



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*

2024 / том 21 / № 2

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



2024

# Педиатрическая фармакология



## Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.

Выходит один раз в два месяца

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

www.pedpharma.ru

### Учредитель

Общероссийская общественная организация  
«Союз педиатров России»

### Главный редактор

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

### Заместитель главного редактора

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

### Научные редакторы

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

### Ответственный редактор

Панкова А.Р.

### Дизайн

Архутик А.Б.

### Выпускающий редактор

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

### Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@spr-journal.ru

Тел.: +7 (916) 129-35-36

Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru

Тел.: +7 (499) 132-02-07

### Верстка

Игнащенко Ф.А.

### Корректор

Претро Э.Р.

### Перевод

Кравченко А.А., Сладков Д.Г.

### Адрес редакции

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, Республика Узбекистан),  
д.м.н., проф.

Байко С.В. (Минск, Республика Беларусь),  
д.м.н., проф.

Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

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

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

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

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

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

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

Вишнева Е.А. (Москва), д.м.н.

Волгина С.Я. (Казань), д.м.н., проф.

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

Вурал М. (Стамбул, Турция), проф.

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

Джамбекова Г.С. (Ташкент, Республика  
Узбекистан), д.м.н., проф.

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

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

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

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

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

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

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Местрович Ю. (Сплит, Хорватия), проф.

Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

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

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

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

Пашков А.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Поп Т. (Клуж-Напока, Румыния), проф.

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

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

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

Солдатова Г.У. (Москва), д.п.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 30.04.2024  
Тираж 3000 экземпляров.  
Подписной индекс в каталоге ООО «Урал-Пресс Округ» — 88005. Свободная цена.



# ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 21 / № 2 / 2024

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

89 Л.С. Намазова-Баранова

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

90 В.В. Семериков, Н.О. Якобюк, Л.В. Софронова, Н.В. Юминова, Н.Н. Воробьева, Н.А. Контаров  
**ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ, ИММУНОГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ И ОЦЕНКА УРОВНЯ ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ПОСЛЕ ИММУНИЗАЦИИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТРИВАКЦИНОЙ ВАКТРИВИР (КОРЬ-КРАСНУХА-ПАРОТИТ) ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ НЕДОНОШЕННЫМИ**

102 О.В. Захарова  
**АКТУАЛЬНОСТЬ, ПОЛНОТА И КАЧЕСТВО ДОКАЗАТЕЛЬСТВ ПРИМЕНЕНИЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ НОВОРОЖДЕННЫХ**

111 И.В. Караченцова, Е.В. Сибирская, М.М. Фомина, Т.Г. Дядик  
**СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ВИРУСА ПАПИЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЧЕТЫРЕХВАЛЕНТНОЙ ВАКЦИНЫ**

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

119 И.В. Караченцова, Е.В. Сибирская, А.А. Хайруллина  
**ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЯИЧНИКОВ У ПАЦИЕНТОК С ГАЛАКТОЗЕМИЕЙ**

### КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

126 Н.Р. Мингачева, А.А. Камалова, Н.А. Артыкова, Р.Ф. Рахмаева, Г.И. Сагеева  
**СЛУЧАЙ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ФОРМЫ БОЛЕЗНИ НИМАННА – ПИКА С НА ФОНЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ OFF-LABEL-ТЕРАПИИ**

131 А.Н. Вертьянова, А.В. Монахова, У.С. Сураева, О.М. Матясова, А.Ю. Шуткова, Е.В. Туш, Е.Е. Яцышина, М.А. Суслова, О.В. Халецкая  
**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕДКОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ (СИНДРОМА ПРАУД) У РЕБЕНКА**

142 Е.С. Матрос, А.О. Аксенов, С.А. Демина, Л.Е. Ларина  
**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ТРОМБОЗА У НЕДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА**

### НОВОСТИ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

147 FDA ОДОБРИЛО НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ ДЮШЕННА

147 FDA ОДОБРИЛО НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ У ДЕТЕЙ

147 В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ ОТКРЫЛСЯ ПЕРВЫЙ В СТРАНЕ ЦЕНТР РЕАБИЛИТАЦИИ ДЛЯ ДЕТЕЙ С ВИЧ

148 РАСШИРЕНИЕ ПЕРЕЧНЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ФОНДА «КРУГ ДОБРА»

148 ЕВРОПЕЙСКАЯ КОМИССИЯ ОДОБРИЛА НОВУЮ ВАКЦИНУ ДЛЯ ЗАЩИТЫ ДЕТЕЙ ОТ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

### ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

149 XXV КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»

167 СИМПОЗИУМ «РЕДКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, КАК ЗАПОДОЗРИТЬ, НА ЧТО ОБРАТИТЬ ВНИМАНИЕ»

171 СИМПОЗИУМЫ «СКОРО В ШКОЛУ: КЛИНИЧЕСКИЕ РАЗБОРЫ И НОВЫЕ АЛГОРИТМЫ» И «БОЛЕЗНЬ НИМАННА – ПИКА ТИПА А/В: СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ»

174 СИМПОЗИУМЫ «НЕПРОСТОЙ ПУТЬ К ДОЛГОСРОЧНОМУ КОНТРОЛЮ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ: КАК ПОСТРОИТЬ МАРШРУТ?» И «РАННЯЯ ИНТЕРВЕНЦИЯ В ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ»

184 СИМПОЗИУМ «ВАКЦИНАЦИЯ ОТ ВПЧ — БУДУЩЕЕ БЕЗ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ»

186 СИМПОЗИУМ «УПРАВЛЯЕМЫЕ ИНФЕКЦИИ В УСЛОВИЯХ МЕГАПОЛИСА. ПЕРСПЕКТИВЫ МОДЕРНИЗАЦИИ РЕГИОНАЛЬНОГО КАЛЕНДАРЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК»

190 СИМПОЗИУМ «МАЛЫЕ ДОЗЫ В БОЛЬШОЙ ПЕДИАТРИИ»

193 СИМПОЗИУМ «ДЕФИЦИТ МАГНИЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ВЕРСИИ И КОНТРАВЕРСИИ»

198 СИМПОЗИУМ «ЧТО ВЫБРАТЬ ПЕДИАТРУ: ЛЕЧИТЬ САМОМУ ИЛИ ОТПРАВИТЬ К УЗКОМУ СПЕЦИАЛИСТУ?»

# 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, academician of RAS

### Deputy editors-in-chief

Saygitov R.T., MD, PhD

### Research editors

McIntosh E.D.G., MD, PhD

Pettoello-Mantovani M., MD, PhD, professor

Petrovskii F.I. (Khanty-Mansiisk), PhD,  
professor

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

### Associate Editor

Pankova A.R.

### Art director

Arkhitik A.B.

### Publishing editor

Tkacheva N.I.,

redactorspr@spr-journal.ru

### Advertising department

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

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

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

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

### Designer

Ignashchenko F.A.

### Proof-reader

Pretro E.R.

### Translator

Kravchenko A.A., Sladkov D.G.

### Correspondence address

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, Republic of Uzbekistan),  
PhD, professor

Astafieva N.G. (Saratov), PhD, professor

Baiko S.V. (Minsk, Republic of Belarus), PhD, prof.

Bakulev A.L. (Saratov), PhD, professor

Balykova L.A. (Saransk), PhD, professor,  
corresponding member of RAS

Baranov A.A. (Moscow), PhD, professor, academician  
of RAS

Belyaeva I.A. (Moscow), PhD, professor

Bulatova E.M. (St. Petersburg), PhD, professor

Carrasco-Sanz A. (Madrid, Spain), MD

Gorelko T.G. (Kishinev, Republic of Moldova), PhD

Dzhambekova G.S. (Tashkent, Republic  
of Uzbekistan), PhD, prof.

Hoey H. (Dublin, Ireland), PhD, professor

Kharit S.M. (St. Petersburg), PhD, professor

Kitarova G.S. (Bishkek, Republic of Kyrgyzstan),  
PhD, professor

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

Korsunsky A.A. (Moscow), PhD, professor

Kovtun O.P. (Ekaterinburg), PhD, professor, academician  
of RAS

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

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

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

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

Nabiev Z.N. (Dushanbe, Republic of 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, academician 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

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

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,  
academician 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 sur-  
veillance over non-violation of the legislation in the  
sphere of mass communications and protection of  
cultural heritage.

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

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

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

Signed for printing 30.04.2024

Circulation 3000 copies.

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



### EDITOR'S NOTE

- 89 Leyla S. Namazova-Baranova

### ORIGINAL ARTICLES

- 90 Vadislav V. Semernikov, Nina O. Yakobyuk, Lyudmila V. Sofronova, Nadezhda V. Yuminova, Natalia N. Vorobieva, Nikolay A. Kontarov  
**PREVENTIVE EFFICACY, SAFETY, IMMUNOGENIC ACTIVITY, AND EVALUATION OF POST-VACCINATION RESPONSES FOLLOWING IMMUNIZATION WITH COMBINED TRIVALENT VACCINE VAKTRIVIR (MEASLES-RUBELLA-PAROTITIS) IN PREMATURE INFANTS**
- 102 Olesya V. Zakharova  
**RATIONALE, COMPLETENESS AND QUALITY OF EVIDENCE FOR THE USE OF URSODEOXYCHOLIC ACID IN NEONATAL HYPERBILIRUBINEMIA**
- 111 Irina V. Karachentsova, Elena V. Sibirskaya, Mariya M. Fomina, Tatyana G. Dyadik  
**THE STATE OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM OF ADOLESCENT GIRLS AFTER VACCINATION AGAINST HUMAN PAPILLOMAVIRUS USING A QUADRIVALENT VACCINE**

### REVIEW

- 119 Irina V. Karachentsova, Elena V. Sibirskaya, Adelina A. Khairullina  
**PREMATURE OVARIAN INSUFFICIENCY IN PATIENTS WITH GALACTOSEMIA**

### SHORT REPORTS

- 126 Nailiya R. Mingacheva, Aelita A. Kamalova, Nargis A. Artykova, Razilya F. Rakhmaeva, Gulnara I. Sageeva  
**CASE REPORT OF THE PERINATAL FORM OF NIEMAN-PICK DISEASE TYPE C AGAINST THE BACKDROP OF PATHOGENETIC OFF-LABEL THERAPY**
- 131 Anastasiia N. Vertianova, Anna V. Monakhova, Ulyana S. Suraeva, Olga M. Matiasova, Alla Yu. Shutkova, Elena V. Tush, Elena E. Yacishina, Marina A. Suslova, Olga V. Khaletskaya  
**CLINICAL CASE OF RARE GENETIC DISORDER (PROUD SYNDROME) IN A CHILD**
- 142 Ekaterina S. Matros, Anton O. Aksenov, Sofia A. Demina, Lyubov E. Larina  
**SUCCESSFUL TREATMENT OF MULTIPLE ARTERIAL THROMBOSIS IN PREMATURE INFANT: CLINICAL CASE**

### NEWS OF PEDIATRIC PHARMACOLOGY

- 147 **FDA HAS APPROVED NEW DRUG TREATMENT FOR DUCHENE MUSCULAR DYSTROPHY**
- 147 **FDA HAS APPROVED NEW DRUG TREATMENT FOR HIV IN CHILDREN**
- 147 **THE FIRST CHILDREN'S REHABILITATION AND HIV IN THE COUNTRY HAS OPENED IN ST. PETERSBURG**
- 148 **EXPANDING THE LIST OF DISEASES OF THE FOUNDATION "CIRCLE OF KINDNESS"**
- 148 **EUROPEAN COMMISSION HAS APPROVED NEW VACCINE TO PROTECT CHILDREN FROM PNEUMOCOCCAL INFECTION**

### FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA

- 149 **XXV CONGRESS OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION "ACTUAL PROBLEMS OF PEDIATRICS"**
- 167 **SYMPOSIUM "RARE DISEASES, HOW TO SUSPECT, WHAT TO PAY ATTENTION TO"**
- 171 **SYMPOSIUMS "COMING TO SCHOOL SOON: CLINICAL DISCUSSIONS AND NEW ALGORITHMS" AND "NIEMANN — PICK DISEASE TYPE A/B: THE DIFFICULTIES OF DIAGNOSIS AND THE POSSIBILITIES OF THERAPY"**
- 174 **SYMPOSIUMS "CHALLENGING ROAD TO LONG-TERM CONTROL OF BRONCHIAL ASTHMA: HOW TO BUILD A ROUTE?" AND "EARLY INTERVENTION IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS"**
- 184 **SYMPOSIUM "HPV VACCINATION — A FUTURE WITHOUT CERVICAL CANCER"**
- 186 **SYMPOSIUM "VACCINE-PREVENTABLE DISEASES IN A MEGALOPOLIS. PROSPECTS FOR THE MODERNIZATION OF THE REGIONAL CALENDAR OF PREVENTIVE VACCINATIONS"**
- 190 **SYMPOSIUM "SMALL DOSES IN BIG PEDIATRICS"**
- 193 **SYMPOSIUM "MAGNESIUM DEFICIENCY IN PEDIATRIC PRACTICE: VERSIONS AND CONTRAVERSIONS"**
- 198 **SYMPOSIUM "WHAT TO CHOOSE FOR A PEDIATRICIAN: TREAT BY YOURSELF OR SEND TO A SUBSPECIALIST?"**



### Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

Главным событием двух месяцев, прошедших после первого выпуска журнала, был, конечно, наш юбилейный XXV Конгресс педиатров России (подробный пострелиз смотрите на стр. 149–166).

Это событие, которое не только обогатило нас новыми знаниями, идеями, пониманием клинического течения многих частых и редких болезней у детей, но и подарило радость встреч с добрыми знакомыми и друзьями из всех регионов России, удовольствие общения с единомышленниками, а главное — гордость за страну и ее достижения! Об этом с трибуны рассказали заместители министров здравоохранения, промышленности и торговли, труда и социальной защиты РФ, депутаты, представители Российской академии наук и Российской академии образования, известные общественные деятели и ученые, врачи, работники высшей школы и другие специалисты.

Совершенно новым мероприятием прошедшего Конгресса стал I Российско-арабский форум педиатров. Кроме представителей российской педиатрии, в нем приняли участие коллеги, лично приехавшие в Москву из Египта, Иордании, Ирана, Ирака, Кувейта, Ливии, Марокко, Палестины и Сирии. На Форуме детские врачи из каждой страны представили свою систему детского здравоохранения, рассказали о тех, кто осуществляет медицинскую

помощь детям (далеко не всегда это специально подготовленные педиатры), продемонстрировали примеры своих больниц и других учреждений, оказывающих первичную помощь детскому населению. С огромным интересом все участники прослушали информацию об уникальных истории, организации и достижениях российского детского здравоохранения, в том числе по вопросам подготовки медицинских и иных кадров для работы с детьми. Неподдельное изумление у участников Форума вызвал рассказ о расширенном неонатальном скрининге в Российской Федерации и системе обеспечения необходимыми лекарствами, средствами лечебного питания, медицинского назначения детей с редкими хроническими болезнями с участием «Круга добра». С неменьшим интересом услышали коллеги и о возможностях отечественной промышленности в области производства лекарств и других медицинских изделий. Было принято решение сделать эти встречи традиционными, вовлекая все более широкий круг участников из стран Арабско-персидского мира, Ближневосточного и Североафриканского регионов.

Но жизнь не стоит на месте. И даже за прошедшие два месяца были проведены новые научные изыскания, закончены интересные исследования, результаты которых представлены на страницах этого номера, описаны интересные пациенты.

Майские праздники, по традиции горячо любимые нашим народом, открывают прекрасную возможность насладиться замечательными весенними выходными днями. А для полного удовольствия как раз не хватает свежесформированного номера нашего журнала. Хороших выходных и новых знаний, друзья!

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

#### Dear colleagues and friends!

The major event of the two months passed after the first issue of our journal was certainly our anniversary XXV Congress of Pediatricians of Russia (detailed post-release can be found on pp. 149–166).

This event has not only enriched us with new knowledges, ideas, understanding of clinical course of many frequent and rare diseases in children, but also gave us the happiness of meeting our good friends and colleagues from all regions of Russia, the pleasure of communicating with associates, and most importantly, the pride in our country and its achievements! Deputy Ministers of Health, Industry and Trade, Labor and Social Protection of Russian Federation, deputies, representatives of the Russian Academy of Sciences and the Russian Academy of Education, famous public men and scientists, doctors, higher school workers and other specialists spoke about it from the rostrum.

The I Russian-Arab Forum of Pediatricians was completely new event at the last Congress. Our colleagues from Egypt, Jordan, Iran, Iraq, Kuwait, Libya, Morocco, Palestine, and Syria came to Moscow to attend the Forum. Pediatricians from every country have presented their children's healthcare system, talked about those who provide medical care to children (not always specially trained pediatricians), demonstrated examples of their hospitals and other institutions providing primary care for children. All participants listened to the information about the unique history, organization, and achievements of Russian children's healthcare (including training of medical and other personnel for working with children) with great interest. The enhanced neonatal screening in Russian Federation and the system of providing necessary medicines and medical nutrition for children with rare chronic diseases via the participation of the "Circle of Good" took breath away among the Forum participants. Moreover, our colleagues also were interested in the capabilities of domestic industry in the production of drugs and other medical devices. We have decided to make such meetings traditional and to involve more and more participants from the countries of Arab States, Middle East, and North African regions.

However, life forges ahead. New scientific research has been carried out and interesting studies have been completed over the past two months. Their results, as well as interesting clinical cases are presented on the pages of this issue.

May holidays, traditionally beloved by our people, give us great opportunity to enjoy wonderful spring days off. The new issue of our journal is that thing to complete your pleasure! Have a great weekend and gather new knowledge, my friends!

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

В.В. Семериков<sup>1</sup>, Н.О. Якобюк<sup>2</sup>, Л.В. Софронова<sup>2</sup>, Н.В. Юминова<sup>3</sup>,  
Н.Н. Воробьева<sup>2</sup>, Н.А. Контаров<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ПГФА, Пермь, Российская Федерация

<sup>2</sup> ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера, Пермь, Российская Федерация

<sup>3</sup> НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Российская Федерация

# Профилактическая эффективность, безопасность, иммуногенная активность и оценка уровня поствакцинальных реакций после иммунизации комбинированной тривакциной Вактривир (корь-краснуха-паротит) детей, родившихся недоношенными

Автор, ответственный за переписку:

Семериков Вадислав Васильевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры экстремальной медицины и товароведения ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России

Адрес: 614990, Россия, Пермь, ул. Полевая, 2, e-mail: metodkib1@yandex.ru

**Обоснование.** Регистрация в России комбинированной тривакцины Вактривир (корь-краснуха-паротит) диктует необходимость изучения ее профилактической эффективности, безопасности, иммуногенной активности и оценки уровня поствакцинальных реакций после иммунизации детей, родившихся недоношенными. Цель исследования — оценить эффективность и безопасность, иммуногенную активность комбинированной тривакцины (корь-краснуха-паротит) и уровень поствакцинальных реакций после иммунизации в группе детей, родившихся недоношенными.

**Методы.** Оценка безопасности, иммуногенности и уровня поствакцинальных реакций после вакцинации детей, родившихся недоношенными, комбинированной тривакциной от кори, краснухи, паротита проведена в ходе проспективного сравнительного клинического наблюдения. **Результаты.** Введение комбинированной тривакцины (корь-краснуха-паротит) детям, родившимся недоношенными, выявило отсутствие случаев кори, краснухи и эпидемического паротита среди привитых в условиях проспективного клинического наблюдения в течение 2 лет; отсутствие каких-либо патологических отклонений в показателях общего анализа крови, биохимического анализа крови, содержания общего IgE, IgA, IgM, IgG в иммунограмме, общего анализа мочи среди вакцинированных лиц в динамике; отсутствие субъективных ощущений, признаков нежелательных явлений и отклонений в объективном статусе среди привитых по сравнению с фоновыми показателями; низкий уровень поствакцинальных реакций после иммунизации (6,7%) и схожую переносимость тривакцины среди доношенных детей (3,3%) ( $p = 0,301$ ). **Заключение.** Введение комбинированной тривакцины (корь-краснуха-паротит) детям, родившимся недоношенными, выявило высокий профиль безопасности и иммуногенные свойства в отношении коревого, краснушного и паротитного компонентов, хорошую переносимость и низкий уровень поствакцинальных реакций после иммунизации, сопоставимые при ее использовании для вакцинации детей, родившихся доношенными.

**Ключевые слова:** корь, краснуха, паротит, дети, безопасность, иммуногенность

**Для цитирования:** Семериков В.В., Якобюк Н.О., Софронова Л.В., Юминова Н.В., Воробьева Н.Н., Контаров Н.А. Профилактическая эффективность, безопасность, иммуногенная активность и оценка уровня поствакцинальных реакций после иммунизации комбинированной тривакциной Вактривир (корь-краснуха-паротит) детей, родившихся недоношенными. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(2):90–101. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i2.2744>

## ОБОСНОВАНИЕ

До введения массовой вакцинопрофилактики кори, краснухи и эпидемического паротита в условиях отсутствия профилактических прививок в национальном календаре в СССР в целом и каждом регионе в частности эти инфекции являлись широко распространенными инфекционными заболеваниями и основной причиной детской смертности и значительного

количества осложнений [1]. В истории новой России достигнутые успехи в иммунизации населения против кори, краснухи и эпидемического паротита позволили разработать и утвердить к реализации национальную программу «Элиминация кори и краснухи, достижение спорадической заболеваемости эпидемическим паротитом в Российской Федерации (2021–2025 гг.)». При этом основополагающим инструментом в национальной про-

грамме явилось применение комбинированной тривакцины Вактривир (корь-краснуха-паротит). Регистрация этой вакцины в декабре 2019 г. послужила основанием для изучения профилактической эффективности, безопасности, иммуногенной активности комбинированной тривакцины (корь-краснуха-паротит (ККП)) и оценки уровня поствакцинальных реакций после иммунизации в группе детей, родившихся недоношенными, в целях обеспечения своевременности начала вакцинации детей раннего возраста. При этом в структуре первичной заболеваемости статистически значимо чаще у детей, родившихся раньше срока, включенных в клиническое наблюдение, преобладали поражения центральной нервной системы, ретинопатия и анемия (табл. 1) [2].

### Цель исследования

Оценить профилактическую эффективность, безопасность, иммуногенную активность комбинированной тривакцины Вактривир (корь-краснуха-паротит) и уровень поствакцинальных реакций после иммунизации среди детей, родившихся недоношенными.

### МЕТОДЫ

Проведено проспективное сравнительное клиническое наблюдение среди привитых комбинированной вакциной от кори, краснухи, паротита детей, родившихся недоношенными, и привитых детей, родившихся доношенными (рис. 1).

Проспективное клиническое наблюдение за привитыми детьми опытной и группы сравнения проводилось врачами иммунологами-аллергологами на базе ГБУЗ ПК «Городская детская клиническая поликлиника № 5» и ГБУЗ ПК «Городская детская клиническая больница

№ 3 им. Корюкиной И.П.» в течение семи дней после вакцинации с регистрацией телефонных звонков от родителей, с 8-х по 42-е сут — по данным дневников самонаблюдения для оценки состояния их здоровья. Все дети были иммунизированы одной серией вакцины М001 (штаммовый состав: вирус кори — не менее 1 000 (3,0 lg) тканевых цитопатогенных доз (ТЦД50); вирус краснухи — не менее 1000 (3,0 lg) ТЦД50; вирус паротита — не менее 20 000 (4,3 lg) ТЦД50). Непосредственно перед использованием вакцину разводили растворителем (вода для инъекций) из расчета 0,5 мл на одну прививочную дозу вакцины. Препарат вводился детям подкожно в область плеча однократно в дозе 0,5 мл [3].

### Источники информации

Данные об иммунизации извлекали из карт профилактических прививок (форма № 063/у) и карт развития ребенка (форма № 112/у; лист профилактических прививок) детей, участвующих в исследовании. Из дневников самонаблюдения извлекали информацию о количестве поствакцинальных реакций после иммунизации комбинированной вакциной среди привитых детей, родившихся недоношенными, и привитых детей, родившихся доношенными. Данные мониторинга лабораторных показателей в динамике позволяли оценить безопасность применения тривакцины от кори, краснухи и паротита. Результаты определения в парных сыворотках крови уровня специфических антител IgG к вирусам кори и краснухи (до вакцинации и через 30 дней после иммунизации) и к вирусу эпидемического паротита (до и через 42 дня после вакцинации) в реакции иммуноферментного анализа (ИФА) позволили оценить иммуногенную активность комбинированной тривакцины.

Vadislav V. Semernikov<sup>1</sup>, Nina O. Yakobyuk<sup>2</sup>, Lyudmila V. Sofronova<sup>2</sup>, Nadezhda V. Yuminova<sup>3</sup>, Natalia N. Vorobieva<sup>2</sup>, Nikolay A. Kontarov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russian Federation

<sup>2</sup> Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russian Federation

<sup>3</sup> I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

## Preventive Efficacy, Safety, Immunogenic Activity, and Evaluation of Post-Vaccination Responses Following Immunization with Combined Trivalent Vaccine Vaktrivir (Measles-Rubella-Parotitis) in Premature Infants

**Background.** Registration of combined trivalent vaccine Vaktrivir (measles-rubella-parotitis) in Russia necessitates studies on its preventive efficacy, safety, immunogenic activity, and post-vaccination responses following the immunization of premature infants. **Objective.** The aim of the study is to evaluate efficacy, safety, and immunogenic activity of combined trivalent vaccine (measles-rubella-parotitis) and level of post-vaccination responses following the immunization of premature infants. **Methods.** Experimental studies were conducted to evaluate safety, immunogenicity, and postvaccinal responses after immunization of premature infants with combined within prospective comparative clinical observation. **Results.** Administration of the combined trivalent vaccine Vaktrivir (measles-rubella-parotitis) in premature infants has shown: no cases of measles, rubella or parotitis among vaccinated persons within prospective clinical observation for 2 years; no disturbances in parameters of clinical blood analysis, biochemical blood count, total IgE, IgA, IgM, IgG (immunogram), or urine analysis among vaccinated children over time; no subjective perceptions, adverse events signs at physical examination among vaccinated compared to baseline parameters; low post-vaccination reactions (6.7%) and similar tolerance of trivalent vaccine Vaktrivir among full-term infants (3.3%) ( $p = 0.301$ ). **Conclusion.** Administration of the combined trivalent vaccine Vaktrivir (measles-rubella-parotitis) in premature infants has demonstrated high safety profile and immunogenic properties for measles, rubella and parotitis components, good tolerability, and low post-vaccination responses after immunization, comparable to vaccination of full-term infants.

