение клиники, иммунопатогенеза и лечения острых и хронических вирусных гепатитов А, В, С, D, G и TTV у детей в возрастном аспекте; изучение поражений печени у детей с соматической патологией; совершенствование календаря профилактических прививок России; изучение иммунного ответа на вакцинацию детей с иммунодефицитными состояниями.

Не будет преувеличением сказать, что В.Ф. Учайкин и коллектив возглавляемой им кафедры сыграли выда-

ющую роль в развитии преподавания детских инфекционных заболеваний в медицинских вузах России, для которых им написаны основные программы по детским инфекционным болезням. Под его руководством разработаны и изданы методические пособия по преподаванию курса инфекционных болезней у детей студентам, интернам, ординаторам. В 2000 г. Василий Федорович участвовал в подготовке программы по детским инфекционным болезням для медицинских вузов страны. Он автор 8 учебных фильмов по основным нозологическим формам детских инфекционных заболеваний, комплектов учебных таблиц, цветных слайдов, изданных через Минздрав России: они играют важную роль в подготовке педиатров.

Являясь более 20 лет главным детским инфекционистом Минздрава России, академик В.Ф. Учайкин энергично способствовал развитию профилактики детских инфекций в стране, подготовке кадров детских инфекционистов. Под его руководством созданы формуляры по инфекционным болезням у детей (2000). Будучи президентом Ассоциации детских инфекционистов России, он организовал в 2002 г. и стал сопредседателем ежегодного Конгресса педиатров-инфекционистов с международным участием. Также Василий Федорович принимал активное участие в подготовке и проведении ежегодного конгресса «Человек и лекарство» в качестве выступающего по актуальным вопросам инфекционной патологии у детей.

В.Ф. Учайкина всегда отличала активная общественная деятельность. Он в течение многих лет являлся главным педиатром Президентского медицинского центра, председателем Всероссийской проблемной комиссии «Инфекционные болезни у детей» научного совета по педиатрии РАМН, главным детским инфекционистом Минздрава России, президентом Ассоциации педиатров-инфекционистов, главным редактором журнала «Детские инфекции».

Вклад В.Ф. Учайкина в развитие отечественной педиатрической науки получил достойное признание. Он дважды лауреат премии Правительства Российской Федерации, дважды лауреат академической премии им. Н.Ф. Филатова, лауреат международной премии «Профессия — жизнь» в номинации «За достижения в области охраны материнства и детства». Избран иностранным членом Академии наук клинической и фундаментальной медицины Республики Казахстан.

Здоровья Вам и благополучия, глубокоуважаемый Василий Федорович! Ваши научные, организационные и преподавательские достижения в области детской инфекционной патологии вошли и сохраняются красной страничкой в истории отечественной педиатрии.

Союз педиатров России