**Keywords:** measles, rubella, mumps, children, safety, immunogenicity

**For citation:** Semernikov Vadislav V., Yakobyuk Nina O., Sofronova Lyudmila V., Yuminova Nadezhda V., Vorobieva Natalia N., Kontarov Nikolay A. Preventive Efficacy, Safety, Immunogenic Activity, and Evaluation of Post-Vaccination Responses Following Immunization with Combined Trivalent Vaccine Vaktrivir (Measles-Rubella-Parotitis) in Premature Infants. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(2):90–101. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i2.2744>

**Таблица 1.** Структура первичной заболеваемости детей, включенных в клиническое наблюдение (абс. число, в показателях на 1000)

**Table 1.** Incidence pattern among children enrolled in clinical observation (absolute number, in rates per 1000)

Основные нозологические формы	Дети, родившиеся недоношенными		Дети, родившиеся доношенными		p
	абс.	показатель на 1000	абс.	показатель на 1000	
Поражение центральной нервной системы	30	35,3	8	0,44	< 0,001
Анемия	22	25,9	7	0,39	< 0,001
Ретинопатия	16	18,8	0	0	< 0,001
Неонатальная желтуха	8	9,4	3	0,17	0,096
Бронхолегочная дисплазия	4	4,7	0	0	0,039
Внутриутробная пневмония	4	4,7	0	0	0,039
Острые респираторные заболевания	72	2400,0	52	1733,3	0,121

**Критерии соответствия**

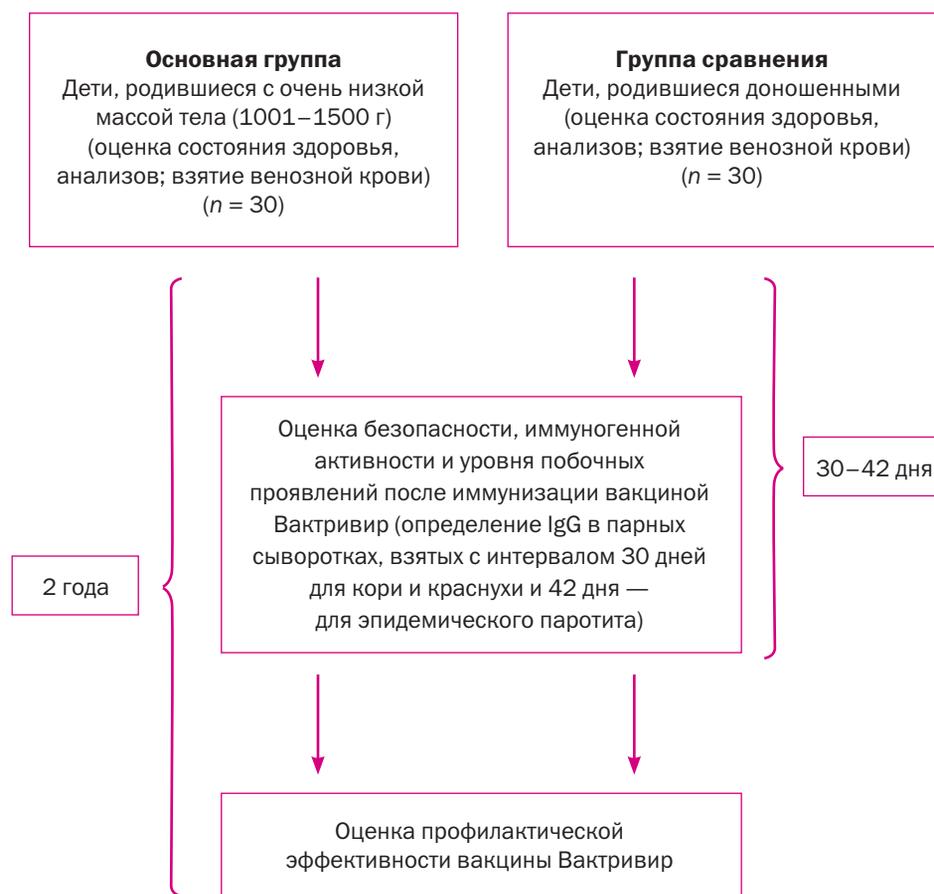
**Критерии включения**

Здоровые дети, ранее не привитые против кори, краснухи и эпидемического паротита; наличие информированного согласия родителей ребенка на участие в контролируемом клиническом исследовании; разрешение на проведение клинического исследования одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол № 6 от 30 июня 2021 г.).

**Критерии невключения**

Дети, имеющие в анамнезе тяжелые аллергические реакции на перепелиные или куриные яйца, аминок-

гликозиды; гиперчувствительность к любому из компонентов тривакцины; длительное применение (более 14 дней) иммунодепрессантов, гормональных и иммуномодулирующих препаратов в течение 6 мес, предшествующих исследованию; любое подтвержденное или предполагаемое иммуносупрессивное или иммунодефицитное состояние; наличие дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности, нарушений функции печени или почек, установленных при физикальном обследовании или лабораторными тестами; выраженные врожденные дефекты или клинически значимые хронические заболевания, подтвержденные документально или объективным обследованием; дети, страдающие на момент включения в наблюдение острыми инфекционными



**Рис. 1.** Дизайн исследования

**Fig. 1.** Study design

заболеваниями или обострением хронических заболеваний; вакцинация любой вакциной менее чем за 4 нед до включения в исследование.

### **Целевые показатели исследования** **Основные показатели исследования**

Оценивали уровень поствакцинальных реакций после введения комбинированной вакцины от ККП на основании выраженности и связи с вакцинацией по количеству наблюдаемых реакций (системных и местных) в течение семи дней после вакцинации — зафиксированных врачами иммунологами-аллергологами, с 8-х по 42-е сут — зафиксированных родителями добровольцев (по данным дневников самонаблюдения); телефонных звонков врачей иммунологов-аллергологов родителям добровольцев на 14-е и 21-е сут после вакцинации; результатов оценки неврологического статуса, проведенной во время первого и последнего визита; результатов физикального осмотра при каждом посещении врача иммунолога-аллерголога.

Системные реакции оценивали следующим образом: отсутствует — отсутствие симптомов; слабая степень выраженности реакции — повышение температуры до 37,0–37,5 °С; средняя степень выраженности — симптомы, заметно нарушающие нормальную ежедневную деятельность, повышение температуры до 37,6–38,5 °С; сильная реакция — симптомы, препятствующие нормальной ежедневной деятельности, повышение температуры более 38,6 °С. Местные реакции оценивали следующим образом: отсутствует — отсутствие симптомов; слабая степень выраженности реакции — гиперемия диаметром до 50 мм или инфильтрат диаметром до 25 мм; средняя степень выраженности реакции — гиперемия диаметром более 50 мм или инфильтрат диаметром 26–50 мм; сильная степень выраженности реакции — инфильтрат более 50 мм в диаметре.

**Безопасность** комбинированной вакцины от ККП изучалась на основании мониторинга лабораторных исследований, включающих в себя динамическое определение показателей общего клинического анализа крови (уровень гемоглобина, скорость оседания эритроцитов, лейкоцитарная формула, тромбоциты, эритроциты), биохимического анализа крови (содержание глюкозы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего уровня билирубина, общего белка, мочевины, креатинина, С-реактивного протеина), иммунограммы (уровень IgE, IgA, IgM, IgG сыворотки крови) и общего анализа мочи (относительная плотность, удельный вес, цвет, прозрачность, уровень белка, глюкозы, эритроцитов и лейкоцитов) перед вакцинацией и после вакцинации на 42-й день.

**Иммуногенная активность** тривакцины (корь-краснуха-паротит) оценивалась на основании определения в парных сыворотках крови уровня специфических антител IgG к вирусам кори и краснухи (до вакцинации и через 30 дней после иммунизации) и к вирусу эпидемического паротита (до и через 42 дня после вакцинации) в реакции иммуноферментного анализа с расчетом средней геометрической титров и фактора сероконверсии, уровня сероконверсии (%) и уровня серопротекции (%). Для проведения реакции иммуноферментного анализа использовали диагностические системы «ИФА-Корь-IgG», «ИФА-Краснуха-IgG», «ИФА-Паротит-IgG» («ЭКОлаб»).

Уровень сероконверсии определялся как доля лиц, у которых наблюдался прирост специфических антител к вирусам кори, эпидемического паротита и краснухи после введения вакцины в 4 и более раза по сравне-

нию с фоновым уровнем антител. Фактор сероконверсии — это кратность прироста специфических антител к вирусам кори, эпидемического паротита и краснухи после вакцинации. Защитным титром при кори являлся индивидуальный уровень специфических антител согласно инструкции по применению диагностической системы «ИФА-Корь-IgG» (регистрационное удостоверение № ФСР 2010/07674 от 10 мая 2018 г.) в концентрации специфических антител IgG  $\geq 0,18$  МЕ/мл. Защитным титром при краснухе — индивидуальный уровень антител в соответствии с инструкцией по применению набора реагентов «ИФА-Краснуха-IgG» (регистрационное удостоверение № ФСР 2010/08229 от 23 мая 2018 г.) в концентрации специфических антител IgG  $> 10$  МЕ/мл. Защитным титром при эпидемическом паротите — индивидуальный уровень антител 1 : 200 и выше, что соответствовало инструкции к диагностической системе «ИФА-Паротит-IgG» (регистрационное удостоверение № ФСР 2012/13216 от 19 июня 2018 г.).

Все парные сыворотки крови были зашифрованы, до исследования находились в холодильнике при температуре  $-20$  °С и исследовались одновременно. Постановка ИФА для исследования парных сывороток крови осуществлялась на базе лаборатории детских вирусных инфекций НИИ ВС им. И.И. Мечникова (г. Москва).

**Профилактическую эффективность** вакцины анализировали по количеству случаев заболевания корью, краснухой и эпидемическим паротитом в группе привитых детей в течение 2 лет после проведенной вакцинации.

### **Статистический анализ**

#### **Методы статистического анализа**

Статистическая обработка данных проведена с использованием компьютерных программ — электронные таблицы Microsoft Excel для Windows и IBM SPSS Statistics 26 (лицензированный продукт).

При статистическом анализе проведен расчет средних величин параметров в виде  $M \pm m$  (средняя величина параметров  $\pm$  стандартное отклонение). Статистические различия между показателями для количественных данных оценивали с помощью одностороннего критерия Вилкоксона и критерия Манна – Уитни, для качественных показателей — критерия  $\chi^2$  Пирсона. Достоверными считались различия при  $p \leq 0,05$ .

### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

#### **Формирование выборки исследования**

В основную группу вошли 30 детей, родившиеся ранее с очень низкой массой тела (1001–1500 г), привитые комбинированной вакциной против кори, краснухи, эпидемического паротита. В группу сравнения включены 30 детей, родившиеся доношенными, привитые комбинированной вакциной против кори, краснухи, эпидемического паротита. Выборка формировалась из детей, подлежащих вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита, включенных в месячный план профилактических прививок врачей-педиатров участковых ГБУЗ ПК «Городская детская клиническая поликлиника № 5», ГБУЗ ПК «Детская клиническая больница имени П.И. Пичугина», ГБУЗ ПК «Городская детская клиническая больница № 3 им. Корюкиной И.П.». Сформированные группы наблюдения были идентичны по полу и возрасту, по социальному составу являлись неорганизованными детьми. Перед вакцинацией всем детям проводилась оценка физического и нервно-психического развития: значимых отклонений, противопоказаний для вакцинации не выявлено.

### Анализ в возрастных группах

Дети основной группы родились у мам преимущественно в возрасте 18–29 лет — в 63,3% (19/30), старше 30 лет — в 36,6% (11/30) случаев. В группе сравнения дети родились у мам в возрасте 18–29 лет в 66,6% (20/30), старше 30 лет — в 33,3% (10/30) случаев, без статистически значимых различий ( $p = 0,787$ ). От первой беременности появились на свет 40,0% (12/30) детей основной группы и 60,0% (18/30) детей второй группы ( $p = 0,121$ ); от первых родов — 50,0% (15/30) детей первой группы и 66,7% (20/30) детей второй группы ( $p = 0,191$ ).

Среди матерей всех детей, родившихся прежде срока, имели место хронические соматические заболевания, наиболее частыми из них были заболевания мочеполовой сферы, доля которых составила 70,0% (21/30), анемия — 70,0% (21/30), сахарный диабет — 23,3% (7/30) случаев, артериальная гипертензия — 20,0% (6/30), ожирение — 16,6% (5/30), бронхиальная астма — 10,0% (3/30), хронический холецистит — 10,0% (3/30), диффузный токсический зоб — 10,0% (3/30) соответственно. Акушерский анамнез был отягощен у 36,6% (11/30) матерей (аборт).

Среди матерей детей, родившихся доношенными, в анамнезе наиболее часто выявлялись заболевания мочеполовой сферы, удельный вес которых составил 53,3% (16/30), анемия — 46,6% (14/30) случаев, сахарный диабет — 13,3% (4/30), артериальная гипертензия — 6,7% (2/30) соответственно. Акушерский анамнез был отягощен у 30,0% (9/30) матерей (аборт).

Неблагоприятное течение беременности у матерей детей первой группы чаще всего было обусловлено развитием преэклампсии — в 23,3% (7/30) случаев, отеками беременных — в 16,6% (5/30), угрозой прерывания — в 36,7% (11/30), перенесли ОРИ 56,7% (17/30); во второй группе угроза прерывания имела место в 20,0% (6/30), преэклампсия — в 10,0% (3/30) случаев, отеки беременных — в 6,7% (2/30), перенесли ОРИ 30,0% (9/30); сепсис — 3,0% (1/30).

Путем экстренного кесарева сечения было рождено 60,0% (18/30) детей основной группы (6 — дистресс плода, 7 — тяжелая преэклампсия, 5 — преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты) и 16,7% (5/30) — группы сравнения (3 — по причине тяжелой преэклампсии матери и 2 — слабость родовой деятельности) ( $p < 0,001$ ).

Среди детей основной группы установлено, что роды часто осложнялись длительным безводным периодом — в 16,7% (5/30) случаев, предлежанием плаценты — 16,7% (5/30), преждевременным излитием околоплодных вод — 20,0% (6/30), отслойкой нормально расположенной плаценты — 16,7% (5/30).

Среди детей группы сравнения: слабость родовой деятельности — 13,3% (4/30) случаев, длительный безводный период — 10,0% (3/30), неполное предлежание плаценты — 10,0% (3/30).

На I этапе выхаживания новорожденных все дети, родившиеся недоношенными, получали респираторную поддержку (100%). Неинвазивную искусственную вентиляцию легких получили 76,7% (23/30) детей с очень низкой массой тела, на искусственной вентиляции легких находились 23,3% (7/30) младенцев. На I и II этапах выхаживания новорожденных 86,7% (26/30) детей получали антибактериальное лечение. Все дети основной группы на I и II этапах выхаживания новорожденных находились в условиях кувеза с постоянной дотацией кислорода (100%). Среди детей основной группы исклю-

чительно искусственное вскармливание имело место в 63,3% (19/30) случаев, в группе сравнения — в 13,3% (4/30) ( $p < 0,001$ ).

В структуре первичной заболеваемости статистически значимо чаще у детей, родившихся раньше срока, включенных в клиническое наблюдение, преобладали поражения центральной нервной системы, ретинопатия и анемия (см. табл. 1).

### Основные результаты исследования

Оценка поствакцинальных реакций после иммунизации комбинированной вакциной от ККП в условиях проспективного клинического исследования в группе привитых доношенных детей и в группе привитых доношенных детей не выявила достоверных различий в частоте несерьезных (незначительных) нежелательных явлений. Суммарное число общих вакцинальных реакций в группе привитых доношенных детей составило 10,0% против 3,3% в группе привитых доношенных детей ( $p = 0,301$ ). В группе привитых детей, родившихся недоношенными, отмечена системная незначительная реакция у одного ребенка (3,3%) на 22-й день после проведения вакцинации в виде однократного подъема температуры в течение дня до субфебрильных цифр (37,5 °C), которая прошла самостоятельно, без назначения лекарственных средств. В группе привитых здоровых детей, родившихся доношенными, общих реакций зарегистрировано не было.

Местные реакции проявлялись в виде гиперемии и болезненности слабой степени выраженности в месте инъекции: у 6,7% детей в основной группе и 3,3% — в группе сравнения. Местные реакции у всех детей проходили самостоятельно, без медицинского вмешательства, в течение первых двух суток после вакцинации. Комбинированных реакций зарегистрировано не было.

Анализ субъективных ощущений у участников исследования, зафиксированных в дневниках самонаблюдения, не выявил среди привитых детей каких-либо признаков нежелательных явлений, связанных с применением тривакцины. В объективном статусе участников исследования — как в группе детей, родившихся недоношенными, так и в группе доношенных детей — физикальный и неврологический осмотры не выявили отклонений в сравнении с фоновыми показателями до вакцинации.

Проведенная оценка безопасности исследуемой комбинированной вакцины от ККП по результатам мониторинга за показателями общего анализа крови в динамике не выявила негативного влияния иммунизации на организм привитых детей, родившихся недоношенными. Результаты исследований общеклинического анализа крови у привитых в динамике находились в пределах возрастной нормы как до начала вакцинации, так и на 42-й день после нее (табл. 2). Результаты исследований биохимического анализа крови привитых детей в обеих группах наблюдения в динамике представлены в табл. 3.

Основные показатели биохимического анализа крови детей как до вакцинации, так и на 42-й день после профилактической прививки (в соответствии с программой исследования) оставались в пределах физиологической нормы и не имели достоверных различий в динамике между фоновыми показателями и показателями, полученными после вакцинации, в обеих группах наблюдения ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 2.** Показатели общеклинического анализа крови среди привитых детей в обеих группах наблюдения ( $M \pm m$ )  
**Table 2.** Parameters of clinical blood analysis among vaccinated children in both groups ( $M \pm m$ )

Показатели гемограммы	Норма	Недоношенные дети ( $n = 30$ )			Доношенные дети ( $n = 30$ )			Уровень статистической значимости различий ( $p$ ) между показателями среди детей, родившихся доношенными и недоношенными	
		До вакцинации	42-й день после вакцинации	$p^1$	До вакцинации	42-й день после вакцинации	$p^2$	До вакцинации	42-й день после вакцинации
Эритроциты, $10^{12}/л$	3,6–4,9	4,3 ± 0,4	4,4 ± 0,4	0,379	4,3 ± 0,4	4,3 ± 0,4	0,630	0,929	0,255
Гемоглобин, г/л	110–140	120,5 ± 6,4	120,9 ± 6,5	0,974	120,9 ± 6,5	121,5 ± 6,4	0,490	0,609	0,801
Лейкоциты, $10^9/л$	4,1–12,0	6,7 ± 1,5	6,9 ± 1,6	0,339	6,8 ± 1,7	7,3 ± 1,7	0,341	0,695	0,437
Палочкоядерные нейтрофилы, %	0–5	2,3 ± 1,3	2,2 ± 1,1	0,860	2,3 ± 0,9	2,2 ± 1,0	0,924	0,694	0,793
Сегментоядерные нейтрофилы, %	25–60	33,8 ± 5,4	32,1 ± 4,9	0,405	31,2 ± 4,9	30,4 ± 3,8	0,411	0,066	0,070
Лимфоциты, %	24–60	55,8 ± 5,3	58,2 ± 4,2	0,245	56,9 ± 4,4	59,1 ± 3,6	0,077	0,578	0,124
Моноциты, %	2–10	4,5 ± 1,7	4,2 ± 1,8	0,587	5,3 ± 1,9	4,8 ± 1,9	0,304	0,103	0,232
Эозинофилы, %	0–5	3,5 ± 1,3	3,1 ± 1,1	0,144	3,7 ± 1,3	3,3 ± 1,2	0,133	0,431	0,438
Тромбоциты, $10^9/л$	160–390	274,2 ± 54,3	251,9 ± 54,9	0,190	269,2 ± 54,1	273,7 ± 44,8	0,845	0,853	0,115
СОЭ, мм/час	0–12	5,6 ± 2,2	5,2 ± 2,1	0,537	5,0 ± 2,5	5,0 ± 2,6	0,863	0,209	0,469

*Примечание.*  $p^1$  — уровень статистической значимости различий между показателями до вакцинации и после вакцинации среди детей, родившихся недоношенными;  $p^2$  — уровень статистической значимости различий между показателями до вакцинации и после вакцинации среди детей, родившихся доношенными. СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

*Note.*  $p^1$  — level of statistical significance of differences between pre-vaccination and post-vaccination indicators in preterm infants;  $p^2$  — level of statistical significance of differences between pre-vaccination and post-vaccination indicators in full-term infants. ESR (СОЭ) — erythrocyte sedimentation rate.

**Таблица 3.** Основные показатели биохимического анализа крови среди привитых детей в обеих группах наблюдения ( $M \pm m$ )  
**Table 3.** Main parameters of biochemical blood count among vaccinated children in both observation groups ( $M \pm m$ )

Показатели биохимического анализа крови	Норма	Недоношенные дети ( $n = 30$ )			Доношенные дети ( $n = 30$ )			Уровень статистической значимости различий ( $p$ ) между показателями среди детей, родившихся доношенными и недоношенными	
		До вакцинации	42-й день после вакцинации	$p^1$	До вакцинации	42-й день после вакцинации	$p^2$	До вакцинации	42-й день после вакцинации
АЛТ, Ед/л	0–56,0	20,3 ± 6,4	19,3 ± 7,8	0,509	21,6 ± 5,5	19,8 ± 5,4	0,121	0,509	0,504
АСТ, Ед/л	0–84,0	31,3 ± 6,2	28,7 ± 6,9	0,269	29,4 ± 5,8	28,7 ± 6,2	0,593	0,269	0,767
Билирубин общий, мкмоль/л	1,7–21,4	7,2 ± 1,8	7,3 ± 2,8	0,198	6,6 ± 2,2	6,7 ± 3,1	0,762	0,198	0,300
Белок общий, г/л	57,0–85,0	68,4 ± 6,3	66,9 ± 7,8	0,371	69,5 ± 6,1	69,4 ± 6,2	0,926	0,371	0,135
Мочевина, ммоль/л	1,7–8,3	4,2 ± 0,9	4,1 ± 1,0	0,143	3,8 ± 1,1	4,4 ± 1,3	0,029*	0,143	0,359
Креатинин, мкмоль/л	35–110	59,2 ± 16,6	56,9 ± 16,8	0,463	55,4 ± 12,9	52,4 ± 11,2	0,350	0,463	0,459
Глюкоза, ммоль/л	3,3–6,1	4,7 ± 0,7	4,5 ± 0,7	0,133	4,4 ± 0,7	4,4 ± 0,7	0,970	0,133	0,630
СРБ, мг/л	0–6	0,9 ± 1,5	0,8 ± 1,9	0,217	1,6 ± 2,1	0,7 ± 1,7	0,134	0,217	0,869

*Примечание.*  $p^1$  — уровень статистической значимости различий между показателями до вакцинации и после вакцинации среди детей, родившихся недоношенными;  $p^2$  — уровень статистической значимости различий между показателями до вакцинации и после вакцинации среди детей, родившихся доношенными; <\*> — значимость показателя  $p < 0,05$ . АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; СРБ — С-реактивный белок.

*Note.*  $p^1$  — level of statistical significance of differences between pre-vaccination and post-vaccination indicators in preterm infants;  $p^2$  — level of statistical significance of differences between pre-vaccination and post-vaccination indicators in full-term infants; <\*> — indicator's significance  $p < 0,05$ . ALT (АЛТ) — alanine aminotransferase; AST (АСТ) — aspartate aminotransferase; CRP (СРБ) — C-reactive protein.

**Таблица 4.** Иммунологические показатели в сыворотках крови привитых детей в обеих группах наблюдения ( $M \pm m$ )  
**Table 4.** Immunological parameters in serum of vaccinated children in both observation groups ( $M \pm m$ )

Время взятия крови	Иммунологические показатели			
	IgA, г/л	IgM, г/л	IgG, г/л	IgE, Ед/мл
Нормальный диапазон	0,26–0,74	0,35–0,81	5,65–17,65	0–60
Недоношенные дети (n = 30)				
До вакцинации	0,38 ± 0,09	0,54 ± 0,14	7,33 ± 2,55	21,9 ± 16,5
42-й день после вакцинации	0,40 ± 0,12	0,59 ± 0,11	8,10 ± 2,53	21,7 ± 16,2
p	0,299	0,136	0,245	0,910
Доношенные дети (n = 30)				
До вакцинации	0,41 ± 0,10	0,55 ± 0,13	8,05 ± 2,30	26,39 ± 14,94
42-й день после вакцинации	0,43 ± 0,12	0,59 ± 0,13	9,02 ± 3,04	27,55 ± 17,67
p	0,496	0,202	0,062	0,863
Уровень статистической значимости различий (p) между показателями у доношенных и недоношенных детей				
До вакцинации	0,185	0,824	0,217	0,231
42-й день после вакцинации	0,450	0,900	0,231	0,188

Результаты исследований уровня содержания иммуноглобулинов в сыворотках крови привитых детей в обеих группах наблюдения в динамике представлены в табл. 4.

Существенных изменений в уровне содержания IgA, IgM, IgG, IgE в сыворотках крови в динамике в обеих группах проведенного клинического наблюдения выявлено не было.

Показатели общеклинического анализа мочи у всех детей — как до вакцинации в группе недоношенных и доношенных детей, так и после нее — были в пределах референсных значений и не имели клинически значимых отклонений (относительная плотность, удельный вес, цвет, прозрачность, уровень белка, глюкозы, эритроциты, лейкоциты) от физиологической нормы. Ни у одного привитого ребенка в обеих группах наблюдения не отмечалось протеинурии, гематурии, глюкозурии, лейкоцитурии.

Фоновое серологическое обследование перед иммунизацией выявило отсутствие специфических антител к кори (менее 0,18 МЕ/мл) у 28 детей основной группы и у 29 детей группы сравнения. Серонегативными (менее 1 : 200) к вирусу эпидемического паротита и краснухи (менее 10 МЕ/мл) в основной группе оказалось

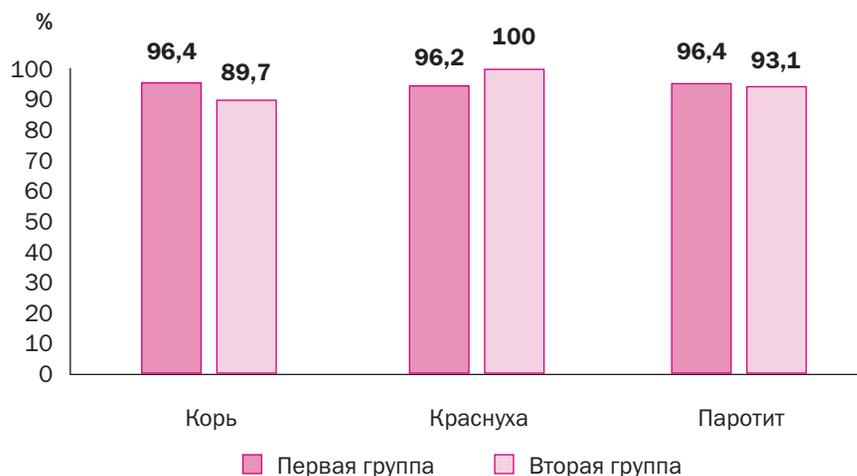
28 и 26 детей соответственно против 29 и 26 детей в группе сравнения. Полученные результаты свидетельствовали об однородности групп наблюдения по фоновому содержанию специфических антител к вирусам кори, эпидемического паротита и краснухи.

Серологическое обследование через 30 дней после иммунизации в основной группе привитых комбинированной вакциной (корь-краснуха-паротит) выявило сероконверсию к вирусам кори и краснухи в 96,4 и 96,2% соответственно; через 42 дня к вирусу эпидемического паротита — 96,4% (рис. 2).

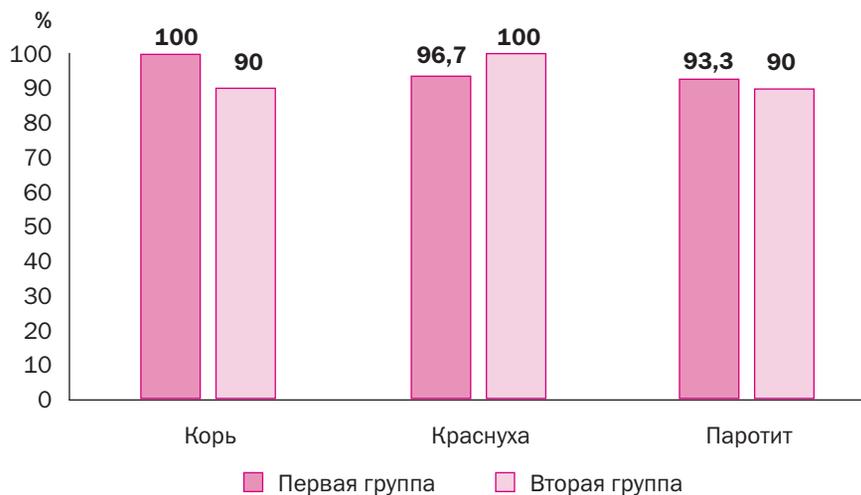
В группе сравнения среди доношенных детей уровень сероконверсии был также достаточно высоким и не имел достоверных различий с показателями основной группы: к вирусам кори — 89,7%, краснухи — 100% и эпидемического паротита — 93,1%.

Уровень серопротекции в основной группе привитых детей составил к вирусам кори — 100%, краснухи — 96,7% и эпидемического паротита — 93,3% (рис. 3).

В группе сравнения уровень серопротекции к вирусам кори, краснухи и эпидемического паротита составил 90,0; 100 и 90,0% соответственно. Достоверных раз-



**Рис. 2.** Уровень сероконверсии среди привитых детей в обеих группах наблюдения, %  
**Fig. 2.** Level of seroconversion of vaccinated children in both observation groups, %



**Рис. 3.** Уровень серопротекции среди привитых детей в обеих группах наблюдения, %  
**Fig. 3.** Level of seroconversion of vaccinated children in both observation groups, %

личий по уровню серопротекции между исследуемыми группами наблюдения не отмечено.

Не имел достоверных различий и среднегеометрический титр антител (СГТ) среди привитых детей в обеих группах наблюдения. В отношении вируса кори СГТ составил у детей основной группы, привитых тривакциной от ККП,  $0,47 \log_2 x$ , в отношении вируса краснухи —  $32,4 \log_2 x$ , в отношении вируса эпидемического паротита —  $297,5 \log_2 x$  (рис. 4).

В группе сравнения среди привитых детей показатель СГТ составил к вирусам кори  $0,47 \log_2 x$ , краснухи —  $332,9 \log_2 x$  и эпидемического паротита —  $274,2 \log_2 x$ . Сравнительная оценка иммунного ответа на коревой

и краснушный компоненты на 30-й день и эпидемического паротита на 42-й день после иммунизации выявила отсутствие достоверных различий в содержании в сыворотке крови коревых, краснушных и паротитных антител в исследуемых группах наблюдения. Повышение средних геометрических титров антител к вирусам кори, краснухи и эпидемического паротита после вакцинации по сравнению с исходным титром специфических антител (фактор сероконверсии) составило в основной группе 3,6 раза, 44,3 раза и 2,8 раза соответственно, среди привитых детей группы сравнения — 3,3 раза, 38,8 раза и 2,7 раза соответственно без статистически значимых различий между группами ( $p > 0,05$ ).



**Рис. 4.** Уровень гуморального иммунитета к вирусам кори, краснухи и эпидемического паротита (СГТ) у детей второго года жизни до вакцинации и после иммунизации комбинированной тривакциной от ККП

**Fig. 4.** Humoral immunity to measles, rubella and parotitis viruses in children of the second year of life before and after immunization with combined trivalent vaccine Vaktrivir (measles-mumps-parotitis)

*Примечание.* <\*> — значимость различий ( $p < 0,05$ ) при сравнении с фоновыми показателями.

*Note.* <\*> — significance of the differences ( $p < 0,05$ ) compared to background data.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

За последние годы опубликовано большое количество работ по эпидемиологическим и педиатрическим аспектам кори, краснухи и эпидемического паротита и значимости этих инфекций для национального здравоохранения [4–10]. Особое внимание во всех исследованиях уделялось вопросам вакцинопрофилактики этих инфекций и их влиянию на эпидемический процесс при разных стратегиях иммунизации. Единым во всех исследованиях является признание того, что вакцинопрофилактика — единственно действенный инструмент управления эпидемическим процессом кори, краснухи и эпидемического паротита.

Для реализации программ «Элиминация кори, краснухи и достижения спорадической заболеваемости эпидемическим паротитом» в СССР успешно использовались отечественные моновакцины: коревая культуральная живая — с 1963 г., краснушная культуральная живая — с 2011 г., паротитная культуральная живая — с 1981 г. (до этого кратковременно массово вакцинировали детей с 1974 по 1977 г.), в Российской Федерации применяются паротитно-коревая дивакцина — с 2001 г., тривакцина корь-краснуха-паротит — с 2020 г. [2, 11].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных вопросам организации вакцинопрофилактики кори, краснухи и эпидемического паротита среди детей и взрослых из числа групп риска по заболеваемости [6, 8, 10, 12–14], в сложившейся эпидемической ситуации необходимо совершенствование тактики вакцинопрофилактики этих инфекций. Особенно нуждаются в вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита дети, родившиеся недоношенными, входящие в наиболее восприимчивую группу риска.

Введение комбинированной тривакцины от ККП детям, родившимся недоношенными, выявило высокую ее профилактическую эффективность, подтвердило высокий профиль безопасности и высокую иммуногенную активность в отношении коревого, краснушного и паротитного компонентов, хорошую переносимость и низкий уровень поствакцинальных реакций после иммунизации, сопоставимые при ее использовании для вакцинации детей, родившихся доношенными.

### Ограничения исследования

Необходимо подчеркнуть: несмотря на то, что вакцинация против кори, краснухи, эпидемического паротита проводится в 12 мес жизни, когда иммунный ответ детей, родившихся прежде срока, сопоставим с иммунным ответом доношенных и вакцины обладают такой же иммуногенностью и эффективностью, в последние годы недоношенные дети составляют значительную долю непривитых или несвоевременно привитых детей [15–17]. При этом одной из основных причин отсрочки иммунизации является не медицинский отвод с наличием регламентированных противопоказаний, а опасения медицинских работников поствакцинальных реакций, что не имеет под собой научного основания и ставит под угрозу здоровье детей [17]. Следовательно, врачам-педиатрам участковым необходимо знать особенности вакцинации детей, родившихся прежде срока, владеть информацией по безопасности и профилактической эффективности прививок против кори, краснухи и эпидемического паротита, чтобы с уверенностью рекомендовать вакцинацию детей этой особой группы риска.

Перспективное наблюдение в течение двух лет за детьми, привитыми комбинированной тривакциной

от ККП, с целью оценки ее профилактической эффективности как в основной группе, так и в группе сравнения не выявило случаев кори, краснухи и паротитной инфекции.

### Интерпретация результатов исследования

При анализе результатов в ходе проспективного сравнительного клинического наблюдения за применением комбинированной вакцины от ККП среди детей, родившихся недоношенными, в сравнении с доношенными выявлено, что как в основной, так и в группе сравнения все поствакцинальные реакции характеризовались слабой степенью выраженности и статистически достоверных различий в их возникновении между двумя группами наблюдения не отмечалось. Серьезных поствакцинальных реакций, в том числе со стороны нервной системы (проявлений серозного менингита), и поствакцинальных осложнений после иммунизации отмечено не было. Используемая тривакцина от ККП после иммунизации не оказывает негативного влияния на основные показатели иммунограммы, общего и биохимического анализов крови. Иммуногенная активность комбинированной вакцины от ККП среди привитых детей, родившихся раньше срока, была высокой в отношении коревого, паротитного и краснушного компонентов и сопоставимой с данными показателями при иммунизации детей, родившихся доношенными. Проспективное наблюдение в течение двух лет за привитыми детьми комбинированной вакциной от ККП с оценкой ее профилактической эффективности как в основной группе, так и в группе сравнения не выявило случаев кори, краснухи и эпидемического паротита.

В результате проведенного исследования подтверждены данные высокого профиля безопасности, высокой иммуногенной активности, низкого уровня поствакцинальных реакций после иммунизации и профилактической эффективности комбинированной вакцины от ККП среди детей, родившихся недоношенными, которые были сопоставимы с ранее полученными данными [6] при иммунизации детей, родившихся доношенными. Проведенное исследование позволяет внедрить в медицинскую деятельность медицинских организаций технологию вакцинации недоношенных детей против кори, краснухи и эпидемического паротита.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение комбинированной тривакцины от ККП детям, родившимся недоношенными, выявило ее высокую профилактическую эффективность (отсутствие случаев кори, краснухи и эпидемического паротита среди привитых в условиях проспективного наблюдения в течение 2 лет), подтвердило высокий профиль безопасности (отсутствие каких-либо патологических отклонений в показателях общего анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи и содержания общего IgE в динамике), высокие иммуногенные свойства (сероконверсия к вирусам кори и краснухи в 96,4 и 96,2% соответственно, к вирусу эпидемического паротита — 96,4%; фактор сероконверсии в отношении коревого компонента — 3,6 раза, краснушного — 44,3 раза, паротитного — 2,8 раза) и хорошую переносимость (отсутствие отклонений в объективном статусе среди привитых по сравнению с фоновыми показателями), низкий уровень поствакцинальных реакций после иммунизации (3,3%) и схожую переносимость среди доношенных детей. В целях предупреждающего воздействия на эпидемический про-

цесс кори, краснухи и эпидемического паротита важно использовать такую медицинскую технологию, как вакцинация здоровых детей, с сокращением числа медицинских отходов, с одной стороны, и иммунизацию в приоритетной группе риска — детей, родившихся ранее срока, с другой стороны, для обеспечения своевременного охвата профилактическими прививками. Применение среди детей, родившихся недоношенными, комбинированной высокоиммуногенной тривакцины Вактривир (корь-краснуха-паротит) позволит на 4,5% увеличить своевременность вакцинации особой группы риска — детей раннего возраста.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

В.В. Семериков — концепция и дизайн исследования, планирование, участие в написании текста рукописи, участие в редактировании и утверждении окончательного варианта статьи для публикации.

Н.О. Якобчук — участие в проведении исследования, сбор данных, участие в статистической обработке данных, участие в написании текста рукописи.

Л.В. Софронова — концепция и дизайн исследования, планирование, поисково-аналитическая работа при написании статьи.

Н.В. Юминова — лабораторный этап исследования, участие в написании текста рукописи.

Н.Н. Воробьева — участие в проведении исследования, участие в редактировании текста статьи для публикации.

Н.А. Контаров — лабораторный этап исследования, поисково-аналитическая работа при написании статьи.

#### AUTHORS' CONTRIBUTION

Vadislav V. Semernikov — study concept and design, planning, manuscript writing and editing, manuscript final version approval for the publication.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Вакцины и вакцинация: национальное руководство* / под ред. В.В. Зверева, Б.Ф. Семенова, Р.М. Хаитова. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. — 880 с. [Vaktsiny i vaktsinatsiya: National guidelines. Zvereva VV, Semenova BF, Haitova RM, eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 880 p. (In Russ).]
2. Бинятова А.С., Юнасова Т.Н., Ильясова Т.Н. и др. Анализ качества комбинированной отечественной вакцины для профилактики кори, краснухи и паротита // *Вопросы вирусологии*. — 2022. — Т. 67. — № 5. — С. 414–422. — doi: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-131> [Binyatova AS, Unasova TN, Iliasova TN, et al. Quality analysis of a combined domestic vaccine for the prevention of measles, rubella and mumps. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2022;67(5):414–422. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-131>]
3. *ВАКТРИВИР. Комбинированная вакцина против кори, краснухи и паротита культуральная живая: инструкция по применению. Регистрационное удостоверение № ЛП-№(001494)-(ПГ-РУ). Дата регистрации: 02.12.2022* // Государственный реестр лекарственных средств: официальный сайт. [VAKTRIVIR. Combined live culture measles, rubella and mumps vaccine: drug label. Registration certificate No. ЛП-№(001494)-(ПГ-РУ). Registration date: December 02, 2022. In: *State Register of Medicines: Official website*. (In Russ).] Доступно по: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=0a1cb70a-0f00-4d41-b4b2-9ac96aac4cca](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0a1cb70a-0f00-4d41-b4b2-9ac96aac4cca). Ссылка активна на 01.11.2023.
4. Чернова Т.М., Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Баракина Е.В. Врожденная краснуха и корь в периоде глобальной ликвидации // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2019. — Т. 98. — № 3. — С. 172–179. — doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-172-179> [Chernova TM, Timchenko VN, Pavlova EB, Barakina EV. Congenital rubella and measles in the period of global elimination. *Pediatrics. Journal*

Nina O. Yakobyuk — study conducting, data collection, statistical data processing, manuscript writing.

Lyudmila V. Sofronova — study concept and design, planning, search and analytical work for manuscript writing.

Nadezhda V. Yuminova — laboratory stage of the study, manuscript writing.

Natalia N. Vorobieva — study conducting, manuscript editing for publication.

Nikolay A. Kontarov — laboratory stage of the study, search and analytical work for manuscript writing.

#### 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

**В.В. Семериков**

<https://orcid.org/0000-0002-5346-8104>

**Н.О. Якобчук**

<https://orcid.org/0000-0003-0559-1914>

**Л.В. Софронова**

<https://orcid.org/0000-0001-5524-8191>

**Н.В. Юминова**

<https://orcid.org/0000-0002-7723-4038>

**Н.Н. Воробьева**

<https://orcid.org/0000-0001-5384-5910>

**Н.А. Контаров**

<https://orcid.org/0000-0003-0030-4867>

n.a. G.N. Speransky. 2019;98(3):172–179 p. doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-172-179> (In Russ).]

5. Цвиркун О.В., Герасимова А.Г., Тихонова Н.Т. и др. Заболеваемость корью в разных возрастных группах в период элиминации инфекции // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2017. — Т. 16. — № 3. — С. 18–25. — doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-3-18-25> [Tsvirkun OV, Gerasimova AG, Tikhonova NT, et al. Measles Cases by Age Group during the Elimination of Infection. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(3):18–25. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-3-18-25> (In Russ).]

6. Михеева И.В. Эпидемиологическая ситуация по эпидемическому паротиту в Российской Федерации в 1995–2016 гг. // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2017. — Т. 16. — № 6. — С. 47–53. — doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-6-47-53> [Mikheeva IV. The Epidemiological Situation of Mumps in the Russian Federation in 1995–2016. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(6):47–53. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-6-47-53>]

7. Чехляева Т.С., Цвиркун О.В., Тураева Н.В. и др. Оценка статуса элиминации краснухи в российской федерации в 2019 г. // *Инфекция и иммунитет*. — 2022. — Т. 12. — № 1. — С. 85–94. — doi: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-ATR-1663> [Chekhlyayeva TS, Tsvirkun OV, Turaeva NV, et al. Assessing the 2019 rubella elimination status in the Russian Federation. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*. 2022;12(1):85–94. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-ATR-1663>]

8. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Михеева И.В. Реализация программы иммунизации в Российской Федерации на современном этапе: вызовы, возможности, перспективы // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. —

2018. — № 6. — С. 3–10. — doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2018-6-3-10> [Popova AYu, Ezhlova EB, Melnikova AA, Mikheeva IV. Implementation of the program of immunization in the Russian Federation at the present stage: challenges, opportunities, prospects. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2018;(6):85–94. doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2018-6-3-10> (In Russ).]

9. Цвиркун О.В., Тихонова Н.Т., Тураева Н.В. и др. Характеристика популяционного иммунитета к кори в российской федерации // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2020. — Т. 19. — № 4. — С. 6–13. — doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-4-6-13> [Tsvirkun OV, Tikhonova NT, Turaeva NV, et al. Population Immunity and Structure of Measles Cases in the Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(4):6–13. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-4-6-13>]

10. Тураева Н.В., Фролов Р.А., Цвиркун О.В., Герасимова А.Г. Эпидемиологическая ситуация по эпидемическому паротиту в мире // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2021. — Т. 20. — № 2. — С. 74–82. — doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-2-74-82> [Turaeva NV, Frolov RA, Tsvirkun OV, Gerasimova AG. Characteristics of the epidemiological situation of mumps in the world at the present stage. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(2):74–82. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-2-74-82>]

11. Шамсутдинова О.А. Живые аттенуированные вакцины для иммунопрофилактики // *Инфекция и иммунитет*. — 2017. — Т. 7. — № 2. — С. 107–116. — doi: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2017-2-107-116> [Shamsutdinova OA. Live attenuated vaccines for the immunoprophylaxis // *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*. 2017;7(2):107–116. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2017-2-107-116>]

12. Семериков В.В., Лаврентьева И.Н., Таточенко В.К. и др. — М.: ИПК «Звезда»; 2002. — 175 с. [Semerikov VV, Lavrent'eva IN, Tatochenko VK, et al. *Krasnukha*. Moscow: IPK "Zvezda"; 2002. 175 p. (In Russ).]

13. Иммунопрофилактика инфекционных болезней у недоношенных детей: методические рекомендации / Союз педиатров

России. — М.: ПедиатрЪ; 2020. — 52 с. [*Immunoprofilaktika infektsionnykh boleznei u nedonoshennykh detei*: Guidelines. The Union of Pediatricians of Russia. Moscow: Peditr; 2020. 52 p. (In Russ).]

14. Брико Н.И., Фельдблюм И.В., Субботина К.А. и др. Вакцинопрофилактика инфекционных заболеваний у взрослых // *Журнал инфектологии*. — 2018. — Т. 10. — № 2. — С. 5–16. — doi: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-2-5-16> [Briko NI, Feldblium IV, Subbotina KA, et al. Vaccinal prevention of infectious diseases in adults. *Journal Infectology*. 2018;10(2):5–16. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-2-5-16>]

15. Костинов М.П., Андреева Н.П., Петрова Т.И. Клиническая и эпидемиологическая эффективность вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у детей // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. — 2013. — № 3. — С. 45–52. [Kostinov MP, Andreeva NP, Petrova TI. Clinical and epidemiological efficiency of the prevention of pneumococcal infection with vaccine in infants. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2013;(3):45–52 p. (In Russ).]

16. Харит С.М., Каплина С.П., Рулева А.А. и др. Недоношенные дети: безопасность вакцинации и специфический иммунный ответ // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2015. — Т. 4. — № 4. — С. 61–66. — doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2015-14-4-61-66> [Kharit SM, Kaplina SP, Ruleva AA, et al. Prematurely Born Children: Vaccination — Safety and Specific Immune Response. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2015;14(4):61–66. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2015-14-4-61-66> (In Russ).]

17. Флоринская Е.Б., Кешишян Е.С. Вакцинация недоношенных детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2021. — Т. 66. — № 6. — С. 6–16. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-6-6-16> [Florinskaya EB, Keshishyan ES. Immunization of preterm infants. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(6):6–16. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-6-6-16>]

Статья поступила: 19.11.2023, принята к печати: 16.04.2024  
The article was submitted 19.11.2023, accepted for publication 16.04.2024

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Семериков Вадислав Васильевич**, д.м.н. [**Vadislav V. Semerikov**, MD, PhD]; **адрес**: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2 [**address**: 2, Poleyaya Str., Perm, 614990, Russian Federation]; **e-mail**: metodk kib1@yandex.ru.; **eLibrary SPIN**: 8045-4451

**Якобюк Нина Олеговна** [**Nina O. Yakobyuk**, MD]; **e-mail**: nina40000@yandex.ru; **eLibrary SPIN**: 3465-4231

**Софронова Людмила Васильевна**, д.м.н. [**Lyudmila V. Sofronova**, MD, PhD]; **e-mail**: peditr-17@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 3539-2619

**Юминова Надежда Васильевна**, д.б.н. [**Nadezhda V. Yuminova**, MD, PhD]; **e-mail**: yuminova@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 3978-3647

**Воробьева Наталья Николаевна**, д.м.н. [**Natalia N. Vorobjeva**, MD, PhD]; **e-mail**: infect-perm@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 9064-6977

**Контаров Николай Александрович**, к.б.н. [**Nikolay A. Kontarov**, PhD]; **e-mail**: kontarov@mail.ru

О.В. Захарова

Независимый исследователь

# Актуальность, полнота и качество доказательств применения урсодезоксихолевой кислоты при гипербилирубинемии новорожденных

Автор, ответственный за переписку:

Захарова Олеся Владимировна, специалист по методологии систематических обзоров, неонатолог, Российская Федерация

E-mail: [pediatrics\\_rus@mail.ru](mailto:pediatrics_rus@mail.ru)

**Обоснование.** Наивысшими доказательствами эффективности и безопасности методов лечения, применяемых в клинической практике, считаются систематические обзоры. Достоверность результатов и выводов систематических обзоров напрямую связана с их качеством. **Цель исследования** — оценить актуальность, полноту и методологическое качество опубликованных систематических обзоров, посвященных оценке эффективности урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) для лечения гипербилирубинемии новорожденных. **Материалы и методы исследования.** Проведено метаэпидемиологическое методологическое исследование. Поиск источников доказательств выполнен в ноябре 2023 г. в специализированных базах данных MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), LILACS, CNKI, LENS.ORG, eLibrary.Ru, в регистрах ClinicalTrials.gov, ICTRP, ISRCTN, PROSPERO, а также в поисковиках Google Академия и Google. Дополнительно просмотрены списки литературы и цитирования отобранных публикаций. В исследование включены только систематические обзоры и рандомизированные клинические испытания. Поиск исследований выполнен для оценки актуальности и полноты систематических обзоров. Систематический обзор признан актуальным, если в его анализ включены наиболее новые исследования. Систематический обзор признан полным, если в его анализ включены все идентифицированные исследования, которые соответствуют критериям включения, заданным авторами обзоров, и опубликованы не позднее даты последнего поиска, проведенного авторами обзоров. Методологическое качество систематических обзоров оценено при помощи вопросника AMSTAR-2. **Результаты.** В результате поиска определены 4 систематических обзора и 23 рандомизированных исследования. Во всех обзорах оценивалось влияние УДХК в сочетании с фототерапией на уровень общего сывороточного билирубина, длительность фототерапии и частоту нежелательных явлений (например, жидкий стул, рвота, сыпь) по сравнению с проведением только фототерапии и/или плацебо. Все систематические обзоры опубликованы в течение последних двух лет, однако уже утратили свою актуальность. В каждом обзоре имеются пропущенные исследования и/или исходы. Методологическое качество обзоров признано чрезвычайно низким. **Заключение.** Учитывая перечисленные недостатки систематических обзоров, к их результатам и выводам следует относиться с осторожностью. С целью получения наиболее точных и достоверных доказательств необходимо проведение нового систематического обзора.

**Ключевые слова:** урсодезоксихолевая кислота, гипербилирубинемия, новорожденный, метаэпидемиологическое исследование, систематический обзор, AMSTAR-2

**Для цитирования:** Захарова О.В. Актуальность, полнота и качество доказательств применения урсодезоксихолевой кислоты при гипербилирубинемии новорожденных. *Педиатрическая фармакология.* 2024;21(2):102–110. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i2.2739>

## ОБОСНОВАНИЕ

Традиционным лечением гипербилирубинемии новорожденных является фототерапия. Появившись в начале 1960-х гг., она до сих пор остается наиболее простым методом снижения токсичности билирубина. Однако в случае неэффективности (например, при высокой скорости прироста билирубина), неправильного применения (при несоблюдении техники эксплуатации ламп), недоступности (при необходимости лечения вне стационара или в наименее экономически развитых регионах), а также в свете появления данных о связи с серьезными заболеваниями (эпилепсией [1, 2], лейкемией [3]) как альтернатива или дополнение интерес представляет фармакотерапия.

В научной литературе имеются упоминания более чем о 10 препаратах [4]. Одним из них является урсодезоксихолевая кислота (УДХК). В российских реко-

мендациях 2017 г. применение УДХК не рекомендовано для лечения гипербилирубинемии новорожденных в силу отсутствия достаточных данных об эффективности и безопасности [5]. Однако с тех пор опубликованы новые исследования и систематические обзоры.

Систематические обзоры считаются наивысшими доказательствами, дающими наиболее объективную оценку эффектов различных вмешательств, применяемых в клинической практике. По недавним подсчетам, количество публикуемых систематических обзоров за последние десятилетия возросло многократно: от 4 обзоров в день в 2000 г. до 80 обзоров в день в 2019 г. [6]. К сожалению, качество публикуемых обзоров, включая Кокрейновские, не всегда соответствует высоким стандартам [7, 8]. Следовательно, достоверность результатов и выводов некоторых из них остается под вопросом.

### Цель исследования

В настоящем исследовании планируется провести системную оценку имеющихся доказательств, а именно оценить актуальность, полноту и методологическое качество опубликованных систематических обзоров, посвященных изучению эффективности УДХК для лечения гипербилирубинемии новорожденных.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено метаэпидемиологическое методологическое исследование. Оформление выполнено в соответствии с международными рекомендациями надлежащей публикационной практики PRISMA, адаптированными для исследований подобного дизайна [9].

### Критерии включения

В исследование включены систематические обзоры, посвященные оценке эффективности УДХК при гипербилирубинемии новорожденных.

Обзоры считались систематическими, если в публикации имелись исследовательский вопрос, критерии включения и исключения источников, выполненный поиск источников не менее чем в двух базах данных, а также оценка риска смещений при помощи любого общепринятого инструмента и вывод, сформулированный на основе результатов включенных исследований.

Для оценки актуальности и полноты систематических обзоров дополнительно проведен поиск рандомизированных и псевдорандомизированных исследований. Рандомизированные и псевдорандомизированные исследования определены как исследования, в которых распределение участников по группам достоверно или вероятно проводилось случайным образом [10].

Гипербилирубинемия новорожденных определена как повышение уровня билирубина крови выше нормативных значений у детей 0–28 сут жизни в соответствии с международными или локальными стандартами.

Исходы, оцениваемые как показатели эффективности УДХК, и вмешательства, с которыми проводилось сравнение эффекта УДХК, не конкретизированы и приняты, как определено авторами обзоров.

### Поиск источников доказательств

В сентябре 2023 г. проведен предварительный поиск источников доказательств в двух базах данных: MEDLINE (PubMed) и CENTRAL. Идентифицировано 2 систематических обзора и 8 рандомизированных исследований. Выполнен интеллектуальный анализ текстов отобранных публикаций: заголовков, аннотаций, ключевых слов и предметных рубрик (MeSH), а также анализ сетей совпадения слов с целью выявления наиболее важных терминов и словосочетаний (R v. 4.1.2 [11] и программный пакет litsearcher [12]). Учитывая данные анализа, стратегия поиска была скорректирована.

Итоговый поиск проведен в ноябре 2023 г. в специализированных базах данных (MEDLINE, CENTRAL, CDSR, LILACS, CNKI, LENS.ORG, eLibrary.Ru), в регистрах (ClinicalTrials.gov, ICTRP, ISRCTN, PROSPERO), а также в поисковиках Google Академия и Google. Дополнительно просмотрены списки литературы и цитирования отобранных публикаций. Анализ цитирований проведен в ноябре 2023 г. в Google Академия.

При поиске источников не применялись какие-либо ограничения и фильтры. Для перевода публикаций с иностранных языков (кроме английского) использован онлайн-переводчик DeepL Translate. Полная стратегия поиска доступна в приложении к статье ([https://gitflic.ru/project/olesya\\_z/udca\\_study](https://gitflic.ru/project/olesya_z/udca_study)).

Olesya V. Zakharova

Independent researcher

## Rationale, completeness and quality of evidence for the use of ursodeoxycholic acid in neonatal hyperbilirubinemia

**Background.** Systematic reviews are considered the highest evidence of the effectiveness and safety of treatment methods used in clinical practice. The veracity of a results and conclusions of systematic reviews is directly related to their quality. **The aim of the study is** an assessment of the currency, completeness and methodological quality of published systematic reviews on the evaluation of the effectiveness of ursodeoxycholic acid (UDCA) for the treatment of neonatal hyperbilirubinemia. **Materials and methods.** A meta-epidemiological methodological study was conducted. The search for evidence sources was performed in November 2023 in the specialized databases MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), LILACS, CNKI, LENS.ORG, eLibrary.Ru, in registers ClinicalTrials.gov, ICTRP, ISRCTN, PROSPERO, as well as in the Google Academy and Google search engines. Additionally, the lists of references and citations of selected publications have been reviewed. Only systematic reviews and randomized clinical trials are included in the study. The search was carried out to assess the currency and completeness of systematic reviews. A systematic review is considered currency if the most recent studies are included in its analysis. A systematic review is considered complete if its analysis includes all identified studies that meet the inclusion criteria set by the review authors and are published no later than the date of the last search conducted by the review authors. The methodological quality of the systematic reviews was assessed using the AMSTAR-2 tool. **Results.** As a result of the search, 4 systematic reviews and 23 randomized trials were identified. All reviews evaluated the effect of UDCA in combination with phototherapy on the level of total serum bilirubin, the duration of phototherapy and the frequency of adverse events (for example, loose stools, vomiting, rash) compared with phototherapy alone and/or placebo. All systematic reviews have been published over the past two years, but have already lost their currency. There are missing studies and/or outcomes in each review. The methodological quality of the reviews was found to be extremely low. **Conclusion.** Given the listed shortcomings of systematic reviews, their results and conclusions should be treated with caution. In order to obtain the most accurate and reliable evidence, a new systematic review is needed.

**Key words:** ursodeoxycholic acid; hyperbilirubinemia, newborn, meta-epidemiological study, systematic review, AMSTAR-2

**For citation:** Zakharova Olesya V. Rationale, completeness and quality of evidence for the use of ursodeoxycholic acid in neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2024;21(2):102–110. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i2.2739>

### Отбор источников доказательств

Удаление дубликатов и просмотр библиографических записей выполнен в приложении Zotero (версия 6.0.30, 2023). Просмотр заголовков и аннотаций, а также полнотекстовых статей проведен дважды. При возникновении расхождений проводилась дополнительная сверка с критериями включения и обращением к дополнительным материалам — полнотекстовым статьям, приложениям и протоколам.

### Извлечение данных

Извлечение данных проведено в заранее подготовленную электронную таблицу. Из систематических обзоров извлекались библиометрические характеристики (заголовок, имя автора, год публикации, журнал), дата последнего поиска, критерии включения и исключения публикаций, описание вмешательства, список включенных в обзор исследований, оцененные исходы, полученные результаты и выводы. Из исследований извлекались библиометрические характеристики, критерии включения участников, описание вмешательства и оцененные исходы. После заполнения таблицы выполнена повторная проверка данных.

### Оценка актуальности и полноты систематических обзоров

Актуальность систематических обзоров определялась наличием среди всех включенных в обзор исследований наиболее новых клинических испытаний [13]. Обзор признан актуальным, если с даты последнего поиска, проведенного авторами обзора, и до текущего момента (ноябрь 2023 г.) не опубликовано никаких других новых подходящих исследований.

Полнота систематических обзоров определялась наличием среди всех включенных в обзор исследований всех идентифицированных в рамках текущего проекта исследований [13]. Обзор признан полным, если все идентифицированные, подходящие и опубликованные

не позднее даты последнего поиска, проведенного авторами обзоров, исследования включены в систематический обзор.

Полнота систематических обзоров оценена на нескольких уровнях.

1. Уровень исследований: оценено количество подходящих включенных или пропущенных исследований.
2. Уровень исходов: оценено количество подходящих оцененных включенных или пропущенных исходов во включенных исследованиях.

Для визуальной оценки актуальности и полноты систематических обзоров составлены матрицы цитирования.

### Оценка качества систематических обзоров

Методологическое качество систематических обзоров оценено при помощи вопросника AMSTAR-2 [14, 15]. Вопросник предназначен для оценки обзоров, посвященных изучению эффективности лечебных и профилактических вмешательств. Вопросник состоит из 16 вопросов с возможными вариантами ответов: да, частичное да и нет. Итоговая оценка общей достоверности результатов формируется исходя из количества критических и некритических недостатков, выявленных на этапах подготовки и выполнения обзоров, и категоризируется как высокая, умеренная, низкая и чрезвычайно низкая.

### Синтез результатов

Результаты настоящего исследования описаны в тексте, а также представлены в форме таблиц и инфографики.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Результаты поиска

В результате итогового поиска определено 4 систематических обзора [16–19] и 23 рандомизированных исследования [20–42]. Процесс отбора источников доказательств представлен на схеме (рис. 1).

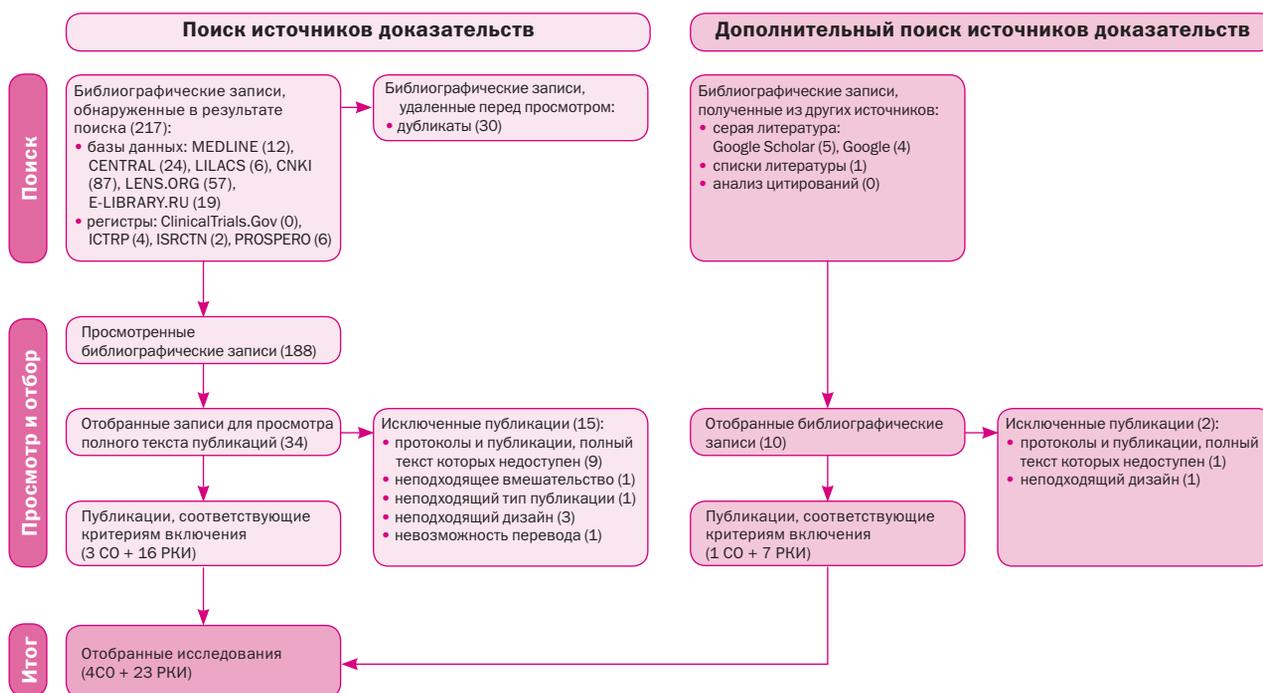


Рис. 1. Схема отбора источников доказательств  
Fig. 1. Scheme for selecting sources of evidence

### Характеристика систематических обзоров

Обзоры выполнены авторами из Финляндии (Kuitunen I. и соавт., 2022) [16], Италии (Lazarus G. и соавт., 2022) [17], Саудовской Аравии (Huseynova R.A., 2022) [18] и Китая (Wang G. и соавт., 2023) [19]. Во всех обзорах оценено влияние УДХК в сочетании с фототерапией на уровень общего сывороточного билирубина, продолжительность фототерапии и частоту нежелательных явлений в сравнении с фототерапией  $\pm$  плацебо при гипербилирубинемии у доношенных [17, 18] или доношенных и поздних недоношенных детей [16, 19] без факторов риска. Только в одном обзоре [16] планировалось дополнительно оценить применение УДХК у детей с ABO/Rh-изоиммунизацией, однако этого не удалось осуществить в связи с тем, что авторы не смогли найти ни одного релевантного исследования.

Во всех обзорах проведен анализ исключительно рандомизированных исследований. Количество включенных исследований составило 6 [16], 8 [17], 7 [18] и 4 [19], количество выполненных метаанализов — 2 [16], 7 [17], 5 [18] и 4 [19] соответственно. В каждом обзоре были получены статистически значимые результаты, однако сформулированы противоречащие друг другу выводы и рекомендации. Например, в обзоре G. Lazarus и соавт. (2022) [17] применение УДХК в клинической практике как дополнение к фототерапии считалось возможным, а в обзоре R.A. Huseynova (2022) [18] — наоборот, нежелательным в связи с отсутствием данных о долгосрочных эффектах.

### Актуальность систематических обзоров

По результатам исследования все систематические обзоры признаны неактуальными к настоящему времени. Последний поиск источников доказательств авторами обзоров проведен в феврале [19], июне [18], августе [17] и сентябре [16] 2021 г. С тех пор опубликовано 3 новых подходящих исследования.

### Полнота систематических обзоров

По результатам исследования все систематические обзоры признаны неполными. В каждом обзоре имеются пропущенные исследования и/или пропущенные исходы (см. таблицу и рис. 2).

Так, наибольшее количество пропущенных исследований отмечено в обзоре G. Wang и соавт. (2023) — 7, наименьшее — в обзоре G. Lazarus и соавт. (2022) — 2. В обзоре R.A. Huseynova (2022) пропущенных исследований нет, зато имеются пропущенные исходы: в метаанализ по оценке длительности фототерапии не включены

данные из 2 исследований, включенных в этот обзор, и причина этому не указана. Интересно, что в обзорах I. Kuitunen и соавт. (2022) и G. Wang и соавт. (2023) при оценке частоты нежелательных явлений заявлено об отсутствии релевантной информации во включенных исследованиях, хотя эти данные в публикациях имеются.

### Методологическое качество систематических обзоров

Методологическое качество систематических обзоров в соответствии с AMSTAR-2 признано чрезвычайно низким (рис. 3). В обзорах выявлены критические недостатки:

- отсутствие обоснования отклонений от протокола [17–19];
- недостаточно проработанный поиск источников доказательств [16–19];
- отсутствие списка исключенных исследований [16, 17, 19];
- неправильное применение методологии оценки риска систематической ошибки в исследованиях [16];
- неверные методы статистического обобщения результатов исследований в метаанализе [18, 19];
- отсутствие обсуждения влияния риска смещения в исследованиях на полученные результаты [17, 19].

### Другие недостатки систематических обзоров

Во всех обзорах выполнено несколько метаанализов. Однако полученные результаты в обзорах различаются. Это обусловлено не только разным количеством включенных исследований и, как приведено выше, разным количеством пропущенных подходящих исследований и исходов, но и включением неподходящих исследований, ошибками в извлечении данных и особенностями статистического обобщения результатов исследований.

Примеры выявленных ошибок представлены ниже.

- Включение неподходящих исследований. В обзорах G. Lazarus и соавт. (2022) и G. Wang и соавт. (2023) заявлено об оценке применения УДХК у новорожденных без факторов риска, однако среди включенных исследований имеются работы, где наряду с доношенными участвовали недоношенные [26] и дети с ABO-изоиммунизацией, кефалогематомой и сепсисом [35, 36].
- Включение неподходящих данных. В обзоре I. Kuitunen и соавт. (2022) оценена разница средних значений общего билирубина между группами испытуемых, однако в метаанализе наряду с данными включенных исследований об уровне общего билирубина исполь-

**Таблица.** Включенные и пропущенные исследования и исходы в систематических обзорах

**Table.** Included and omitted studies and outcomes in systematic reviews

Автор	Включенные исследования, кол-во	Пропущенные исследования, кол-во	Включенные исследования, но пропущенные исходы, кол-во	Включенные, неподходящие исследования, кол-во
Kuitunen I. и соавт., 2022 [16]	6	4	5 (нежелательные явления)	0
Lazarus G. и соавт., 2022 [17]	8	2	3 (нежелательные явления)	2
Huseynova R.A., 2022 [18]	7	0	2 (длительность фототерапии)	0
Wang G. и соавт., 2023 [19]	4	7	3 (нежелательные явления)	1

	Hasan et al. 2015	Honar et al. 2016	Jafari et al. 2018	Shahramian et al. 2019	Mirzarahimi et al. 2019	El-Gendy et al. 2019	Akefi et al. 2020	Behairy et al. 2020	Dhillon et al. 2019	Gharehbaghi et al. 2020	Ughasoro et al. 2019	Bhardwaj et al. 2020
<b>Уровень билирубина</b>												
Исход имеется?	+	+	+	+	–	+	+	+	+	+	+	+
Kuitunen et al. 2022	+	+	0	+	0	+	+	0	0	+	–	NA
Lazarus et al. 2022	+	+	±	±	0	+	+	0	NA	±/?	NA	+/?
Huseynova 2022	+	+	+	+	–	+	+	+	NA	–	–	–
Wang et al. 2023	+	+	0	0	0	0	0	0	0	+	+/?	NA
<b>Длительность фототерапии</b>												
Исход имеется?	+	+	–	–	+	+	+	–	+	–	–	–
Kuitunen et al. 2022	+	+	0	+	0	+	+	0	0	+	–	NA
Lazarus et al. 2022	+	+	±	±	0	+	+	0	NA	±/?	NA	+/?
Huseynova 2022	+	+	+	+	–	+	+	+	NA	–	–	–
Wang et al. 2023	+	+	0	0	0	0	0	0	0	+	+/?	NA
<b>Частота побочных эффектов</b>												
Исход имеется?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–	+
Kuitunen et al. 2022	+	+	0	+	0	+	+	0	0	+	–	NA
Lazarus et al. 2022	+	+	±	±	0	+	+	0	NA	+/?	NA	+/?
Huseynova 2022	+	+	+	+	–	+	+	+	NA	–	–	–
Wang et al. 2023	+	+	0	0	0	0	0	0	0	+	+/?	NA
Условные обозначения:												
<input type="checkbox"/> + – исследование включено в обзор <input type="checkbox"/> – – исследование исключено из обзора <input type="checkbox"/> ± – исследование включено, но исключено из метаанализа <input type="checkbox"/> +/? – исследование включено, но не соответствует критериям включения <input type="checkbox"/> 0 – исследование пропущено						<input type="checkbox"/> NA – неприменимо (not applicable) <input type="checkbox"/> – – исход указан и/или включен в обзор <input type="checkbox"/> – – исход отсутствует / исход не включен <input type="checkbox"/> – – исход пропущен <input type="checkbox"/> – – неподходящее исследование						

Рис. 2. Матрица оценки полноты систематических обзоров

Fig. 2. Matrix for evaluating the completeness of systematic reviews

Важность	№	Вопрос	Kuitunen et al. 2022	Lazarus et al. 2022	Huseynova 2022	Wang et al. 2023
	1	Учтены ли в вопросах исследования и критериях включения в обзор компоненты RICO?	Да	Да	Да	Да
Критическая	2	Четко ли указано, что методы были выбраны до проведения обзора, а также обоснованы ли в обзоре значимые отклонения от протокола?	Да	Частичное да	Частичное да	Частичное да
	3	Объяснили ли авторы обзора свой выбор дизайна исследований для включения в обзор?	Нет	Нет	Да	Нет
Критическая	4	Использовали ли авторы обзора комплексную стратегию поиска литературы?	Частичное да	Нет	Нет	Нет
	5	Проводили ли авторы обзора параллельный отбор исследований?	Да	Да	Нет	Да
	6	Выполняли ли авторы обзора извлечение данных параллельно?	Да	Да	Нет	Нет
Критическая	7	Представили ли авторы обзора список исключенных исследований и обосновали ли сделанные исключения?	Нет	Нет	Да	Нет
	8	Достаточно ли подробно авторы обзора описали включенные исследования?	Частичное да	Нет	Да	Нет
Критическая	9	Использовали ли авторы обзора адекватные методы для оценки риска систематической ошибки в оригинальных исследованиях, которые были включены в обзор?	Нет	Да	Да	Да
	10	Указали ли авторы обзора источники финансирования исследований, включенных в обзор?	Да	Нет	Нет	Нет
Критическая	11	Если был проведен метаанализ, использовали ли авторы обзора соответствующие методы статистического обобщения результатов?	Да	Да	Нет	Нет
	12	Если был метаанализ, оценивали ли авторы обзора потенциальное влияние риска систематической ошибки в оригинальных исследованиях на результаты метаанализа?	Да	Нет	Нет	Нет
Критическая	13	Учитывались ли авторами обзора риски смещений в оригинальных исследованиях при интерпретации/обсуждении результатов обзора?	Да	Нет	Да	Нет
	14	Предоставили ли авторы удовлетворительное объяснение гетерогенности, наблюдаемой в результатах обзора?	Да	Да	Да	Да
Критическая	15	Если авторы проводили количественный синтез, провели ли авторы обзора оценку публикационного смещения и обсудили ли они его возможное влияние на результаты обзора?	NA	NA	NA	Да
	16	Сообщили ли авторы обзора о потенциальных источниках конфликта интересов, включая любое финансирование, полученное ими для проведения обзора?	Да	Да	Да	Нет
		<b>Итоговая оценка</b>	<b>Чрезвычайно низкая</b>	<b>Чрезвычайно низкая</b>	<b>Чрезвычайно низкая</b>	<b>Чрезвычайно низкая</b>

Рис. 3. Оценка методологического качества систематических обзоров при помощи вопросника AMSTAR-2

Fig. 3. Assessment of the methodological quality of systematic reviews using the AMSTAR-2 question-naire

зованы данные из исследования M.M. Gharehbaghi и соавт. (2020) [26], где приведены значения только непрямого билирубина.

- Включение неверных данных. В обзорах I. Kuitunen и соавт. (2022) и G. Wang и соавт. (2023) оценен исход длительности фототерапии. Однако в метаанализ в обоих случаях наряду с подходящими исследованиями также включены исследования, где оценка этого исхода вовсе отсутствует [26, 35]. Вместо необходимых данных авторы обзоров использовали данные других исходов: длительности госпитализации [26] и общей длительности лечения [35].

#### Исследования, не включенные в систематические обзоры

В результате поиска идентифицированы 23 рандомизированных исследования [20–42].

Одна треть исследований (8/23, 35%) [20–27] включена в один и более из представленных систематических обзоров. Большая часть исследований (15/23, 65%) [28–42] не включена ни в один обзор по следующим причинам:

- 2 исследования [28, 29] являются подходящими, но пропущенными для обзоров I. Kuitunen и соавт. (2022) и G. Wang и соавт. (2023) и не соответствующими критериям включения для обзора R.A. Huseynova (2022);
- 3 исследования являются подходящими, однако были опубликованы после проведения поиска авторами обзоров [30–32];
- 1 исследование посвящено оценке УДХК как монотерапии [33];
- в 9 исследованиях участниками являются дети с факторами риска [34–42], а оценка вмешательства сре-

ди таких пациентов еще не освещена ни в одном систематическом обзоре.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем метаэпидемиологическом исследовании определено 4 систематических обзора, посвященных оценке эффективности УДХК для лечения гипербилирубинемии новорожденных. Все систематические обзоры опубликованы в течение последних двух лет, однако уже утратили свою актуальность: в недавнее время опубликованы новые исследования, которые не включены в эти обзоры. Несмотря на то, что авторы обзоров проводили систематический поиск источников доказательств и двойной контроль извлекаемых данных, в каждом обзоре имелись пропущенные исследования и/или исходы. Кроме того, при работе над обзорами авторы указывали, что обращались к Кокрейновскому руководству и/или инструментам, однако методологическое качество обзоров в соответствии с вопросником AMSTAR-2 признано чрезвычайно низким. Учитывая перечисленные недостатки, к результатам и выводам систематических обзоров следует относиться с осторожностью.

Каждый обзор был посвящен изучению одного и того же вопроса, в каждый обзор включались почти одни и те же исследования и оценивались три одинаковых исхода: разницы средних значений билирубина и длительности фототерапии между группами испытуемых, а также частота нежелательных явлений. По сути, в каждом обзоре был выполнен синтез только тех исходов, которые представлены авторами исследований. Только в двух работах планировалась оценка других клинически важных исходов, например частоты билирубиновой энцефалопатии или частоты неэффективности фототерапии

и необходимости проведения заменного переливания крови.

Изучение одного и того же клинического вопроса путем проведения анализа одних и тех же исследований также свидетельствует о дублировании работы. Все систематические обзоры предварительно были зарегистрированы на платформе PROSPERO. Однако, вероятно, при регистрации каждого последующего обзора авторы не изучали необходимость его проведения: ни в одном обзоре не использованы результаты предыдущих обзоров для обоснования проведения нового систематического обзора. Хотя с течением времени в каждый последующий обзор включались исследования, пропущенные авторами предыдущего обзора, методологическая проработка не становилась лучше, и каждый последующий обзор не добавлял новых знаний.

Стоит отметить, что в каждом обзоре обнаружены статистически значимые результаты. Однако при проведении метаанализа авторы не учитывали взаимосвязанности эффектов: ведь все исходы оценивались на основании данных одних и тех же пациентов. Известно, что проведение множества одномерных метаанализов является менее эффективным в оценке суммарных эффектов и сопровождается неверной оценкой стандартных ошибок, что напрямую оказывает влияние на конечный итог и его точность [44]. Кроме того, количество метаанализов с выходом в свет каждого систематического обзора увеличивалось. Следовательно, дополнительно повышалась вероятность ошибки первого рода — получения статистически значимых, но ложных результатов.

#### Ограничения и преимущества исследования

Настоящее исследование посвящено изучению специального вопроса — оценке качества имеющихся доказательств эффективности УДХК при гипербилирубинемии новорожденных. Второй специальной целью исследования являлось изучение необходимости проведения нового систематического обзора. Безусловно, предпочтительным было бы изучить качество и количество доказательств в отношении всех имеющихся вмешательств — или как минимум фармакологических — для лечения гипербилирубинемии новорожденных.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Newman TB, Wu YW, Kuzniewicz MW, et al. Childhood Seizures After Phototherapy. *Pediatrics*. 2018;142(4):e20180648. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0648>
2. Maimburg R, Olsen J, Sun Y. Neonatal hyperbilirubinemia and the risk of febrile seizures and childhood epilepsy. *Women and Birth*. 2013;26:S33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wombi.2013.08.196>
3. Abdellatif M, Tawfik GM, Makram AM, et al. Association between neonatal phototherapy and future cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2023;182(1):329–341. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04675-6>
4. Nouri SAH, Zarkesh M. Recent Advances in Adjuvant Pharmacotherapy for Neonatal Indirect Hyperbilirubinemia: A Narrative Review. *J Compr Ped*. 2023;14(3):e136461. doi: <https://doi.org/10.5812/compreped-136461>
5. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Дегтярева А.В. и др. Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных с непрямой гипербилирубинемией (клинические рекомендации) // *Неонатология: Новости. Мнения. Обучение*. — 2017. — № 2. — С. 113–126. — doi: <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2017-00035> [Volodin NN, Degtyarev DN, Degtyareva AV, et al. Management of full-term and premature infants with indirect hyperbilirubinemia (clinical guidelines). *Neonatologiya: novosti, mneniya,*

Тем более, такого обзора пока еще не опубликовано и не зарегистрировано в регистрах систематических обзоров. Однако для его проведения потребуется значительно больше ресурсов.

Помимо оценки методологического качества систематических обзоров, в настоящем исследовании удалось изучить актуальность и полноту обзоров на разных уровнях. Благодаря дополнительным параметрам стало возможным выявление большего количества недостатков, которые могли бы остаться незамеченными, если бы была проведена работа только с вопросником AMSTAR-2. В целом выявленные недостатки являются типичными и допускаются авторами других обзоров — и не только в медицине, но и в психологии, и социологии [45].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опубликованные систематические обзоры по оценке эффективности УДХК для лечения гипербилирубинемии новорожденных обладают критически низкой достоверностью. Ни один обзор не является актуальным на текущий момент. Во всех обзорах представлены неполные данные. С целью получения наиболее точных и достоверных доказательств планируется проведение нового систематического обзора (протокол доступен в регистре PROSPERO, номер CRD42023493359, ссылка: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42023493359](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42023493359)).

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

#### ORCID

О.В. Захарова

<https://orcid.org/0009-0009-8378-2653>

*obuchenie = Neonatology: News, Opinions, Training*. 2017;(2):113–126. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2017-00035>

6. Hoffmann F, Allers K, Rombey T, et al. Nearly 80 systematic reviews were published each day: Observational study on trends in epidemiology and reporting over the years 2000–2019. *J Clin Epidemiol*. 2021;138:1–11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.05.022>
7. Ioannidis JP. The Mass Production of Redundant, Misleading, and Conflicted Systematic Reviews and Meta-analyses. *Milbank Q*. 2016;94(3):485–514. doi: <https://doi.org/10.1111/1468-0009.12210>
8. Pieper D, Hoffmann F. Retrieving Cochrane reviews is sometimes challenging and their reporting is not always optimal. *Res Synth Methods*. 2022;13(5):554–557. doi: <https://doi.org/10.1002/jrsm.1564>
9. Murad MH, Wang Z. Guidelines for reporting meta-epidemiological methodology research. *Evid Based Med*. 2017;22(4):139–142. doi: <https://doi.org/10.1136/ebmed-2017-110713>
10. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, et al. Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Higgins JPT,

- Thomas J, Chandler J, et al., eds. Version 6.3 (updated October 2023). Cochrane, 2023.
11. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing; 2022. Available online: <https://www.R-project.org>. Accessed on February 23, 2024.
  12. Grames EM, Stillman AN, Tingley MW, et al. litsearcher: An automated approach to identifying search terms for systematic reviews using keyword co-occurrence networks. *Methods in Ecology and Evolution*. 2019;10(10):1645–1654. doi: <https://doi.org/10.1111/2041-210X.13268>
  13. Synnot A, Bragge P, Lunny C, et al. The currency, completeness and quality of systematic reviews of acute management of moderate to severe traumatic brain injury: A comprehensive evidence map. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198676. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198676>
  14. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
  15. Квашнина Д.В., Полибин Р.В., Саперкин Н.В. и др. AMSTAR 2 — инструмент оценки качества систематических обзоров // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2022. — Т. 21. — № 3. — С. 80–89. — doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-80-89> [Kvashnina DV, Polibin RV, Saperkin NV, et al. A Russian version of AMSTAR 2: validation and guidance. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(3):80–89. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-80-89>]
  16. Kuitunen I, Kiviranta P, Sankilampi U, et al. Ursodeoxycholic acid as adjuvant treatment to phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr*. 2022;18(9):589–597. doi: <https://doi.org/10.1007/s12519-022-00563-z>
  17. Lazarus G, Francie J, Roeslani RD, et al. Role of ursodeoxycholic acid in neonatal indirect hyperbilirubinemia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ital J Pediatr*. 2022;48(1):179. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01372-w>
  18. Huseynova RA. Effect of Ursodeoxycholic Acid in Unconjugated Hyperbilirubinemia in the Term Neonates Treated with Phototherapy: A Systematic Review. *Int J Sci Res*. 2022;1(4):356–367. doi: <https://doi.org/10.5005/jp-journals-11002-0046>
  19. Wang G yan, Kong X bin, Gao Y. Meta-analysis of the Efficacy of Ursodeoxycholic Acid Combined with Blue Light in the Treatment of Neonatal Hyperbilirubinemia. *Journal of Medical Information*. 2023;36(17):34–39.
  20. Hasan A. Effect of Ursodeoxycholic Acid in Lowering Neonatal Indirect Hyperbilirubinemia: A Randomized controlled trial. *Merit Research Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2015;3(9):402–405.
  21. Honar N, Ghashghaei Saadi E, Saki F, et al. Effect of Ursodeoxycholic Acid on Indirect Hyperbilirubinemia in Neonates Treated With Phototherapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(1):97. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000874>
  22. Shahramian I, Tabrizian K, Ostadrahimi P, et al. Therapeutic Effects of Ursodeoxycholic Acid in Neonatal Indirect Hyperbilirubinemia: A Randomized Double-blind Clinical Trial. *Archives of Anesthesiology and Critical Care*. 2019;5(3):99–103. doi: <https://doi.org/10.18502/aacc.v5i3.1211>
  23. El-Gendy F, Bahbah W, Al Kafory ES. Effect of ursodeoxycholic acid on indirect hyperbilirubinemia in neonates treated with phototherapy. *Menoufia Med J*. 2019;32(3):1059. doi: [https://doi.org/10.4103/mmj.mmj\\_885\\_17](https://doi.org/10.4103/mmj.mmj_885_17)
  24. Akefi R, Hashemi SM, Alinejad S, et al. The effect of ursodeoxycholic acid on indirect hyperbilirubinemia in neonates treated with phototherapy: a randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(21):4075–4080. doi: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1846705>
  25. Behairy BES, Saber MA, Elsayed R, et al. Role of Ursodeoxycholic Acid in Lowering Indirect Hyperbilirubinemia in Neonates Under Phototherapy. *Acta Sci Gastron Disord*. 2020;3(10):07–1.
  26. Gharehbaghi MM, Sani AM, Refeey M. Evaluating the effects of different doses of ursodeoxycholic acid on neonatal jaundice. *Turk J Pediatr*. 2020;62(3):424. doi: <https://doi.org/10.24953/turkped.2020.03.009>
  27. Dhillon SPS, Kaur N, Singh N, et al. To Study the Effect of Ursodeoxycholic Acid in Lowering Neonatal Non — Hemolytic Hyperbilirubinemia: A Randomized Control Study. *Annals of International Medical and Dental Research*. 2019;3(5):7–10. doi: <https://doi.org/10.21276/aimdr.2019.5.2.PE2>
  28. Mirzarahimi M, Barak M, Moghaddam SS, et al. Effect of Ursodeoxycholic Acid (USDA) on Indirect Hyperbilirubinemia in Neonates Treated with Phototherapy. *Progressing Aspects in Pediatrics and Neonatology*. 2019;2(3):138–141. doi: <https://doi.org/10.32474/PAPN.2019.02.000136>
  29. Jafari S, Khan KA, Bhatnagar S, et al. Role of ursodeoxycholic acid in neonates with indirect hyperbilirubinemia—an open labelled randomised control trial. *Int J Contemp Pediatrics*. 2018;5(2):432–435. doi: <https://doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20180530>
  30. Babaie E, Hassanpour K, Aldaghi M, et al. Comparison of the effect of ursodeoxycholic acid and multistrain synbiotic on indirect hyperbilirubinemia among neonates treated with phototherapy: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial study. *J Res Med Sci*. 2023;28:40. doi: [https://doi.org/10.4103/jrms.jrms\\_894\\_21](https://doi.org/10.4103/jrms.jrms_894_21)
  31. Zadkarami M, Rahimpour F, Hardani AK, et al. Ursodeoxycholic acid and phototherapy versus phototherapy and placebo on neonatal indirect hyperbilirubinemia. *Immunopathol Persa*. 2023;x(x):35457. doi: <https://doi.org/10.34172/ipp.2023.35457>
  32. Ratan NH, Hossain M, Hasan N, et al. A Comparative Study of Phototherapy Versus Phototherapy Plus Ursodeoxycholic Acid in the Treatment of Indirect Hyperbilirubinemia in Neonate. *Annals of International Medical and Dental Research*. 2022;8(4).
  33. Ozdemir A, Kurtoglu S, Halis H, Bastug O. An Evaluation of Ursodeoxycholic Acid Treatment in Prolonged Unconjugated Hyperbilirubinemia due to Breast Milk. *Niger J Clin Pract*. 2023;26(9):1226. doi: [https://doi.org/10.4103/njcp.njcp\\_216\\_22](https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_216_22)
  34. García Rivera A. *Efecto del ácido ursodesoxicólico en conjunto con fototerapia en el tratamiento de la hiperbilirubinemia neonatal*. [dissertation]. Universidad Autónoma de Nuevo León; 2019. Available online: <http://eprints.uanl.mx/21733>. Accessed on November 22, 2023.
  35. Ughasoro MD, Adimorah GN, Chukwudi NK, et al. Reductive effect of ursodeoxycholic acid on bilirubin levels in neonates on phototherapy. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;12:349–354. doi: <https://doi.org/10.2147/CEG.S207523>
  36. Bhardwaj S, Gupta S, Jagrwal S, et al. Effect of Oral Ursodeoxycholic Acid on Indirect Hyperbilirubinemia In Neonates Treated With Phototherapy At Tertiary Care Centre, Jaipur. *Eur J Mol Clin Med*. 2020;7(11):5738–5747.
  37. Ishani D, Karnawat B, Bohra M, et al. Therapeutic Role Of Ursodeoxycholic Acid In Management Of Neonates With Indirect Hyperbilirubinemia. *Int J Sci Res*. 2020;9(9):74–75. doi: <https://doi.org/10.36106/ijsr>
  38. Yang X. Effect of Blue Light Therapy Combined with Ursodeoxycholic Acid on Serum Index and Curative Effect of Neonatal Jaundice. *Chinese and Foreign Medical Research*. 2021;19(34):155–158.
  39. Tahir FN, Ahmad K, Irfan M, et al. Evaluating the Etiology of Prolonged Unconjugated Hyperbilirubinemia in Term Neonates admitted to Neonatal Wards: A Randomized Controlled Trial. *Annals of Punjab Medical College (APMC)*. 2022;16(2):100–103. doi: <https://doi.org/10.29054/apmc/2022.1318>
  40. Dawood ASMS, El-Sharkawy HM, Elsisi AEE, et al. Effect of ursodeoxycholic acid on indirect hyperbilirubinemia (nonhaemolytic and haemolytic) in neonates treated with phototherapy. *Tanta Med J*. 2022;50(3):173–176. doi: [https://doi.org/10.4103/tmj.tmj\\_5\\_22](https://doi.org/10.4103/tmj.tmj_5_22)
  41. Rezaie M, Gholami R, Jafari M, et al. Evaluating the effect of ursodeoxycholic acid on total bilirubin of neonates with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency complicated by indirect

hyperbilirubinaemia. *J Paediatr Child Health*. 2021;57(8):1175–1181. doi: <https://doi.org/10.1111/jpc.15411>

42. Farhadi R, Keyhanian E, Naderisorki M, et al. Effects of Two Different Doses of Ursodeoxycholic Acid on Indirect Hyperbilirubinemia in Neonates with Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Deficiency Treated with Phototherapy: A Randomized Controlled Trial. *Global Pediatric Health*. 2023;10:2333794X231156055. doi: <https://doi.org/10.1177/2333794X231156055>

#### ПРИЛОЖЕНИЯ К СТАТЬЕ:

- итоговая стратегия поиска и список исключенных исследований;
- матрица цитирований с критериями включения систематических обзоров и исследований;

43. Olkin I, Gleser L. Stochastically dependent effect sizes. In: *The handbook of research synthesis and meta-analysis*. 2009. Vol. 2. pp. 357–376.

44. Uttley L, Quintana DS, Montgomery P, et al. The problems with systematic reviews: a living systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2023;156:30–41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2023.01.011>

- полная оценка методологического качества систематических обзоров в соответствии с AMSTAR-2.  
Все приложения доступны по ссылке: [https://gitflic.ru/project/olesya\\_z/udca\\_study](https://gitflic.ru/project/olesya_z/udca_study).

Статья поступила: 15.12.2023, принята к печати: 16.04.2024

The article was submitted 15.12.2023, accepted for publication 16.04.2024

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Захарова Олеся Владимировна [Olesya V. Zakharova]; e-mail:** [peditrics\\_rus@mail.ru](mailto:peditrics_rus@mail.ru); **eLibrary SPIN:** 9254-6236

И.В. Караченцова<sup>1</sup>, Е.В. Сибирская<sup>1, 2</sup>, М.М. Фомина<sup>3</sup>, Т.Г. Дядик<sup>1</sup><sup>1</sup> РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> ГБУЗ ТГБ ДЗМ, Москва, Троицк, Российская Федерация

# Состояние репродуктивной системы девочек-подростков после вакцинации против вируса папилломы человека с использованием четырехвалентной вакцины

**Автор, ответственный за переписку:**

Фомина Мария Михайловна, кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог ГБУЗ «Троицкая городская больница Департамента здравоохранения города Москвы»

**Адрес:** 108840, Москва, г. Троицк, Октябрьский пр-т, д. 5, **e-mail:** fominadoc@yandex.ru

**Обоснование.** В настоящее время активно изучаются онкологические заболевания и их возможная профилактика. Смертность от рака остается высокой. В России запущен национальный проект «Здравоохранение», в рамках которого стартовали федеральные проекты «Борьба с онкологическими заболеваниями» и «Развитие детского здравоохранения, включая создание современной инфраструктуры оказания медицинской помощи детям». В ряде регионов ведется вакцинация девочек против вируса папилломы человека (ВПЧ). Основной причиной отказа от вакцинации против ВПЧ являются ничем не обоснованное опасение негативно повлиять на фертильность своего ребенка и иные вводящие в заблуждение данные. **Цель исследования** — изучение состояния репродуктивной системы девочек-подростков, прошедших курс вакцинации против ВПЧ с использованием четырехвалентной вакцины. **Методы.** Осуществлен отбор 65 девочек, учащихся двух школ Москвы, путем анализа данных медицинской документации. Все девочки прошли курс вакцинации против ВПЧ и осмотр гинекологом. Проведена оценка состояния их репродуктивной системы. **Результаты.** Большинство девочек получили вакцину в 12–13 лет, согласно региональному календарю прививок г. Москвы. Они были привиты четырехвалентной вакциной двукратно, с интервалом 6 мес; нежелательных явлений не отмечено. Средний период времени, прошедший после вакцинации, был равен  $2,7 \pm 1,1$  года. Средний возраст менархе, средняя продолжительность менструального цикла и средняя длительность кровотечения у девочек, вакцинированных против ВПЧ, соответствовали норме. Среди расстройств менструаций у девочек наиболее часто наблюдались дисменорея и олигоменорея, но данные не отличались от среднепопуляционных. Частота аномальных маточных кровотечений и патологии молочных желез была ниже. Папилломы не выявлены. Половое развитие соответствовало возрасту у всех девочек. **Заключение.** Установлено, что вакцинация против вируса папилломы человека не оказывает негативного влияния на состояние репродуктивной системы девочек-подростков. Однако необходимы дополнительные динамические исследования в разные возрастные периоды девушек и женщин, привитых от ВПЧ, для подтверждения положительного влияния на половую сферу и формирования стойкой приверженности вакцинации.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, вирус папилломы человека, девочки-подростки, вакцинация, репродуктивная система

**Для цитирования:** Караченцова И.В., Сибирская Е.В., Фомина М.М., Дядик Т.Г. Состояние репродуктивной системы девочек-подростков после вакцинации против вируса папилломы человека с использованием четырехвалентной вакцины. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(2):111–118. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i2.2716>

## ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время активно изучаются онкологические заболевания и их возможная профилактика. Это обусловлено тем, что, несмотря на высокий уровень развития медицины, распространенность этой патологии не имеет тенденции к снижению.

Злокачественные опухоли — одна из ведущих причин смерти в мире, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2020 г. от онкологических заболеваний умерли почти 10 млн человек. Удалось доказать, что около 30% случаев злокачественных новообразований в странах с низким уровнем дохода и уровнем дохода ниже среднего обусловлено таки-

ми инфекциями, как вирус папилломы человека (ВПЧ), вирусы гепатита В и С [1]. Согласно данным исследования «Глобальная статистика рака 2020», рак шейки матки (РШМ) является четвертым по распространенности видом онкологических заболеваний среди женщин в мире, занимает второе место по смертности от них и первое место по смертности от злокачественных новообразований у молодых женщин. Порядка 90% новых случаев заболевания и смерти в 2020 г. имели место в странах с низким и средним уровнем дохода [2].

По данным статистики, в 2021 г. в России одной из ведущих локализаций в структуре онкологической заболеваемости у женщин была шейка матки (4,9%).

Следует отметить, что в возрастной группе 30–59 лет этот показатель был еще выше — 6% [3].

Доказано, что к факторам риска развития рака и многих соматических заболеваний относятся неправильный образ жизни (гиподинамия, курение и др.) и некоторые хронические инфекции, такие как ВПЧ. Более 95% случаев РШМ вызваны ВПЧ. Установлено, что почти 50% серьезных предраковых поражений шейки матки вызывают два типа ВПЧ: 16-й и 18-й [4].

Мировое сообщество прикладывает огромные усилия к профилактике онкологических заболеваний. В мире существует Глобальная стратегия по ускорению элиминации РШМ как проблемы общественного здравоохранения, принятая Всемирной ассамблеей здравоохранения в 2020 г. Рекомендуется применять комплексный подход для профилактики РШМ. Комплекс мер включает в себя мероприятия, охватывающие все возрастные периоды женщины. В детском возрасте к таким мерам относится вакцинация против ВПЧ как экономически эффективный метод. Вакцины против ВПЧ наиболее эффективны, если вводятся до заражения ВПЧ. Поэтому в целях профилактики РШМ ВОЗ рекомендует проводить вакцинацию девочек в возрасте от 9 до 14 лет, когда большинство из них еще не имели половых контактов [5]. ВОЗ рекомендует к 2030 г. привить от ВПЧ не менее 90% девочек в возрасте до 15 лет. Это, наряду со скринингом и ранним лечением РШМ, должно сократить количество новых случаев заболевания на 42% к 2045 г. и предупредить 14 млн смертей к 2070 г. [6]. Наиболее высокий медико-экономический эффект имеет вакцинация подростков обоих полов [7, 8].

По данным литературы, с введением программы вакцинации от папилломавирусной инфекции в Австралии (с 2006 по 2010 г.) доказано снижение выявления забо-

леваний, ассоциированных с ВПЧ. Уменьшилась заболеваемость аногенитальными бородавками (на 93% у девушек до 21 года и на 73% у женщин до 30 лет), цервикальными интраэпителиальными неоплазиями легкой степени тяжести (на 45%) и гистологически подтвержденными плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями высокой степени (на 85%) [9].

Следует отметить, что в настоящее время в России ведется активная работа по снижению показателей смертности населения трудоспособного возраста. Запущен национальный проект «Здравоохранение», в рамках которого в 2019 г. стартовали федеральные проекты «Борьба с онкологическими заболеваниями» и «Развитие детского здравоохранения, включая создание современной инфраструктуры оказания медицинской помощи детям», направленные на сохранение здоровья детей и профилактику заболеваний, в том числе онкологических. В рамках Распоряжения Правительства Российской Федерации от 29 декабря 2022 г. № 4356-р «Об утверждении Национальной стратегии действий в интересах женщин на 2023–2030 гг.» проводятся профилактика нарушений репродуктивного здоровья и развитие системы охраны репродуктивного здоровья, в том числе в подростковом возрасте. В России вакцинация против ВПЧ не включена в национальный календарь профилактических прививок, но она должна появиться в нем в ближайшее время. Сейчас в стране действуют региональные программы вакцинации против ВПЧ. В Москве вакцинация девочек в соответствии с региональным календарем профилактических прививок проводится в возрасте 12–13 лет (Приказ ДЗ г. Москвы от 04.03.2022 № 207 «Об утверждении регионального календаря профилактических прививок и регионального календаря профилактических прививок по эпидемиче-

Irina V. Karachentsova<sup>1</sup>, Elena V. Sibirskaya<sup>1, 2</sup>, Mariya M. Fomina<sup>3</sup>, Tatyana G. Dyadik<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> State Budgetary Healthcare Institution Troitsk City Hospital Moscow Health Department, Troitsk, Russian Federation

## The state of the reproductive system of adolescent girls after vaccination against human papillomavirus using a quadrivalent vaccine

**Background.** Currently, oncological diseases and their possible prevention are being actively studied. Cancer mortality remains high. A national project “Healthcare” has been started in Russia, including the Federal projects “Fighting Cancer” and “Development of Children’s Health Care, including the creation of a modern infrastructure for providing medical care to children”. In a number of regions, girls can be vaccinated against the human papillomavirus (HPV). The main reason for refusing HPV vaccination is an unfounded fear of negatively affecting the fertility and other bad data. **The aim of the study is** an investigation of the reproductive system of adolescent girls with completed course of vaccination against HPV using quadrivalent vaccine. **Methods.** We selected 65 schoolgirls in Moscow by analyzing medical documentation data. All of them were vaccinated against HPV and examined by a gynecologist. The state of their reproductive system was assessed. **Results.** Most girls received the vaccine at the age of 12–13, according to the regional vaccination calendar of the city of Moscow. They were vaccinated with the quadrivalent vaccine twice with an interval of 6 months; no adverse event was noted. The mean period of time since vaccination was  $2.7 \pm 1.1$  years. The mean age of menarche, mean menstrual cycle length, and mean bleeding time were normal in girls vaccinated against HPV. Among menstrual disorders, dysmenorrhea and oligomenorrhea were most often observed, but the data did not differ from the population average. The incidence of abnormal uterine bleeding and breast pathology was lower. No papillomas were detected. Pubertal development corresponded to age of all girls. **Conclusion.** It has been established that vaccination against the human papillomavirus does not have a negative impact on the reproductive system of teenage girls. However, additional dynamic studies are needed at different age periods of girls and women vaccinated against HPV to confirm the positive effect on the sexual sphere and formation of strong adherence to vaccination.

**Key words:** cervical cancer, human papillomavirus, adolescent girls, vaccination, reproductive system

**For citation:** Karachentsova Irina V., Sibirskaya Elena V., Fomina Mariya M., Dyadik Tatyana G. State of reproductive system of adolescent girls after vaccination against human papillomavirus using quadrivalent vaccine. *Pediatric pharmacology*. 2024;21(2):111–118. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i2.2716>

ским показаниям» (вместе с «Порядком проведения профилактических прививок»). По данным Департамента здравоохранения г. Москвы, за 2021 г. от ВПЧ в городе привили почти 50 тыс. (90%) девочек.

Вакцинация против папилломавирусной инфекции в нашей стране регламентирована федеральными клиническими и методическими рекомендациями Минздрава России:

1) «Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека» (Москва, 2017);

2) «Аногенитальные (венерические) бородавки» (Москва, 2021);

3) «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиций профилактики рака» (Москва, 2017);

4) «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» (Москва, 2020);

5) «Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: методические рекомендации для педиатров» (Москва, 2021).

Для первичной специфической профилактики заболеваний, связанных с ВПЧ, в мире наиболее часто используются 3 вакцины: двухвалентная (Церварикс, ГлаксосмитКляйн Байолоджиалз С.А., Бельгия), четырехвалентная (Гардасил, Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды) и девятивалентная (Гардасил 9, Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды). Следует отметить, что в ряде стран зарегистрированы другие вакцины против папилломавирусной инфекции. В России разрешены к применению 2 вакцины — двухвалентная и четырехвалентная, обе защищают от ВПЧ 16-го и 18-го типов, которые, как известно, вызывают как минимум 70% раковых заболеваний шейки матки. Все вакцины имеют документально подтвержденную безопасность [10, 11]. В настоящее время в нашей стране ведется разработка собственной вакцины против ВПЧ, которая в данный момент проходит клинические исследования в детской популяции.

Противопоказания для иммунизации подростков перечисленными вакцинами минимальны, включают в себя аллергические реакции на компоненты вакцины, острые инфекционные и неинфекционные заболевания и обострение хронических болезней (временные противопоказания). Женщинам, планирующим беременность, следует отложить вакцинацию до ее завершения. Если беременность наступила после начала серии вакцинации, введение оставшейся дозы должно быть отложено до окончания периода гестации. Грудное вскармливание не является противопоказанием для вакцинации четырехвалентной вакциной против ВПЧ. Применение двухвалентной вакцины в период грудного вскармливания возможно только в случае превышения ожидаемой пользы над риском. Девочкам-подросткам перед выполнением вакцинации нет необходимости в проведении специального гинекологического осмотра [12–14].

Несмотря на перечисленные аргументы и колоссальную организационную работу по профилактике РШМ, охват иммунизацией населения от ВПЧ в России, и в Москве в частности, остается невысоким. Основная нагрузка по работе с населением ложится на амбулаторное звено. Педиатры в государственных поликлиниках в настоящее время испытывают колоссальные нагрузки, дефицит времени и, к сожалению, не всегда активно предлагают вакцинацию против ВПЧ, а если такая работа ведется, то многие родители отказываются. Проблема приверженности вакцинации стоит остро во всем мире, а ее отсутствие входит в десятку угроз, объявленных ВОЗ в 2019 г. Отсутствие иммунизации на фоне широкой

доступности вакцин негативно воздействует на здоровье населения в целом [15, 16]. В этом можно было наглядно убедиться в период пандемии новой коронавирусной инфекции, когда, несмотря на смертельную угрозу, люди отказывались от вакцинации. Важную роль для повышения приверженности иммунизации играет осведомленность родителей и подростков по вопросам вакцинопрофилактики. В настоящее время люди зачастую получают информацию из сети Интернет. К сожалению, информация по этому вопросу в сети не всегда достоверная и актуальная. Важно отметить, что высокое доверие у пациентов, по результатам исследований разных стран, вызывает мнение врача.

Как известно, незнание порождает страхи и мифы. Так, основной причиной отказа от иммунизации против папилломавирусной инфекции является ничем не обоснованное опасение негативного влияния вакцинации на фертильность ребенка в будущем [15]. Следует помнить, что в Российской Федерации ведется учет случаев отсроченных проявлений после иммунизации, в настоящее время отсутствуют данные о негативном влиянии вакцин от ВПЧ на здоровье [17].

Необходимо отметить, что ранее было проведено популяционное ретроспективное когортное исследование, включающее 199 078 женщин, в котором первичная недостаточность яичников рассматривалась как возможный побочный эффект вакцинации от ВПЧ. Однако его результаты полностью опровергли теорию связи иммунизации с данной патологией [18].

Тема приверженности вакцинопрофилактике ВПЧ-инфекции и обусловленных ею заболеваний чрезвычайно актуальна. Различные виды заблуждений и домыслов о возможных отсроченных последствиях проведенной вакцинации нередко встречаются среди населения и даже медицинских специалистов, что препятствует проведению иммунизации девочек, даже с учетом широких возможностей московского календаря профилактических прививок. Требуются дополнительные научные исследования с целью обоснования отсутствия негативного влияния вакцин на здоровье и формирования приверженности иммунизации.

### **Цель исследования**

Изучение состояния репродуктивной системы девочек-подростков, прошедших курс вакцинации против ВПЧ с использованием квадριвалентной вакцины.

### **МЕТОДЫ**

#### **Дизайн исследования**

Для проведения описательного кросс-секционного (поперечного) исследования на первом этапе был осуществлен анализ данных медицинской документации в системе ЕМИАС девочек-старшеклассниц, учащихся двух школ Москвы. Осуществлен отбор 65 подростков, прошедших вакцинацию против ВПЧ с использованием четырехвалентной вакцины (Гардасил, Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды) и осмотр у гинеколога. Проведены обработка и анализ данных состояния репродуктивной системы, соматического здоровья путем изучения электронных медицинских карт пациенток в целевой группе респондентов.

#### **Условия проведения исследования**

Набор материала для исследования проведен на базе кабинета акушера-гинеколога Государственного бюджетного учреждения города Москвы «Троицкая городская больница Департамента здравоохранения города

Москвы» путем анализа данных медицинской документации в системе ЕМИАС.

### Критерии соответствия

Критериями для включения пациента в исследование были факт вакцинации против ВПЧ и пройденного осмотра гинекологом в электронной карте, а также наличие информированных согласий на их проведение (в системе ЕМИАС). Сведения получены путем ретроспективного изучения данных осмотров из электронной медицинской документации. Критерии исключения выделены не были.

### Статистические процедуры

В работе применялись медико-статистический и математико-статистический методы. Математическая обработка полученных результатов исследования проводилась по общепринятым методам вариационной статистики в пакете прикладных лицензионных программ Microsoft Office Excel 2010 (США). Данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Описание количественных признаков выполнено с указанием среднего арифметического ( $M$ ) и стандартного отклонения ( $SD$ ) ( $M \pm SD$ ).

### Этическая экспертиза

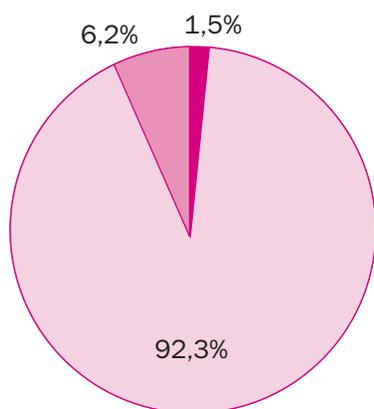
Исследование имеющихся медицинских документов (историй болезни) не подвергает участвующих в нем людей физическим, социальным, психологическим или другим рискам, за исключением тех, которые возможны в повседневной жизни. При анализе данных медицинской документации осуществлена анонимизация. Участники исследования не могут быть идентифицированы напрямую.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Основные результаты исследования

По данным медицинских карт исследуемых девочек, средний возраст вакцинации составил  $12,5 \pm 0,8$  года. Следует отметить, что в декретируемом возрасте 12–13 лет привито 60 (92,3%) подростков, одна пациентка (1,5%) раньше — в 10 лет, а четыре исследуемые (6,2%) позже — в 14 лет (рис. 1).

Согласно региональному календарю прививок до 13 лет включительно проведено двукратное введение вакцины с интервалом в 6 мес. Значимых нарушений в интервалах между введениями отмечено не было.



■ до 12 лет    ■ 12–13 лет    ■ старше 13 лет

Рис. 1. Возраст вакцинации от ВПЧ

Fig. 1. Age of HPV vaccination

**Таблица.** Характеристики менструального цикла исследуемых девочек

**Table.** Characteristics of the menstrual cycle of the studied girls

Показатель	$M \pm SD$
Возраст менархе	$12,2 \pm 1,1$ года
Продолжительность цикла	$33,4 \pm 13,4$ дня
Длительность менструации	$5,3 \pm 1,0$ дня

Введение вакцины осуществлялось на базе медицинских кабинетов в школах и в поликлинике по месту жительства. Ни одна из исследуемых не отмечала нежелательных явлений вакцинации, в медицинских картах факта обращения за медицинской помощью после иммунизации также не было.

В таблице указаны основные характеристики менструального цикла исследуемых девочек. Из анамнеза установлено, что средний возраст менархе девочек составил  $12,2 \pm 1,1$  года. У 56 (86,2%) подростков менструации установились, а у 9 (13,8%) были нерегулярными. Средняя продолжительность цикла составила  $33,4 \pm 13,4$  дня, средняя длительность менструации была  $5,3 \pm 1,0$  дня. До вакцинации по количеству теряемой крови у большинства девочек — 62 (95,4%) — наблюдались умеренные менструации; у одной пациентки (1,5%) менструации имели скудный характер, у двух (3,1%) были обильными, у одной (1,5%) — длительными. У 3,1% подростков в анамнезе выявлены аномальные маточные кровотечения, требующие гемостаза, анемизация пациенток, требующая приема препаратов железа. У 13,8% отмечались нерегулярные менструации с задержками, однако только 6,2% подростков ранее обращались за консультацией в медицинское учреждение. Боли в нижней части живота в первые дни менструации до вакцинации отмечены у 12 (18,5%) исследуемых, однако только 12,3% пациенток ранее обращались к гинекологу. Требовался прием нестероидных противовоспалительных препаратов всем девочкам с дисменореей — 12 (18,5%), в спазмолитических средствах нуждались 8 (12,3%) пациенток.

Наличие половых контактов было отмечено у одной девочки (1,5%) 16 лет, контрацепция осуществлялась с помощью презерватива.

Гинекологические заболевания (рис. 2) до вакцинации против ВПЧ, зарегистрированные по факту обращения в медицинское учреждение, наблюдались у 24 (36,9%) исследуемых. Проведено лечение вульвовагинита у 6 (9,2%) подростков. Имели заболевания молочных желез (простые кисты, фиброаденома) 3 (4,6%) пациентки, у одной (1,5%) девочки удалена папиллома соска молочной железы. Обращения в медицинские учреждения по поводу первичной дисменореи отмечены у 8 (12,3%) девочек, по поводу олигоменореи — у 4 (6,2%) пациенток. Аномальные маточные кровотечения были в анамнезе у двух подростков (3,1%). У одной (1,5%) девочки с первичной дисменореей была консервативно пролечена апоплексия яичника. Следует отметить, что госпитализация в гинекологическое отделение до вакцинации против ВПЧ потребовалась 3 (4,6%) пациенткам.

Средний возраст девочек на момент осмотра гинекологом составил  $15,2 \pm 0,9$  года. Средний период времени, прошедший после вакцинации, был равен  $2,7 \pm 1,1$  года.

При оценке антропометрических показателей установлено, что средний рост девочек составил  $161,8 \pm 7,0$  см, средняя масса тела была  $53,7 \pm 10,7$  кг,



**Рис. 2.** Гинекологические заболевания девочек до вакцинации от ВПЧ

**Fig. 2.** Gynecological diseases of girls before HPV vaccination

а средний индекс массы тела (ИМТ) —  $20,4 \pm 3,3$ . Средние показатели соответствовали нормативным значениям, однако у 12 (18,5%) пациенток ИМТ был меньше 18, а у 4 (6,2%) подростков — выше 25, причем у 2 (3,1%) он был выше 30, что говорило об ожирении.

Сопутствующая соматическая патология наблюдалась у 52 (80%) девочек, в том числе эндокринологическая — у 13 (20%) пациенток, аллергического генеза — у 5 (7,7%) подростков. Нуждались в постоянном приеме медикаментов 5 (7,7%) исследуемых. Средний показатель группы здоровья составил  $2,1 \pm 0,8$ : I группу здоровья имели 13 (20,0%), II — 35 (53,8%), III — 15 (23,1%), IV — 1 (1,5%) и V — 1 (1,5%) девочка.

На момент осмотра гинекологом жалобы активно предъявляла 21 (33,8%) пациентка, вакцинированная от папилломавирусной инфекции. Жалобы на задержки менструаций и нерегулярные менструации отмечены у 7 (10,8%) девочек, однако у 5 из них менархе наступило менее двух лет назад. Активно жаловались на болезненные менструации 9 (13,8%) подростков. Одна девочка (1,5%) отмечала сочетание олиго- и дисменореи. Обильные или длительные менструации беспокоили 3 (4,6%) пациенток. У 3 (4,6%) пациенток были жалобы на болезненность молочных желез (рис. 3).

При осмотре кожных покровов и слизистых оболочек папилломы не обнаружены. Половое развитие соответствовало возрасту у всех девочек. У трех подростков (4,6%) при пальпации молочных желез выявлены уплотнения. Живот был мягкий, безболезненный у всех пациенток, объемных образований не обнаружено. Наружные половые органы были развиты правильно, воспалительных изменений и патологических образований не выявлено.

Учитывая полученные данные, всем девочкам с патологическими изменениями в репродуктивной систе-

ме рекомендовано наблюдение у гинеколога детского и юношеского возраста, назначены дообследование и лечение в соответствии с клиническими рекомендациями.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным данным, большинство девочек были вакцинированы в 12–13 лет, согласно региональному календарю прививок г. Москвы. Первичная профилактика ВПЧ в этом возрасте является наиболее экономически выгодной, так как требуются две дозы вакцины, а подростки, предположительно, еще не столкнулись с воздействием ВПЧ 16-го и 18-го типов [5, 16]. По данным социологических исследований, в России сексуальный дебют до 15 лет имеют 4%, в 16 лет — 11%, в 17 лет — 24%, в 18 лет — 42%, в 19 лет — 61% и в 20 лет — 71% девочек [19]. По результатам проведенного исследования, только одна девочка (1,5%) отмечала коитархе уже после курса вакцинации от папилломавирусной инфекции. Можно сделать предположение, что подростки исследуемой группы более ответственно и осмысленно подходят к вопросам своего здоровья и реже вступают в ранние половые контакты.

По данным проведенного исследования, отмечались хорошая переносимость вакцины от ВПЧ, отсутствие нежелательных явлений. Однако следует помнить, что, согласно инструкции, возможны местные и системные реакции на введение препарата: пирексия, боль в конечностях, бронхоспазм, аллергические реакции и некоторые другие, оценить связь которых с прививкой не представляется возможным [20].

Средний возраст менархе девочек, вакцинированных против ВПЧ, совпадал с данными, полученными в литературных источниках [21, 22]. Средняя продолжительность менструального цикла и средняя длитель-



**Рис. 3.** Гинекологические заболевания девочек после вакцинации от ВПЧ, выявленные при медицинском осмотре

**Fig. 3.** Gynecological diseases of girls after HPV vaccination, detected during a medical examination

ность кровотечения соответствовали нормативным критериям.

Среди расстройств менструаций у девочек наиболее часто наблюдается дисменорея, по данным некоторых авторов, частота этой патологии доходит до 50% [23, 24]. По полученным данным, болезненные менструации отмечались значительно реже.

По данным разных авторов, частота встречаемости олигоменореи в подростковом возрасте варьирует от 6 до 26% [25, 26]. Проведенное исследование показало, что нарушения менструальной функции пациенток не отличались по частоте от общепопуляционных. Можно сделать вывод о том, что нарушения менструальной функции — частая патология, но не все подростки и их мамы считают нужным обращаться к врачу, поэтому медицинские осмотры необходимы с целью своевременного их выявления и помощи девочкам с гинекологической патологией.

Частота аномальных маточных кровотечений пубертатного периода в структуре гинекологических заболеваний детского и подросткового возраста колеблется от 10 до 37,3% [27]. В выполненном исследовании кровотечения наблюдались значительно реже.

Доброкачественные заболевания молочных желез, такие как фиброзно-кистозная мастопатия и фиброаденомы, встречаются в подростковом возрасте достаточно часто [28]. По данным литературы, циклическую масталгию отмечают 40% подростков. В проведенном исследовании у 4,6% девочек присутствовали боли в молочных железах, они же ранее наблюдались у гинеколога по поводу патологии молочных желез.

Следует отметить, что значительных изменений в структуре гинекологической заболеваемости до и после вакцинации выявлено не было.

К сожалению, доказана тенденция к уменьшению количества детей с I группой здоровья, и к подростковому возрасту многие имеют сопутствующую соматическую патологию [29, 30]. Так, в исследовании только 20,0% девочек были абсолютно здоровы и относились к I группе здоровья, 80% девочек имели сопутствующие заболевания, а у одной пациентки была оформлена инвалидность. Следует отметить, что уже в таком юном возрасте ожирение встречалось у 3,1% пациенток — ИМТ был выше 30 кг/м<sup>2</sup>.

Необходимо подчеркнуть, что во время медицинского осмотра проявлений папилломавирусной инфекции выявлено не было, что является доказательством краткосрочной эффективности проведенной вакцинации в отношении доброкачественных поражений аногенитальной области [9].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021;149(4):778–789. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–249. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)* / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022. — 252 с. [*Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smernost')*]. Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO, eds. Moscow: Moscow Research Oncology Institute named after P.A. Herzen — branch of the Federal

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Удалось установить, что вакцинация против вируса папилломы человека не оказывает негативного влияния на состояние репродуктивной системы у девочек-подростков, что убедительно демонстрирует высокий профиль безопасности использования вакцины против папилломавирусной инфекции и может косвенно способствовать повышению охвата профилактическими прививками.

Следует отметить, что необходимы дополнительные динамические исследования в разные возрастные периоды девушек и женщин, привитых от папилломавирусной инфекции, для подтверждения положительного влияния на состояние репродуктивной системы и формирования стойкой приверженности населения вакцинации.

## ВКЛАД АВТОРОВ

И.В. Караченцова, Е.В. Сибирская, Т.Г. Дядик — концепция и дизайн исследования.

М.М. Фомина — сбор и обработка материала.

И.В. Караченцова, М.М. Фомина, Т.Г. Дядик — написание текста статьи.

Е.В. Сибирская — редактирование.

## AUTHORS' CONTRIBUTION

Irina V. Karachentsova, Elena V. Sibirskaya, Tatyana G. Dyadik — concept and design of the study.

Mariya M. Fomina — collection and processing of material.

Irina V. Karachentsova, Mariya M. Fomina, Tatyana G. Dyadik — writing.

Elena V. Sibirskaya — editing.

## 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

**И.В. Караченцова**

<https://orcid.org/0000-0002-0254-690x>

**Е.В. Сибирская**

<https://orcid.org/0000-0002-4540-6341>

**М.М. Фомина**

<https://orcid.org/0000-0003-3939-6893>

State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Health of Russia; 2022. 252 p. (In Russ.)]

4. De Martel C, Georges D, Bray F, et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e180–e190. doi: [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(19\)30488-7](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(19)30488-7)
5. Lei J, Ploner A, Elfström KM, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1340–1348. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917338>
6. Намазова-Баранова Л.С., Чемакина Д.С., Федосеенко М.В. и др. Обзор вакцинации против папилломавирусной инфекции в мире // *Педиатрическая фармакология*. — 2018. — Т. 15. — № 1. — С. 80–85. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v15i1.1846>

[Namazova-Baranova LS, Chemakina DS, Vishneva EA, et al.

Overview of the Global Vaccination against Human Papillomavirus. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018;15(1):80–85. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v15i1.1846>

7. Datta S, Pink J, Medley GF, et al. Assessing the cost-effectiveness of HPV vaccination strategies for adolescent girls and boys in the UK. *BMC Infect Diseases*. 2019;19(1):552. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4108-y>

8. Привалова Т.Е., Суровцева О.В., Андриянов Д.В. Преимущества гендерно-нейтральной стратегии вакцинации для профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и искоренения ВПЧ-инфекции в целом. Актуальное состояние вакцинации против ВПЧ в мире // *Педиатрическая фармакология*. — 2021. — Т. 18. — № 3. — С. 239–244. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v18i3.2285> [Privalova TE, Surovtseva OV, Andriyanov DV. Benefits of Gender-Neutral Vaccination Strategy for the Prevention of HPV-Associated Diseases and the Eradication of HPV Infection in General. Current State of HPV Vaccination in the World. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(3):239–244. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v18i3.2285>

9. Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, et al. Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012 based on Systematic review and global reporting. *PLoS One*. 2015;10(12):e0143304. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143304>

10. McClymont E, Lee M, Raboud J, et al. The Efficacy of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Girls and Women Living With Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*. 2019;68(5):788. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy575>

11. Trimble CL, Morrow MP, Krainyak KA, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2078–2088. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00239-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00239-1)

12. Прилепская В.Н., Зардиашвили М.Д., Хлебкова Ю.С., Некрасова М.Е. Вакцинация против ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки: теоретические и практические аспекты // *Медицинский совет*. — 2016. — № 12. — С. 120–125. — doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2016-12-120-125> [Prilepская VN, Zardiashevii MD, Khlebкова YS, Nekrasova ME. Vaccination against HPV-associated diseases and cervical cancer: theoretical and practical aspects. *Medical Council*. 2016;(12):120–125. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2016-12-120-125>

13. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: федеральные клинические рекомендации / Минздрав России; Союз педиатров России. — М.: ПедиатрЪ; 2017. — 48 с. [Vaktsinoprofilaktika zabolevanii, vyzvannykh virusom papillomy cheloveka: Federal clinical guidelines. Ministry of Health of Russian Federation, Union of Pediatricians of Russia. Moscow: Pediatr; 2017. 48 p. (In Russ).]

14. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: методические рекомендации для педиатров / Союз педиатров России; Независимый экспертный совет Союза экспертов в области иммунопрофилактики; Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи; Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням. — М.: ПедиатрЪ; 2021. — 72 с. [Vaktsinoprofilaktika zabolevanii, vyzvannykh virusom papillomy cheloveka: guidelines for pediatricians. Union of Pediatricians of Russia; Independent Expert Council of the Union of Experts in the Field of Immunoprophylaxis; National Association of Specialists in the Control of Infections Associated with Medical Care. Euro-Asian Society for Infectious Diseases. Moscow: Pediatr; 2021. 72 p. (In Russ).]

15. Калужная Т.А., Федосеенко М.В., Намазова-Баранова Л.С. и др. Преодоление антипрививочного скепсиса: поиски решения выхода из сложившейся ситуации // *Педиатрическая фармакология*. — 2018. — Т. 15. — № 2. — С. 141–148. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v15i2.1871> [Kaliuzhnaia TA, Fedoseenko MV, Namazova-Baranova LS, et al. Overcoming 'Anti-Vaccination

Scepticism': Seeking a Solution to the Situation. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018;15(2):141–148. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v15i2.1871>

16. Lee KN, Chang KHJ, Cho SS, et al. Attitudes Regarding HPV Vaccinations of Children among Mothers with Adolescent Daughters in Korea. *J Korean Med Sci*. 2017;32(1):130–134. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.1.130>

17. Методические рекомендации по выявлению, исследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации / Минздрав России. — М.; 2019. — 56 с. [Metodicheskie rekomendatsii po vyavleniyu, rassledovaniyu i profilaktike pobochnykh proyavlenii posle immunizatsii. Moscow; 2019. 56 p. (In Russ).]

18. Naleway AL, Mittendorf KF, Irving SA, et al. Primary Ovarian Insufficiency and adolescent vaccination. *Pediatrics*. 2018;142(3):e20180943. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0943>

19. Уварова Е.В. Гормональная контрацепция в подростковом периоде жизни // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. — 2018. — Т. 14. — № 2. — С. 78–96. — doi: <https://doi.org/10.24411/1816-2134-2018-12009> [Uvarova EV. Hormonal contraception in adolescence. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov = Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2018;14(2):78–96. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24411/1816-2134-2018-12009>

20. ГАРДАСИЛ. Вакцина против вируса папилломы человека квадريفалентная рекомбинантная (типов 6, 11, 16, 18) // *Педиатрическая фармакология*. — 2007. — Т. 4. — № 2. — С. 92–95. [GARDASIL. Quadrivalent recombinant vaccine against HPV (6, 11, 16, 18 types). *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2007;4(2):92–95. (In Russ).]

21. Marques P, Madeira T, Gama A. Menstrual cycle among adolescents: girls' awareness and influence of age at menarche and overweight. *Rev Paul Pediatr*. 2022;40:e2020494. doi: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2022/40/2020494>

22. Lei Y, Luo D, Yan X, et al. The mean age of menarche among Chinese schoolgirls declined by 6 months from 2005 to 2014. *Acta Paediatr*. 2021;110(2):549–555. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.15441>

23. Ferries-Rowe E, Corey E, Archer JS. Primary Dysmenorrhea: Diagnosis and Therapy. *Archer Obstet Gynecol*. 2020;136(5):1047–1058. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004096>

24. McKenna KA, Fogleman CD. Dysmenorrhea. *Am Fam Physician*. 2021;104(2):164–170.

25. Patel S, Pushpalatha K, Singh B. Evaluation of Hormonal Profile and Ovarian Morphology among Adolescent Girls with Menstrual Irregularities in a Tertiary Care Centre at Central India. *ScientificWorldJournal*. 2022;2022:3047526. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/3047526>

26. Witchel SF, Oberfield SE, Peña AS. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls. *J Endocr Soc*. 2019;3(8):1545–1573. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2019-00078>

27. Уварова Е.В. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. — 2018. — № 1. — С. 64–91. [Uvarova EV. Abnormal uterine bleeding during puberty. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov = Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2018;(1):64–91. (In Russ).]

28. Гумениук О.И., Черенков Ю.В. Заболевания молочных желез у девочек подросткового возраста // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. — 2020. — Т. 16. — № 4. — С. 96–101. — doi: <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2020-16-4-96-101> [Gumeniuk OI, Chernenkov YuV. Breast diseases in adolescent girls. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov = Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2020;16(4):96–101. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2020-16-4-96-101>

29. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Богданова Е.А. и др. Репродуктивное здоровье девочек и девушек г. Москвы. Предложения по сохранению репродуктивного потенциала // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. — 2016. — № 2. — С. 13–14. [Adamyan LV, Sibirskaya EV, Bogdanova EA, et al. Reproductive health of girls and young women of Moscow. Proposals for preservation of reproductive potential. *Reproduktivnoe zdorov'e devochek i devushek g. Moskvy. Predlozheniya po sokhraneniyu reproduktivnogo potentsiala*.

*Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov = Pediatric and Adolescent Reproductive Health.* 2016;(2):13–14. (In Russ.)  
30. Баранов А.А., Сухарева Л.М. Особенности состояния здоровья современных школьников // *Вопросы современной педи-*

*атрии.* — 2006. — Т. 5. — № 5. — С. 14–20. [Baranov AA, Suchareva LM. Features of the health status of modern school-children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2006;5(5):14–20. (In Russ.)]

Статья поступила: 29.11.2023, принята к печати: 16.04.2024  
The article was submitted 29.11.2023, accepted for publication 16.04.2024

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

---

**Караченцова Ирина Васильевна**, к.м.н. [*Irina V. Karachentsova*, MD, PhD]; **адрес:** 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7 [**address:** 1, Ostrovityanova Str., building 7, Moscow, 117997, Russian Federation]; **e-mail:** 5053104@list.ru; **eLibrary SPIN:** 6520-9747

**Сибирская Елена Викторовна**, д.м.н., профессор [*Elena V. Sibirsкая*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** elsibirskaya@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 1356-9252

**Фомина Мария Михайловна**, к.м.н. [*Mariya M. Fomina*, MD, PhD]; **e-mail:** fominadoc@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 8069-4780

**Дядик Татьяна Григорьевна** [*Tatyana G. Dyadik*, MD]; **e-mail:** djadik\_t\_g@rdkb.ru; **eLibrary SPIN:** 7908-0367

И.В. Караченцова<sup>1</sup>, Е.В. Сибирская<sup>1, 2, 3, 4</sup>, А.А. Хайруллина<sup>1</sup><sup>1</sup> РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Центр охраны репродуктивного здоровья подростков Московской области, Московская область, Российская Федерация<sup>3</sup> РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация<sup>4</sup> МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

# Преждевременная недостаточность яичников у пациенток с галактоземией

**Автор, ответственный за переписку:**

Караченцова Ирина Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.М. Савельевой ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, главный внештатный специалист-гинеколог детского и юношеского возраста Департамента здравоохранения города Москвы

**Адрес:** 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7, **тел.:** +7 (925) 505-31-04, **e-mail:** 5053104@list.ru

**Обоснование.** Галактоземия — это врожденное нарушение углеводного обмена, вызванное дефектом любого из ферментов метаболизма галактозы. Одним из долгосрочных осложнений является преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ), чаще встречающаяся при наличии у пациентов мутации с.563A>G (Q188R) в гомозиготном состоянии в гене галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (GALT). При этом показатели фертильности могут быть выше у пациенток с ПНЯ, вызванной классической галактоземией (КГ), по сравнению с другими причинами ПНЯ, что затрудняет решение вопроса о необходимости применения методов сохранения фертильности для данной группы пациенток в препубертатном периоде.

**Описание клинического случая.** В данной работе представлено описание двух клинических наблюдений пациенток с КГ, у которых был выявлен гипергонадотропный гипогонадизм. Пациентке А. в возрасте 11 лет была инициирована заместительная гормональная терапия (ЗГТ), и по результатам остеоденситометрии снижения минеральной плотности костной ткани в настоящее время не отмечается. У пациентки С. в возрасте 14 лет перед началом ЗГТ яичники без выраженного фолликулярного аппарата, выявлены остеопения и остеопороз. Рассматривается вопрос о необходимости и сроках применения методов сохранения фертильности.

**Заключение.** Пациенткам с КГ рекомендовано контролировать показатели гормонального профиля для своевременного назначения ЗГТ. Следует рассматривать криоконсервацию ткани яичников как один из вариантов сохранения фертильности у пациенток с КГ, принимая во внимание, что у некоторых из них сохраняется возможность самопроизвольной беременности, несмотря на ПНЯ.

**Ключевые слова:** классическая галактоземия, клинический случай, повреждение гонад, преждевременная яичниковая недостаточность, бесплодие, сохранение фертильности, криоконсервация ткани яичников

**Для цитирования:** Караченцова И.В., Сибирская Е.В., Хайруллина А.А. Преждевременная недостаточность яичников у пациенток с галактоземией. *Педиатрическая фармакология.* 2024;21(2):119–125. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i2.2721>

## ОБОСНОВАНИЕ

Галактоземия — это врожденное нарушение углеводного обмена, вызванное дефектом любого из ферментов метаболизма галактозы в пути Лелуара [1]. Распространенность при рождении составляет около 1 на 30–60 тыс. [2]. Данное заболевание может быть диагностировано при рождении даже при отсутствии симптомов — с помощью скрининга новорожденных путем оценки уровня галактозы и активности фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (GALT). Дефект GALT является наиболее частым вариантом нарушения метаболизма галактозы и называется также классической галактоземией (КГ) [3].

В настоящее время отсутствуют радикальные методы лечения данной патологии. Для купирования большей части симптомов назначается диета с исключением из рациона галактозы и лактозных кислот. Однако, несмотря на строгое соблюдение диеты с первых дней жизни, у пациентов могут возникать долгосрочные осложнения, включающие преждевременную недостаточность яичников (ПНЯ) и нарушения развития нервной системы [2, 4]. При этом чаще данные осложнения встречаются при выявлении у пациента ранее описан-

ной мутации с.563A>G (Q188R) в гомозиготном состоянии в гене GALT, которая приводит к более высокой нестабильности белка [5, 6].

Согласно рекомендациям ESHRE, диагностическими критериями ПНЯ являются олиго-/аменорея в течение не менее 4 мес и уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) выше 0,25 МЕ/л в двух случаях с интервалом в 4 нед [7].

Причины развития ПНЯ при КГ неизвестны, но данные свидетельствуют о нарушении регуляции путей, имеющих решающее значение для фолликулогенеза, таких как PI3K/AKT, пути инозитола, MAPK, передача сигналов IGF-1 и TGF- $\beta$  [8]. Также в ходе исследований на модели мыши GalTKO были получены данные, свидетельствующие о ранних молекулярных изменениях в виде нарушения интегрированной реакции на стресс (ISR), вызывающей ускоренную активацию роста примордиальных фолликулов в раннем возрасте с их «выгоранием», что напоминает наблюдаемую у пациенток прогрессирующую недостаточность яичников [9].

Следует отметить, что, согласно ранее опубликованным данным, показатели фертильности могут быть выше у пациенток с ПНЯ, вызванной КГ, по сравне-

нию с другими причинами. У женщин с диагнозом ПНЯ любой причины шанс забеременеть естественным путем составляет 5–10% [10]. При этом ограниченные данные, которые необходимо интерпретировать с осторожностью, показывают, что частота наступления самопроизвольной беременности у женщин с КГ составляет 42,9% [11]. Эта ситуация осложняется тем, что большинство женщин даже не пытаются забеременеть, поскольку считают самопроизвольную беременность крайне маловероятной. В связи с этим рекомендуется при консультировании обсуждать с пациентками и их семьями вероятность самопроизвольной беременности [8, 12].

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

#### О пациенте

Пациентка А., 13 лет, обратилась в плановом порядке на консультацию в хирургическое гинекологическое отделение ОСП «Российская детская клиническая больница» ФГБОУ ВО Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Из анамнеза известно: в возрасте 3 нед после рождения ребенку был выставлен диагноз «галактоземия». В гене *GALT* (наследственная галактоземия, тип I) обнаружена частая мутация *Q188R* в гомозиготном состоянии. Пожизненно на диетотерапии, регулярно наблюдается у диетолога и эндокринолога. В возрасте 11 лет пациентке был назначен эстрадиол валерат (начальная доза — 0,25 мг, затем 0,5 мг, со второго года приема — 1 мг в непрерывном режиме). Инициация терапии на уровне гонадотропинов, свидетельствующих о гипергонадотропном гипогонадизме: лютеинизирующий гормон (ЛГ) — 19,51 МЕ/л, ФСГ — 48,94 МЕ/л. Принимает также холекальциферол, кальция цитрат, калия йодид. Костный

возраст соответствует хронологическому (11–11,5 лет) через год и 3 мес после начала приема эстрадиол валерата.

Проводился динамический контроль показателей гормонального профиля (табл. 1), данных ультразвукового исследования (УЗИ). После инициации заместительной гормональной терапии (ЗГТ) определялось снижение уровней ЛГ (до ЗГТ — 19,51 МЕ/л, после инициации ЗГТ — менее 0,09 МЕ/л) и ФСГ (до ЗГТ — 48,94 МЕ/л, после инициации ЗГТ — 0,08 МЕ/л), а также повышение уровня эстрадиол (до ЗГТ — менее 37 пмоль/л, после инициации ЗГТ — 67 пмоль/л). Кроме того, через 6 мес после инициации ЗГТ был определен уровень анти-мюллера гормона (АМГ): 0,08 нг/мл. При последнем исследовании гормонального профиля через 1 год и 5 мес от начала приема ЗГТ: ЛГ — 6,89 МЕ/л, ФСГ — 16,83 МЕ/л, эстрадиол — 98 пмоль/л.

#### Физикальное обследование

При осмотре состояние удовлетворительное. Рост — 153 см (SDS роста –0,74). Масса тела — 36 кг. ИМТ = 15,38 кг/м<sup>2</sup> (SDS ИМТ –1,37). По Таннеру: Рв2 Ма3 Ме abs.

При гинекологическом осмотре: наружные половые органы развиты правильно, оволосение по женскому типу, клитор не гипертрофирован, слизистая вульвы розовая, гимен эстрогенизирован, выделения светлые слизистые. При двуручном исследовании: матка расположена срединно, не увеличена. Придатки с обеих сторон не определяются, область их безболезненна.

#### Предварительный диагноз

Учитывая наличие результатов генетического исследования, пациентке сразу был выставлен клинический диагноз.

Irina V. Karachentsova<sup>1</sup>, Elena V. Sibirskaia<sup>1, 2, 3, 4</sup>, Adelina A. Khairullina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Center for Adolescent Reproductive Health protection in the Moscow Region, Moscow Region, Russian Federation

<sup>3</sup> Russian Children's Clinical Hospital of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

## Premature ovarian insufficiency in patients with galactosemia

**Background.** Galactosemia is a congenital disorder of carbohydrate metabolism caused by a defect in any of the enzymes of galactose metabolism. One of the long-term complications is premature ovarian insufficiency (POI), which is more common in patients with the c.563A>G (Q188R) mutation in the homozygous state in the galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT) gene. At the same time, fertility factors may be higher in patients with POI caused by classical galactosemia (CG) compared with other causes of POI, which makes it difficult to resolve the issue of the need to use fertility preservation methods for this group of patients in the prepubescent period. **Case report.** This article describes two clinical observations of patients with CG who were diagnosed with hypergonadotropic hypogonadism. Patient A. was initiated hormone replacement therapy (HRT) at the age of 11, and according to the results of osteodensitometry, there is currently no decrease in bone mineral density. In patient C. at the age of 14, before the start of HRT, ovaries without pronounced follicular apparatus, osteopenia and osteoporosis were detected. The issue of the necessity and timing of the use of fertility preservation methods is being considered. **Conclusion.** Patients with CG are recommended to monitor hormonal profile indicators for timely administration of HRT. Cryopreservation of ovarian tissue should be considered as one of the options for maintaining fertility in patients with CG, taking into account that some of them still have the possibility of spontaneous pregnancy, despite the POI.

**Key words:** classical galactosemia, case report, gonadal damage, premature ovarian insufficiency, infertility, preservation of fertility, cryopreservation of ovarian tissue

**For citation:** Karachentsova Irina V., Sibirskaia Elena V., Khairullina Adelina A. Premature ovarian insufficiency in patients with galactosemia. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(2):119–125. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i2.2721>

**Таблица 1.** Динамический контроль гормонального профиля пациентки А

**Table 1.** Dynamic control of the hormonal profile of patient A

	Год до инициации ЗГТ	Месяц до инициации ЗГТ	6 мес после инициации ЗГТ	1 год и 5 мес от начала приема ЗГТ
ЛГ, МЕ/л	19,51	0,09	Менее 0,09	6,89
ФСГ, МЕ/л	48,94	1,35	0,08	16,83
Эстрадиол, пмоль/л	Менее 37	Менее 37	67	98

Примечание. ЗГТ — заместительная гормональная терапия; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.

Источник: Караченцова И.В. и соавт., 2023.

Note. HRT — hormone replacement therapy; LH — luteinizing hormone; FSH — follicle stimulating hormone.

Source: Karachentsova I.V. et al., 2023.

### Диагностические процедуры

При обращении было выполнено УЗИ органов малого таза: эндометрий — 6 мм, правый яичник — 18 × 12 мм с единичным фолликулом 6 мм, левый яичник — 50 × 18 × 12 мм.

### Клинический диагноз

Галактоземия, классическая форма.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика не требовалась в связи с диагностикой галактоземии в раннем постнатальном периоде по результатам генетического тестирования.

### Динамика и исходы

В возрасте 13 лет через 1 год и 10 мес от инициации ЗГТ отмечено менархе (менструальноподобная реакция), в связи с чем пациентка явилась на контрольный осмотр.

По данным проведенного УЗИ органов малого таза: матка расположена срединно, *anteflexio*. Размеры тела — 26 × 14 × 23 мм, шейка матки — 26 × 13 мм, однородной структуры. Угол между телом и шейкой матки наметился. Структура миометрия однородная. М-эхо — 4 мм, структура однородная. Правый яичник — 25 × 18 × 28 мм, с несколькими фолликулами, максимальный размер фолликулов — до 7 мм. Левый яичник — 20 × 12 × 18 мм, без выраженного фолликулярного аппарата. В позадиматочном пространстве визуализируется свободная жидкость до 20 мл.

Пациентке была проведена центральная денситометрия, по результатам которой минеральная плотность костной ткани соответствует данному хронологическому возрасту ( $z$ -критерий выше  $-2,0$  SD). На рентгенограммах кистей костный возраст — 11,5–12 лет.

После появления менструальноподобной реакции пациентка была переведена на двухфазную ЗГТ, рекомендован контроль показателей гормонального профиля и УЗИ через 6 мес.

Динамика антропометрических показателей в 14 лет: рост — 156 см (SDS роста  $-0,71$ ). Масса тела — 42 кг. ИМТ = 17,26 кг/м<sup>2</sup> (SDS ИМТ  $-0,53$ ).

### Прогноз

Несмотря на появление менструальноподобной реакции, репродуктивный прогноз пациентки А. остается неопределенным. Вопрос о применении методов сохранения фертильности будет решаться с участием репродуктолога. Ростовой прогноз благоприятный (SDS роста в 13 лет  $-0,74$ , в 14 лет  $-0,71$ ).

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

#### О пациенте

Пациентка С., 14 лет, обратилась в плановом порядке на консультацию в хирургическое гинекологическое отделение ОСП «Российская детская клиническая больница» ФГБОУ ВО Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России для решения вопроса о начале ЗГТ.

В возрасте 7 дней после рождения был выставлен диагноз «галактоземия», заболевание проявилось желтухой и нарушением функций печени. Отец и мать — носители гена галактоземии. В гене *GALT* (наследственная галактоземия, тип I) обнаружена частая мутация Q188R в гомозиготном состоянии. Пожизненно на диетотерапии, принимает витамин D, кальция цитрат.

На руках обследования, проведенные в возрасте 6 лет. По данным УЗИ органов малого таза: правый яичник — 12 × 6 мм, левый яичник — 8 × 5 мм, визуализируется с трудом, в дугласовом пространстве небольшое количество жидкости. При определении показателей гормонального профиля: ФСГ — 4,15 мМЕ/мл, ЛГ — менее 0,2 мМЕ/мл, эстрадиол — менее 70 пмоль/л.

При динамическом контроле показателей гонадотропинов (табл. 2) определялся постепенный прирост уровней ФСГ (от 6,37 до 130,7 мМЕ/мл) и ЛГ (от 0,65 до 38,33 мМЕ/мл), что свидетельствовало о гипергонадотропном гипогонадизме, однако при последнем исследовании гормонального профиля отмечено снижение уровня данных показателей до 11,43 мМЕ/мл и 2,35 мМЕ/мл соответственно. При этом определяется также максимальное значение уровня эстрадиола за все время наблюдения — 246 пмоль/л. Кроме того, был определен уровень АМГ — менее 0,02 нг/мл (15.02.2022).

#### Физикальное обследование

При осмотре состояние удовлетворительное. Рост — 160 см (SDS роста  $-0,12$ ). Масса тела — 40 кг. ИМТ = 15,6 кг/м<sup>2</sup> (SDS ИМТ  $-1,71$ ). По Таннеру: Pb3 Ma3 Me abs.

При гинекологическом осмотре: отмечается асимметрия больших половых губ (правая больше левой), пальпаторно дополнительных образований не выявлено. Оволосение по женскому типу, клитор не гипертрофирован, слизистая оболочка вульвы розовая, гимен эстрогенизирован, выделения слизистые. При двуручном исследовании: матка расположена срединно, при пальпации безболезненна, подвижная, размер нормальный; придатки не пальпируются, область их безболезненна.

**Таблица 2.** Динамический контроль гормонального профиля пациентки С.

**Table 2.** Dynamic control of the hormonal profile of patient C.

	Исследование в возрасте 6 лет	Исследование в возрасте 11 лет	Исследование в возрасте 12 лет	Исследование в возрасте 13 лет	Исследование в возрасте 14 лет до начала ЗГТ	Через 5 мес после начала ЗГТ
ЛГ, мМЕ/мл	Менее 0,2	0,65	7,86	38,33	2,35	Менее 0,2
ФСГ, мМЕ/мл	4,15	6,37	28,56	130,79	11,43	Менее 0,2
Эстрадиол, пмоль/л	Менее 70	66,0	227	Менее 37	246	154,94

*Примечание.* ЗГТ — заместительная гормональная терапия; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.

Источник: Караченцова И.В. и соавт., 2023.

*Note.* HRT — hormone replacement therapy; LH — luteinizing hormone; FSH — follicle stimulating hormone.

Source: Karachentsova I.V. et al., 2023.

### Предварительный диагноз

Учитывая наличие результатов генетического исследования, пациентке сразу был выставлен клинический диагноз.

### Диагностические процедуры

При обращении выполнено УЗИ органов малого таза: матка расположена срединно, *anteflexio*. Размеры тела — 30 × 18 × 30 мм, шейка матки — 25 × 17 мм. Угол между телом и шейкой матки выражен хорошо. Структура миометрия однородная. М-эхо — 4 мм, структура однородная. Правый яичник — 20 × 12 × 19 мм, без выраженного фолликулярного аппарата. Левый яичник — 21 × 13 × 1 мм, без выраженного фолликулярного аппарата. Свободная жидкость в малом тазу не выявлена.

Пациентке также была выполнена денситометрия: денситометрические показатели соответствуют остеопении L1 и проксимального отдела правой бедренной кости, остеопорозу L2, L3, L4. Минеральная плотность костей в поясничном отделе позвоночника соответствует z-критерию –3,4. На рентгенограммах кистей в прямой проекции костный возраст соответствует биологическому.

Уровень 25-ОН витамина D составил 17,10 нг/мл, что соответствует дефициту витамина D.

### Клинический диагноз

Галактоземия. Асимметрия больших половых губ. Остеопения L1, остеопороз L2–L4.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика не требовалась в связи с диагностикой галактоземии в раннем постнатальном периоде по результатам генетического тестирования.

### Динамика и исходы

В возрасте 14 лет 3 мес врачом-эндокринологом была назначена ЗГТ эстрадиолом в дозе 1,5 мкг/сут.

В возрасте 15 лет у пациентки было отмечено менархе (менструальноподобная реакция). Динамика антропометрических показателей: рост — 162 см (SDS роста –0,01), масса тела — 43 кг, ИМТ — 16,38 кг/м<sup>2</sup> (SDS ИМТ –1,62). При динамическом контроле показателей гормонального профиля после менархе: эстрадиол — 154,94 пг/мл, ЛГ — менее 0,2 мМЕ/мл, ФСГ — менее 0,2 мМЕ/мл. УЗИ органов малого таза на 4-й день менструального цикла: эндометрий — 6 мм, структура однородна, правый яич-

ник — 28 × 17 × 20 мм, с двумя фолликулами до 5 мм в диаметре, левый яичник — 26 × 17 × 21 мм, с единичным фолликулом 7 мм.

### Прогноз

Несмотря на появление менструальноподобной реакции, репродуктивный прогноз остается неопределенным. Вопрос о применении методов сохранения фертильности будет решаться с участием репродуктолога. Ростовой прогноз благоприятный (SDS роста –0,12 в 14 лет, –0,01 в 15 лет).

### ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе представлено описание клинического наблюдения двух пациенток с КГ, которым проводилось динамическое наблюдение до и после назначения ЗГТ. У обеих девочек обнаружена мутация с.563A>G (Q188R) в гене *GALT* в гомозиготном состоянии, что сопряжено с более высокой вероятностью развития ПНЯ при КГ [9].

В 2017 г. в рамках Международной сети по галактоземии GalNet рабочая группа из 19 экспертов разработала рекомендации по диагностике, лечению и последующему наблюдению за пациентками с КГ [12]. Согласно данным рекомендациям, девочек с КГ следует обследовать на гипергонадотропный гипогонадизм, если они достигают возраста 12 лет с недостаточными вторичными половыми признаками или если они достигают возраста 14 лет с отсутствием регулярных менструаций. Скрининг должен включать ФСГ и 17-бета-эстрадиол. И в случае, если у пациентки с КГ имеется первичная аменорея, отсутствуют признаки полового созревания, необходимо имитировать физиологическую гормональную функцию яичников, начиная с низких доз эстрадиола, с постепенным увеличением дозировки и добавлением прогестерона в более позднее время, чтобы вызвать кровотечение отмены для защиты эндометрия [12]. Как правило, ЗГТ у молодых девушек с КГ и ПНЯ начинают, когда пациентка находится в перипубертатном возрасте и поставлен диагноз ПНЯ. Для индивидуального определения возраста начала лечения рекомендуется учитывать уровень фолликулостимулирующего гормона, рост и психосоциальную зрелость конкретной девочки [12]. Эстрадиол следует постепенно повышать каждые 6–12 мес в течение 2–3 лет, пока не будет достигнута доза для взрослых, а прием циклического прогестерона следует начинать после двух лет приема эстрадиола или с началом провального кровотечения [7].

Пациентке А. была инициирована ЗГТ в возрасте 11 лет. При динамическом контроле показателей гормо-

нального профиля определялись снижение уровней ЛГ и ФСГ и повышение уровня эстрадиола до нормальных значений для ее хронологического возраста, и в возрасте 13 лет, через 1 год и 10 мес от инциации ЗГТ, у пациентки появилась менструальноподобная реакция.

Напротив, у пациентки С., не получавшей ЗГТ, отмечались прогрессивное увеличение уровней ЛГ и ФСГ и снижение уровня эстрадиола, что отражает развитие недостаточности яичников. И несмотря на то, что у пациентки в 14 лет определялась спонтанная нормализация показателей гормонального профиля, менархе отмечено не было. Врачом-эндокринологом пациентке была назначена ЗГТ эстрадиолом, и в возрасте 15 лет у нее была отмечена менструальноподобная реакция.

При КГ характерным является снижение уровня антимюллерова гормона по сравнению со здоровыми контрольными группами соответствующего возраста [13], что выявляется даже у очень молодых пациенток (до 1 года). АМГ выполняет ключевую функцию в регуляции роста и развития фолликулов, следовательно, низкие уровни АМГ отражают снижение овариального резерва [8]. В данных клинических случаях у обеих пациенток уровень АМГ был снижен. У пациентки А. в 2022 г. уровень АМГ составил 0,08 нг/мл, у пациентки С. значения АМГ оставались на уровне менее 0,03 нг/мл, что согласуется с данными о том, что определяемый уровень АМГ ( $\geq 0,04$  нг/мл) в значительной степени предсказывает спонтанную менархе. При этом стоит отметить, что в литературе имеются сообщения о самопроизвольной беременности у женщины с КГ даже при неопределяемом уровне АМГ [14].

При УЗИ органов малого таза у пациентки А. после менархе в структуре правого яичника выявлялись несколько фолликулов размерами до 7 мм. У пациентки С. при последнем УЗИ до начала ЗГТ оба яичника были без выраженного фолликулярного аппарата, при этом известно, что у этой пациентки в возрасте 4 лет определялась нормальная морфология яичников. Это согласуется с результатами, полученными L.S. Mamsen и соавт. В данном исследовании шести девочкам с галактоземией в возрасте до 12 лет была проведена криоконсервация ткани яичника: нормальная плотность и морфология фолликулов яичников наблюдались у пяти девочек (все в возрасте 5 лет и младше), при этом у девочки с КГ, которой было 11,7 года, фолликулов в яичниках обнаружено не было [15]. Следует отметить, что такие параметры, как низкий уровень АМГ, повышенный уровень ФСГ и уменьшение числа антральных фолликулов (АFC), не исключают возможности наличия рассеянных мелких фолликулов, находящихся в состоянии покоя [14]. Вероятно, данное явление и наблюдалось у пациентки С., у которой при УЗИ после начала ЗГТ и менархе были обнаружены фолликулы до 7 мм, хотя при предшествующих УЗИ оба яичника не имели выраженного фолликулярного аппарата.

Не менее важным моментом является то, что гипоэстрогенная среда, возникающая в результате ПНЯ, может привести к потере минеральной плотности костей с повышенным риском переломов, сердечно-сосудистых событий и симптомов менопаузы [6]. При сравнении результатов остеоденситометрии поясничного отдела определено, что у пациентки С. в возрасте 14 лет до начала ЗГТ были выявлены остеопения L1 и остеопороз L2–L4. В то же время у пациентки А., получающей ЗГТ с возраста 11 лет, минеральная плотность костной ткани оказалась в пределах нормы для данного хронологического возраста. Однако следует отметить, что, помимо

прочего, у пациентки С. определялись дефицит витамина D и дефицит массы тела (ИМТ =  $15,6 \text{ кг/м}^2$ ), что также является одним из факторов риска снижения минеральной плотности костей. Поэтому контроль и своевременная коррекция уровня витамина D, а также полноценное питание являются немаловажными аспектами при ведении пациенток с КГ [12].

Учитывая прогрессирующую недостаточность яичников, встает вопрос о сохранении фертильности у молодых женщин с КГ. В настоящее время для этой цели могут применяться криоконсервация ткани яичников и донорство яйцеклеток, в том числе внутрисемейное (от матери к дочери или от сестры к сестре) [16]. Проведение криоконсервации яйцеклеток требует базового овариального резерва, поэтому она считается не лучшим вариантом для пациенток с КГ [9].

Метод криоконсервации ткани яичников предполагает хирургическое извлечение ткани яичника, при этом кора яичника изолируется, рассекается на фрагменты и затем криоконсервируется [15]. Существуют сомнения относительно эффективности этого метода у пациенток с КГ: есть опасения, что повреждение яичников, возможно, уже произошло, при этом сам процесс удаления ткани яичников еще больше уменьшит овариальный резерв [11]. Тем не менее, имеются ограниченные данные о безопасности и эффективности этого метода: известно об одном живорожденном после криоконсервации ткани яичников, а также несколько сообщений об успешной индукции полового созревания с помощью пересаженных в раннем подростковом возрасте тканей, что подтверждает эффективность применения данного метода в препубертатном периоде [6]. Учитывая прогрессирующую потерю фолликулов, данный метод может быть рекомендован пациенткам с КГ в первое десятилетие жизни [15], а проведение этой процедуры у молодых девушек препубертатного возраста, по некоторым данным, является процедурой выбора. Однако возникновение самопроизвольной беременности у некоторых пациенток с КГ, несмотря на ПНЯ, делает необходимым принятие взвешенного решения о применении методов сохранения фертильности [6]. Рутинное их выполнение не рекомендуется, и эти процедуры должны предлагаться только в рамках научных исследований в молодом препубертатном возрасте [11, 12].

Кроме того, ведутся разработки методов генной/мРНК-терапии и ингибиторов GALK1 для лечения дефицита GALT [17, 18]. Салубринал показал более высокую фертильность и увеличение примордиальных фолликулов у мышей с дефицитом GALT, однако его безопасность для человека изучена недостаточно хорошо [19].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье на примере двух клинических случаев было продемонстрировано, что КГ может протекать с различной степенью выраженности симптомокомплексов и симптомов, в том числе с вариативной степенью яичниковой недостаточности и разной реакцией на ЗГТ. Поэтому пациенткам с КГ рекомендуется постоянно контролироваться показатели гормонального профиля и при подтверждении ПНЯ своевременно назначать ЗГТ [12]. Это важно в том числе для предупреждения снижения минеральной плотности костей на фоне гипоэстрогенной среды при прогрессивном поражении гонад. Принимая во внимание раннее развитие ПНЯ у данной группы пациенток, рекомендуется девочке

и ее семье до пубертата получить консультацию репродуктолога для понимания репродуктивных перспектив. Учитывая обнаружение нормальной морфологии яичников у пациенток с КГ до 5 лет, следует рассматривать криоконсервацию ткани яичников как один из вариантов сохранения фертильности [16]. Однако необходимо принятие взвешенного решения о ее целесообразности, так как у некоторых пациенток с КГ сохраняется возможность возникновения самопроизвольной беременности, несмотря на ПНЯ [6].

#### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Информированное согласие пациентов на описание клинических случаев получено.

#### INFORMED CONSENT

Informed consent of patients to the description of clinical cases has been obtained.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

И.В. Караченцова — ведение пациенток из представленных клинических наблюдений, разработка дизайна исследования, редактирование статьи.

Е.В. Сибирская — разработка дизайна исследования, редактирование статьи.

А.А. Хайруллина — обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста статьи, оформление списка литературы.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Haskovic M, Coelho AI, Bierau J, et al. Pathophysiology and targets for treatment in hereditary galactosemia: A systematic review of animal and cellular models. *J Inherit Metab Dis*. 2020;43(3):392–408. doi: <https://doi.org/10.1002/jimd.12202>
- Flechtner I, Viaud M, Kariyawasam D, et al. Puberty and fertility in classic galactosemia. *Endocr Connect*. 2021;10(2):240–247. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-21-0013>
- Colhoun HO, Rubio Gozalbo EM, Bosch AM, et al. Fertility in classical galactosaemia, a study of N-glycan, hormonal and inflammatory gene interactions. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):164. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0906-3>
- Jumbo-Lucioni PP, Garber K, Kiel J, et al. Diversity of approaches to classic galactosemia around the world: a comparison of diagnosis, intervention, and outcomes. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(6):1037–1049. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-012-9477-y>
- Kumar S U, Kumar D T, R S, Doss C GP, Zayed H. An extensive computational approach to analyze and characterize the functional mutations in the galactose-1-phosphate uridylyl transferase (GALT) protein responsible for classical galactosemia. *Comput Biol Med*. 2020;117:103583. doi: <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2019.103583>
- Hagen-Lillevik S, Rushing JS, Appiah L, et al. Pathophysiology and management of classic galactosemic primary ovarian insufficiency. *Reprod Fertil*. 2021;2(3):R67–R84. doi: <https://doi.org/10.1530/RAF-21-0014>
- European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI; Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016;31(5):926–937. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew027>
- Derks B, Rivera-Cruz G, Hagen-Lillevik S, et al. The hypergonadotropic hypogonadism conundrum of classic galactosemia. *Hum Reprod Update*. 2023;29(2):246–258. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmac041>
- Hagen-Lillevik S, Johnson J, Lai K. Early postnatal alterations in follicular stress response and survival in a mouse model of Classic Galactosemia. *J Ovarian Res*. 2022;15(1):122. doi: <https://doi.org/10.1186/s13048-022-01049-2>

#### AUTHORS' CONTRIBUTION

Irina V. Karachentsova — managing patients from the presented case reports, development of the study design, editing of the article.

Elena V. Sibirskaia — research design development, article editing.

Adelina A. Khairullina — review of scientific publications, writing, making a list of references.

#### 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

**И.В. Караченцова**

<https://orcid.org/0000-0002-0254-690x>

**Е.В. Сибирская**

<https://orcid.org/0000-0002-4540-6341>

**А.А. Хайруллина**

<https://orcid.org/0009-0004-7118-4270>

10. van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update*. 1999;5(5):483–492. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/5.5.483>

11. van Erven B, Berry GT, Cassiman D, et al. Fertility in adult women with classic galactosemia and primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril*. 2017;108(1):168–174. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.013>

12. Welling L, Bernstein LE, Berry GT, et al. International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40(2):171–176. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-016-9990-5>

13. Sanders RD, Spencer JB, Epstein MP, et al. Biomarkers of ovarian function in girls and women with classic galactosemia. *Fertil Steril*. 2009;92(1):344–351. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.04.060>

14. Gubbels CS, Kuppens SM, Bakker JA, et al. Pregnancy in classic galactosemia despite undetectable anti-Müllerian hormone. *Fertil Steril*. 2009;91(4):1293.e13–e16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.12.031>

15. Mamsen LS, Kelsey TW, Ernst E, et al. Cryopreservation of ovarian tissue may be considered in young girls with galactosemia. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(7):1209–1217. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1209-2>

16. Haskovic M, Poot WJ, van Golde RJT, et al. Intrafamilial oocyte donation in classic galactosemia: ethical and societal aspects. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(5):791–797. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-018-0179-y>

17. Hu X, Zhang YQ, Lee OW, et al. Discovery of novel inhibitors of human galactokinase by virtual screening. *J Comput Aided Mol Des*. 2019;33(4):405–417. doi: <https://doi.org/10.1007/s10822-019-00190-3>

18. Balakrishnan B, An D, Nguyen V, et al. Novel mRNA-Based Therapy Reduces Toxic Galactose Metabolites and Overcomes Galactose Sensitivity in a Mouse Model of Classic Galactosemia. *Mol Ther*. 2020;28(1):304–312. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2019.09.018>

19. Balakrishnan B, Siddiqi A, Mella J, et al. Salubrinal enhances eIF2 $\alpha$  phosphorylation and improves fertility in a mouse model of Classic Galactosemia. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.*

2019;1865(11):165516. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.07.010>

Статья поступила: 29.11.2023, принята к печати: 16.04.2024  
The article was submitted 29.11.2023, accepted for publication 16.04.2024

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

---

**Караченцова Ирина Васильевна**, к.м.н. [*Irina V. Karachentsova*, MD, PhD]; **адрес:** 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7 [**address:** 1, Ostrovityanova Str., building 7, Moscow, 117997, Russian Federation]; **телефон:** +7 (925) 505-31-04; **e-mail:** 5053104@list.ru; **eLibrary SPIN:** 6520-9747

**Сибирская Елена Викторовна**, д.м.н., профессор [*Elena V. Sibirskaya*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** elsibirskaya@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 1356-9252

**Хайруллина Аделина Артуровна** [*Adelina A. Khairullina*, MD]; **e-mail:** kh\_adelina@mail.ru

Н.Р. Мингачева<sup>1</sup>, А.А. Камалова<sup>1, 2</sup>, Н.А. Артыкова<sup>2</sup>, Р.Ф. Рахмаева<sup>1, 2</sup>, Г.И. Сагеева<sup>2</sup><sup>1</sup> Казанский ГМУ, Казань, Российская Федерация<sup>2</sup> ДРКБ Минздрава Республики Татарстан, Казань, Российская Федерация

# Случай перинатальной формы болезни Ниманна – Пика С на фоне патогенетической off-label-терапии

**Автор, ответственный за переписку:**

Мингачева Наиля Радиковна, ординатор первого года обучения кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

**Адрес:** 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **e-mail:** nelya-min@yandex.ru

**Обоснование.** Болезнь Ниманна – Пика С — мультисистемное орфанное заболевание, обусловленное мутациями в генах *NPC1* и *NPC2* и характеризующееся клиническим полиморфизмом. Сложности ведения таких больных заключаются в постановке диагноза и проведении дифференциально-диагностического поиска с другими состояниями с синдромом холестаза, а также инициации субстрат-редуцирующей терапии у детей раннего возраста.

**Описание клинического случая.** Ранее был описан клинический случай болезни Ниманна – Пика, тип С с манифестацией заболевания в младенческом возрасте и назначением патогенетической терапии off-label. В статье представлены результаты динамического наблюдения за ребенком на данной терапии, ее эффективность и безопасность. Ведущими в клинической картине заболевания стали синдромы холестаза, цитолиза, гепатоспленомегалия, а также задержка психомоторного развития. Проводился обширный дифференциально-диагностический поиск с исключением таких заболеваний, как токсический, вирусные гепатиты, дефицит альфа-1-антитрипсина, аутоиммунные заболевания печени, аминоацидопатии, синдром Алажилия. Генетическое тестирование на панель «Холестаза» выявило мутацию в гене *NPC1*. Биохимическая диагностика показала увеличение концентрации лизосфингомиелина-509 и повышенную активность хитотриозидазы в сухих пятнах крови. При секвенировании гена *NPC1* по Сенгеру у ребенка обнаружена нуклеотидная замена *chr18:21131617G>A* в гомозиготном состоянии. В 9 мес по решению врачебной комиссии ребенку была назначена патогенетическая терапия, эффективность которой подтверждалась клинико-лабораторным купированием синдрома холестаза, положительной динамикой неврологических проявлений, кроме того, препарат удовлетворительно переносится пациентом, несмотря на сохранение изолированного повышения уровня аспаратаминотрансферазы. **Заключение.** Представленный клинический случай подтверждает необходимость тщательного дифференциально-диагностического поиска с включением широкого спектра заболеваний с ведущим синдромом холестаза для своевременного выявления пациентов грудного возраста с болезнью Ниманна – Пика, тип С, а также значимость и эффективность раннего назначения патогенетической терапии.

**Ключевые слова:** дети, болезнь Ниманна – Пика С, перинатальная форма, холестаза, миглустат

**Для цитирования:** Мингачева Н.Р., Камалова А.А., Артыкова Н.А., Рахмаева Р.Ф., Сагеева Г.И. Случай перинатальной формы болезни Ниманна – Пика С на фоне патогенетической off-label-терапии. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(2):126–130. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i2.2746>

## ОБОСНОВАНИЕ

Болезнь Ниманна – Пика С — мультисистемное орфанное заболевание, обусловленное мутациями в генах *NPC1* и *NPC2*, ведущими к нарушению внутриклеточного транспорта липидов. Характеризуется клиническим полиморфизмом. Сложности заключаются в установлении диагноза и проведении дифференциального поиска с другими состояниями, проявляющимися синдромом холестаза, а также в инициации субстрат-редуцирующей терапии у детей раннего возраста.

Целью описания клинического случая является анализ течения, диагностики и методов лечения перинатальной формы болезни Ниманна – Пика, тип С на примере клинического наблюдения. Ранее авторами был описан клинический случай болезни Ниманна – Пика, тип С с манифестацией заболевания в младенческом возрасте и назначением патогенетической терапии off-label [1]. В статье представлены результаты динамического наблюдения за ребенком на данной терапии, ее эффективность и безопасность.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

Мальчик, 3 мес, поступил на обследование и лечение в педиатрическое отделение детского стационара третьего уровня.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок рожден в кровнородственном браке (мать и отец ребенка — двоюродные брат и сестра).

### Анамнез заболевания

В 1-е сут — иктеричность кожи, гипербилирубинемия. На 10-е сут — повышение аспаратаминотрансферазы (АСТ). При госпитализации на 18-е сут — жалобы на дефицит массы тела, гипотонию, желтушность кожи, склер, сыпь, вздутый живот. Лабораторно — синдромы цитолиза, холестаза, повышение С-реактивного белка, пациент переведен в отделение патологии новорожденных. Для дальнейшего обследования и лечения в возрасте 1 мес — перевод в педиатрическое отделение, где при поступлении отмечаются синдром мышечной дистонии, гипорефлексия, вздутие живота и гепатосплено-

мегалия. Синдромы цитолиза и холестаза сохраняются. Была обнаружена ДНК цитомегаловируса методом ПЦР. На фоне этиотропной терапии (ганацикловир, цефотаксим/сульбактам, нормальный иммуноглобулин человека, дексаметазон) состояние ребенка не улучшилось, лабораторные данные указывали на течение токсического гепатита.

### Физикальная диагностика

Состояние ребенка тяжелое за счет синдрома холестаза. Отмечались задержка физического развития, иктеричность кожных покровов с зеленоватым оттенком, мышечная дистония, гипорефлексия, вздутие живота и гепатоспленомегалия, на коже нижних конечностей — ксантомы (рис. 1).

### Предварительный диагноз

Затяжная желтуха за счет прямого билирубина в комбинации с гепатоспленомегалией и неврологическими нарушениями продиктовали необходимость расчета индекса вероятности диагноза болезни Ниманна – Пика, тип С, по которому при результате 6 баллов и более нужно проводить уточняющую диагностику [2–4]. Результат у пациента составил 10 баллов.

### Диагностические процедуры

Выполнено генетическое исследование 52 генов — панель «Холестаза». Выявлены изменения нуклеотидной последовательности в экзоне 10 гена *NPC1*. Обнаружено увеличение лизосфингомиелина-509 методом tandemной масс-спектрометрии. По данным секвенирования гена *NPC1* по Сенгеру обнаружена нуклеотидная замена *chr18:21131617G>A*: у родителей ребенка — в гетерозиготном состоянии, у ребенка — в гомозиготном



Рис. 1. Пациент N.: ксантомы на коже нижней конечности

Fig. 1. Patient N.: xanthomas on the skin of the lower extremity

состоянии. Диагноз болезни Ниманна – Пика, тип С подтвержден.

### Клинический диагноз

Основной диагноз: «Болезнь Ниманна – Пика, тип С, обусловленная мутацией *chr18:21131617G>A* в гомозиготном состоянии». Сопутствующий диагноз: «Хронический холестатический гепатит низкой степени активности, хроническая умеренная белково-энергетическая недостаточность (БЭН) за счет дефицита массы тела и задержки роста».

### Дифференциальная диагностика

Во время пребывания ребенка в педиатрическом отделении проводилась дифференциальная диагностика со следующими заболеваниями: дефицит альфа-1-антитрипсина ( $\alpha$ 1-антитрипсин — 1,6 г/л), аутоиммунные

Nailya R. Mingacheva<sup>1</sup>, Aelita A. Kamalova<sup>1, 2</sup>, Nargis A. Artykova<sup>2</sup>, Razilya F. Rakhmaeva<sup>1, 2</sup>, Gulnara I. Sageeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

<sup>2</sup> Republican Children's Clinical Hospital of the Ministry of Public Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russian Federation

## Case report of the perinatal form of Nieman-Pick disease type C against the backdrop of pathogenetic off-label therapy

**Background.** Niemann–Pick disease type C is a multisystem orphan disease caused by mutations in the *NPC1* and *NPC2* genes and characterized by clinical polymorphism. The difficulties of managing such patients lie in the diagnosis and differential diagnostic search with other conditions with cholestasis, as well as the initiation of substrate-reducing therapy in young children.

**Case report.** Previously, a case report of Niemann–Pick disease type C, with the manifestation of the disease in infancy and the appointment of off-label pathogenetic therapy was described. The article presents the results of dynamic monitoring of the child on this therapy, its effectiveness and safety. The leading syndromes in the clinical presentation of the disease were cholestasis, cytolysis, hepatosplenomegaly, as well as psychomotor retardation. An extensive differential diagnostic search was conducted with the exception of diseases such as toxic, viral hepatitis, alpha-1-antitrypsin deficiency, autoimmune liver diseases, aminoacidopathy, Alagille syndrome. Genetic testing on the “Cholestasis” panel revealed a mutation in the *NPC1* gene. Biochemical diagnostics showed an increase in the concentration of lysosphingomyelin-509 and increased activity of chitotriosidase in dry blood spots. When sequencing the *NPC1* gene by Sanger, the nucleotide substitution *chr18:21131617G>A* in the homozygous state was detected in the child. At 9 months, by the decision of the medical board, the child was prescribed pathogenetic therapy, the effectiveness of which was confirmed by clinical and laboratory relief of cholestasis, positive dynamics of neurological manifestations, in addition, the drug is satisfactorily tolerated by the patient, despite the preservation of an isolated increase in the level of aspartate aminotransferase. **Conclusion.** The presented case report confirms the need for a thorough differential diagnostic search with the inclusion of a wide range of diseases with the leading cholestasis for the timely detection of infants with Niemann–Pick disease type C, as well as the importance and effectiveness of early administration of pathogenetic therapy.

**Key words:** children, Niemann–Pick disease type C, perinatal form, cholestasis, miglustat

**For citation:** Mingacheva Nailya R., Kamalova Aelita A., Artykova Nargis A., Rakhmaeva Razilya F., Sageeva Gulnara I. Case report of the perinatal form of Nieman-Pick disease type C against the backdrop of pathogenetic off-label therapy. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(2):126–130. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i2.2746>

заболевания печени (антинуклеарный фактор (АНФ) — < 160), аминоацидопатии (по результатам исследования крови методом tandemной масс-спектрометрии гиперацидоэмии не выявлены), вирусные гепатиты (HBV-DNA, HCV-RNA не обнаружены, цитомегаловирусная инфекция), синдром Алажилия (передние среды глаза прозрачные, рентгенологический «симптом бабочки» не выявлен).

### Медицинские вмешательства

В первые 1,5 мес жизни в связи с повышенными маркерами воспаления в крови (уровень С-реактивного белка — до 17,6 мг/дл, СОЭ — до 22 мм/ч) ребенок получил несколько курсов антибактериальной и противогрибковой терапии (ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавулановая кислота, флуконазол, цефотаксим/сульбактам), на фоне которых отмечалось снижение показателей крови, отражающих воспалительный процесс в организме, однако синдромы холестаза и цитолиза сохранялись.

Наряду с антибактериальной терапией ввиду обнаружения ДНК цитомегаловируса в крови методом ПЦР ребенок был проконсультирован врачом-инфекционистом, была проведена терапия ганцикловиром, нормальным иммуноглобулином человека. На фоне проводимой терапии усугубились синдромы цитолиза и холестаза (прямой билирубин — 112,9 мкмоль/л, общий билирубин — 132,7 мкмоль/л, АЛТ — 559 Ед/л, АСТ — 711 Ед/л), наблюдалась гипопроотеинемия (общий белок — 54,5 г/л), что было расценено как течение токсического гепатита, при ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости выявлена свободная жидкость. Асцитический синдром консервативно не купировался, был проведен лапароцентез.

Были отменены все гепатотоксичные (антибактериальные, противогрибковые, противовирусные) препараты и проведена телемедицинская консультация с Федеральным центром НМИЦ трансплантологии им. акад. В.И. Шумакова — показаний к трансплантации не выявлено, рекомендовано динамическое наблюдение.

### Динамика и исходы

Симптоматическое лечение было продолжено, на фоне отсутствия прогрессирования синдромов цитолиза, холестаза, купирования асцита была рассмотрена возможность проведения ребенку субстрат-редуцирующей терапии. На основании решения врачебной комиссии было принято решение о назначении пациенту препарата миглустат в дозе 50 мг/сут начиная с возраста 9 мес.

В 10 мес пациент поступил в педиатрическое отделение для оценки динамики на фоне проводимой терапии. Состояние ребенка на момент поступления — средней степени тяжести за счет умеренной БЭН, неврологической симптоматики, гепатоспленомегалии в рамках заболевания. На осмотр реагирует положительно, улыбается, взгляд фиксирует, за предметами следит, лепечет, мышечная гипотония, голову удерживает, игрушки захватывает, удерживает. Самостоятельно не сидит, опора на стопы слабая. Лабораторно: изолированное повышение уровня АСТ до 64 Ед/л. УЗИ: гепатоспленомегалия. Магнитно-резонансная томография головного мозга: признаки нарушения миелинизации белого вещества, корковая атрофия полушарий головного мозга с заместительной наружной гидроцефалией, аплазия валика мозолистого тела. Электроэнцефалография: эпилептиформная активность не зарегистрирована.

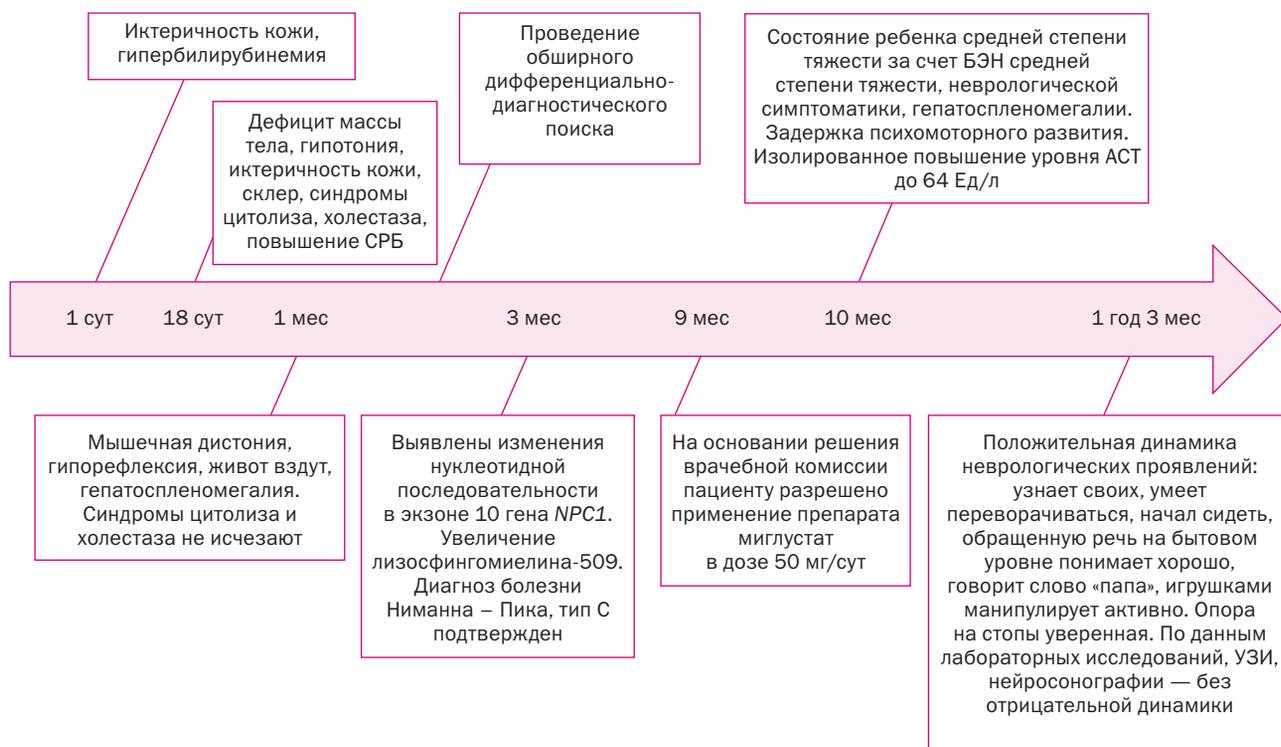


Рис. 2. Пациент N.: хронология течения болезни, ключевые события и прогноз

Примечание. СРБ — С-реактивный белок; БЭН — белково-энергетическая недостаточность; АСТ — аспартатаминотрансфераза; УЗИ — ультразвуковое исследование.

Fig. 2. Patient N.: chronology of the clinical course, key events and prognosis

Note. CRP (СРБ) — C-reactive protein; PEM (БЭН) — protein-energy malnutrition; ATT (АСТ) — aspartate aminotransferase; US (УЗИ) — ultrasound.

В возрасте 1 года 3 мес снова поступает в клинику для контрольного обследования, через 6 мес от начала патогенетической терапии. Отмечается положительная динамика неврологических проявлений: узнает своих, умеет переворачиваться, начал сидеть, обращенную речь на бытовом уровне понимает хорошо, говорит слово «папа», игрушками манипулирует активно. Опора на стопы уверенная. По данным лабораторных исследований — изолированное повышение АСТ до 68,7 Ед/л, УЗИ — сохраняется гепатоспленомегалия, результаты нейросонографии соответствуют возрастной норме, без отрицательной динамики.

### Прогноз

Несмотря на то, что, по литературным данным [5], видимый клинический эффект наблюдается через 6–12 мес от начала патогенетической терапии, у пациента уже через месяц после начала лечения купировался синдром холестаза, а через 6 мес наблюдалась положительная неврологическая динамика, что позволяет и впредь надеяться на эффективность лечения.

### Временная шкала

Хронология течения болезни пациента, ее ключевые события и прогноз представлены на рис. 2.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный случай демонстрирует сложность постановки диагноза болезни Ниманна – Пика С при манифестации заболевания в младенческом возрасте. По жизненным показаниям пациенту была назначена субстрат-редуцирующая терапия препаратом миглустат. Согласно литературным данным, у младенцев стабилизация или улучшение состояния на фоне терапии в течение не менее одного года наблюдаются лишь у трети детей [6]. У пациента на фоне назначенного лечения через месяц клинически было отмечено уменьшение висцеральных проявлений, а через 6 мес — положительная динамика со стороны неврологических симптомов, что может говорить не только об удовлетворительной переносимости препарата пациентом, но и об эффективности патогенетической терапии.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует необходимость раннего тщательного дифференциально-диагностического поиска причин синдрома холестаза у младенцев с целью своевременного выявления болезни Ниманна – Пика, тип С, для назначения патогенетической off-label терапии.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Рахмаева Р.Ф., Сажеева Г.И., Артыкова Н.А. и др. Перинатальная форма болезни Ниманна–Пика тип С на фоне субстрат-редуцирующей терапии // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2023. — Т. 68. — № 5. — С. 73–77. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2023-68-5-73-77> [Rakhmaeva RF, Sageeva GI, Artykova NA, et al. Perinatal form of Niemann–Pick disease type C on the background of substrate-reducing therapy. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2023;68(5):73–77. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2023-68-5-73-77>]
2. *Болезнь Ниманна–Пика тип С: клинические рекомендации* / Ассоциация медицинских генетиков, Союз педиатров России. — 2019. — 59 с. [*Bolezn' Nimanna–Pika tip C: Clinical guidelines*. Association of Medical Geneticists, Union of Pediatricians of Russia. 2019. 59 p. (In Russ).] Доступно по: [### ВКЛАД АВТОРОВ](https://www.pediatr-</a></li>
</ol>
</div>
<div data-bbox=)

Н.Р. Мингачева — обзор научных публикаций по теме статьи, участие в написании текста статьи, участие в редактировании рукописи и утверждении окончательного варианта статьи для публикации.

А.А. Камалова — концепция работы, участие в написании текста рукописи, сбор и анализ клинических, литературных данных, редактирование рукописи.

Н.А. Артыкова — сбор и анализ клинических данных.

Р.Ф. Рахмаева — поисково-аналитическая работа, участие в сборе дополнительных материалов, участие в написании текста рукописи.

Г.И. Сажеева — сбор и анализ клинических данных, участие в написании текста рукописи.

### AURTHORS' CONTRIBUTION

Nailya R. Mingacheva — review of scientific publications, writing, editing, approving the final version of the article for publication.

Aelita A. Kamalova — the concept of the work, writing, editing, collection and analysis of clinical and literary data.

Nargis A. Artykova — collection and analysis of clinical data.

Razilya F. Rakhmaeva — collection and analysing, collection of additional materials, writing.

Gulnara I. Sageeva — collection and analysis of clinical data, writing.

### 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

**Н.Р. Мингачева**

<https://orcid.org/0009-0001-1960-2437>

**А.А. Камалова**

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

**Н.А. Артыкова**

<https://orcid.org/0009-0003-3109-445X>

**Р.Ф. Рахмаева**

<https://orcid.org/0000-0001-6107-2233>

**Г.И. Сажеева**

<https://orcid.org/0000-0003-2856-5129>

[russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%9D%D0%9F%D0%A1%D0%9A%D0%A0%202020.pdf](https://russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%9D%D0%9F%D0%A1%D0%9A%D0%A0%202020.pdf). Ссылка активна на 01.04.2024.

3. Patterson M. Niemann–Pick Disease Type C. *GeneReviews® [Internet]*. Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2000. pp. 1–24.

4. Дегтярева А.В., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю. и др. Неонатальный холестаз — одно из ранних проявлений болезни Ниманна–Пика тип С // *Педиатрия*. — 2017. — Т. 96. — № 1. — С. 164–170. [Degtyareva AV, Mihaylova SV, Zaharova EYu, et al. Neonatal cholestasis — one of the earliest manifestations of Niemann–Pick disease type C. *Pediatriya*. 2017;96(1):164–170. (In Russ).]

5. Héron B, Valayannopoulos V, Baruteau J, et al. Miglustat therapy in the French cohort of paediatric patients with Niemann–Pick dis-

ease type C. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:36. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0284-z>

6. Селивёрстов Ю.А. Эффективность применения Миглустата у пациентов с болезнью Ниманна–Пика типа С (обзор литературы) // *Нервные болезни.* — 2016. — № 4. — С. 21–26.

[Seliverstov YuA. A Review of Miglustat Efficacy in Treatment of Niemann–Pick Disease Type C. *Diseases of Nervous System.* 2016;(4):21–26. (In Russ).]

Статья поступила: 29.01.2024, принята к печати: 16.04.2024

The article was submitted 29.01.2024, accepted for publication 16.04.2024

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

---

**Мингачева Наиля Радиковна [Nailya R. Mingacheva, MD]; адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49  
[address: 49, Butlerova Str., Kazan, 420012, Russian Federation]; **телефон:** +7 (960) 371-21-59;  
**e-mail:** nelya-min@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 5398-3636

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

**Артыкова Наргис Анваровна [Nargis A. Artykova, MD]; e-mail:** aanargis@mail.ru

**Рахмаева Разиля Фоатовна, к.м.н. [Razilya F. Rakhmaeva, MD, PhD]; e-mail:** r.rakhmaeva@mail.ru;  
**eLibrary SPIN:** 3599-8102

**Сәгеева Гульнара Ильдаровна [Gulnara I. Sageeva, MD]; e-mail:** gulnara27@list.ru

А.Н. Вертьянова<sup>1</sup>, А.В. Монахова<sup>1</sup>, У.С. Сураева<sup>1</sup>, О.М. Матясова<sup>1, 2</sup>, А.Ю. Шуткова<sup>1, 2</sup>,  
Е.В. Туш<sup>1, 2</sup>, Е.Е. Яцышина<sup>1, 2</sup>, М.А. Сулова<sup>1, 2</sup>, О.В. Халецкая<sup>1, 2</sup>

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

<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница № 1, Нижний Новгород, Российская Федерация

# Клинический случай редкого генетического заболевания (синдрома Прауд) у ребенка

Автор, ответственный за переписку:

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

Адрес: 603024, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, тел.: +7 (831) 465-66-72, e-mail: gosded@pimunn.net

**Обоснование.** Синдром Прауд — это редкое наследственное заболевание с X-сцепленным типом наследования, обусловленное мутациями гомеобоксного гена ARX. Типичные клинические признаки данного синдрома — это тяжелая умственная отсталость, фармакорезистентная эпилепсия, агенезия (дисгенезия) мозолистого тела. Реже встречаются аномалии половых органов, микроцефалия, лицевые дисморфии и скелетные мальформации.

**Описание клинического случая.** В статье описана клиническая картина синдрома Прауд у девочки А., наблюдающейся в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Нижегородской области «Детская городская клиническая больница № 1» (ДГКБ № 1) города Нижнего Новгорода. Девочка родилась от первой физиологической беременности, первых родов без патологии с массой тела 2600 г, без асфиксии. Генеалогический анамнез отягощен наличием эпилепсии у родственников отца девочки. До дебюта заболевания отклонений в формировании психомоторных навыков у ребенка не отмечалось. С возраста 6 мес появились гемиконвульсивные приступы со сменой сторон, имевшие статусное течение и резистентность к противосудорожной терапии. При нейровизуализации диагностирована агенезия мозолистого тела. В динамике наблюдались регресс психомоторного развития, присоединение поведенческих нарушений в виде стереотипий и аутоагрессии, гиперактивности, нарушения сна. Диагноз синдрома Прауд у ребенка был подтвержден при молекулярно-генетическом исследовании: выявлена мутация в гене ARX (с.1111C>T р.Arg371\*64), являющаяся вероятно патогенной при данном заболевании. Продемонстрированы особенности подбора противосудорожной терапии у пациентки. **Заключение.** В данном клиническом случае представлена типичная клиническая картина синдрома Прауд. Заболевание является некурабельным. Таким пациентам показаны посиндромная терапия отклонений: постоянная противосудорожная терапия, коррекция поведенческих нарушений (занятия с педагогом-дефектологом), наблюдение невролога, эпилептолога, психиатра. Требуется обследование родителей для поиска данной мутации в гене ARX с целью определения прогноза для дальнейшего деторождения (на момент написания статьи родители от генетического исследования отказывались).

**Ключевые слова:** клинический случай, синдром Прауд, фармакорезистентная эпилепсия, агенезия мозолистого тела, мутация гена ARX

**Для цитирования:** Вертьянова А.Н., Монахова А.В., Сураева У.С., Матясова О.М., Шуткова А.Ю., Туш Е.В., Яцышина Е.Е., Сулова М.А., Халецкая О.В. Клинический случай редкого генетического заболевания (синдрома Прауд) у ребенка. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(2):131–141. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i2.2745>

## ОБОСНОВАНИЕ

Синдром Прауд (СП) — это редкое наследственное заболевание с X-сцепленным типом наследования, характеризующееся агенезией мозолистого тела, эпилепсией, микроцефалией, умственной отсталостью, задержкой развития, мышечной спастичностью в сочетании с аномалиями и пороками мочеполовой системы и реже — других органов и систем. В англоязычной литературе СП известен как синдром агенезии мозолистого тела с аномалиями половых органов (*corpus callosum agenesis* — abnormal genitalia syndrome — OMIM #300004) [1, 2].

## Историческая справка

Первое упоминание о СП относится к 1992 г., когда Вирджиния Прауд (Virginia K. Proud) и ее коллеги описали фенотипические признаки нового синдрома, имевшиеся в четырех поколениях родословной. Основными клиническими проявлениями были судороги, умствен-

ная отсталость, приобретенная микроцефалия, атрофия зрительных нервов, контрактуры конечностей, кифосколиоз и аномалии мочевыводящей системы, такие как дисплазия почек, крипторхизм и гипоспадия [2, 3]. Авторами были замечены более высокая частота данного синдрома и более тяжелые его проявления у мужчин по сравнению с женщинами. Также в работе исследователи определили генетическую природу заболевания, установив его связь с наличием мутации в X-хромосоме (между локусами Xp11.3 и Xp21.3) [3].

## Эпидемиология

Частота встречаемости СП в популяции не определена.

## Этиология и патогенез

Развитие СП обусловлено мутациями гена ARX (OMIM \*300382), который локализован на коротком плече X-хромосомы в локусе Xp21.3. Данный синдром насле-

дуются сцепленно с X-хромосомой. Патологический признак является рецессивным. В этом случае клиника заболевания должна проявляться у лиц мужского пола, а женщины, имея мутацию лишь на одной из X-хромосом, выступают носителями мутантного гена и симптомами заболевания иметь не должны. Патологическая мутация может наследоваться потомками как от больных мужчин, так и от женщин-носительниц либо возникать у ребенка *de novo*.

Ген *ARX* (Aristaless-related homeobox) имеет геномные координаты (GRCh38) X:25,003,693-25,015,947 [1, 4] и впервые был обнаружен в центральной нервной системе у рыб и мышей. Он имеет также сходство с аналогичным по функции геном у мух-дрозофил. Человеческий аналог гена *ARX* активно изучается с начала XXI в., когда была показана причинная связь мутаций в этом гене с развитием умственной отсталости и эпилепсии [4–6]. Данный ген относится к группе гомеобоксных генов. Это гены, которые регулируют последовательное включение и выключение каскада других генов в процессе онтогенеза и тем самым контролируют дифференцировку и развитие тех или иных органов и тканей в эмбриогенезе и постнатально.

Белок, кодируемый геном *ARX*, представляет собой парный фактор транскрипции, который содержит несколько функциональных доменов, один из которых выполняет функцию активатора (домен *Aristaless*), а другой — супрессора транскрипции (ДНК-связывающий гомеодомен) [4, 5].

Ген *ARX* экспрессируется в дорсальной и вентральной части переднего мозга, но с разной интенсивностью на разных этапах онтогенеза. Максимально выражена экспрессия этого гена в период эмбрионального развития головного мозга и в меньшей степени — постнатально. В норме белок *ARX* способствует развитию

переднего мозга млекопитающих, контролирует пролиферацию, дифференцировку и миграцию стволовых клеток нейронов, вставочных нейронов головного мозга, регулирует синаптогенез. Постнатально экспрессия гена *ARX* в основном сохраняется в ГАМК-ергических нейронах. Возникновение различного рода мутаций в гене *ARX* приводит к обширному спектру фенотипических проявлений, включая пороки развития головного мозга (лиссэнцефалия, микроцефалия, агенезия мозолистого тела), умственную отсталость, атаксию, дистонию [7], эпилептическую энцефалопатию, расстройства аутистического спектра [7–10].

Так, в эксперименте на мышах, нокаутированных по гену *ARX*, было показано, что снижение экспрессии данного гена в клетках дорсальной части переднего мозга приводит к формированию микроцефалии без эпилепсии, а прекращение экспрессии в вентральной части — к тяжелой эпилепсии без микроцефалии [10]. Механизмом развития судорог при мутациях гена *ARX* является также снижение количества ГАМК-ергических нейронов и/или нарушение их функционирования постнатально, что приводит к чрезмерной возбудимости нейронных сетей [11, 12]. *ARX* также играет важную роль в развитии других органов и тканей: поджелудочной железы, гонад, мышц. Мутации данного гена могут приводить к развитию эмбриональных опухолей (нейробластом) [4, 13].

Нарушение в работе гена *ARX* приводит к появлению различных фенотипов заболеваний в зависимости от локализации, размера и характера мутации в гене. Это может быть широкий спектр клинических проявлений — от «мягких» фенотипов в виде легкой интеллектуальной недостаточности без пороков развития головного мозга до «тяжелых» фенотипов, характеризующихся глубокой умственной отсталостью, грубыми поро-

Anastasiia N. Vertianova<sup>1</sup>, Anna V. Monakhova<sup>1</sup>, Ulyana S. Suraeva<sup>1</sup>, Olga M. Matiasova<sup>1</sup>, Alla Yu. Shutkova<sup>1, 2</sup>, Elena V. Tush<sup>1, 2</sup>, Elena E. Yacishina<sup>1, 2</sup>, Marina A. Suslova<sup>1, 2</sup>, Olga V. Khaletskaya<sup>1, 2</sup>

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

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

## Clinical Case of Rare Genetic Disorder (Proud Syndrome) in a Child

**Background.** Proud syndrome is rare inherited disease with X-linked inheritance associated with mutations in the homeobox gene *ARX*. Typical clinical signs of this syndrome are severe mental retardation, intractable epilepsy, agenesis (dysgenesis) of corpus callosum. Less common features are genital abnormalities, microcephaly, facial dysmorphia, and skeletal malformations.

**Clinical case description.** The article describes the clinical findings of Proud syndrome in girl A., admitted to Children's City Clinical Hospital No. 1 in Nizhny Novgorod. The girl was born without asphyxia at term through natural vaginal delivery after the first uneventful pregnancy. Body weight at birth was 2600 g. The genealogical history is burdened by the presence of epilepsy in girl's father relatives. There were no deviations in psychomotor skills development before disease onset. Hemi-convulsive seizures (switching sides) have appeared at the age of 6 months. These attacks had status course and were resistant to anticonvulsant therapy. Neuroimaging has revealed agenesis of corpus callosum. Regression of psychomotor development, new behavioral disorders (stereotypes and auto-aggression), hyperexcitability, and sleep disorders were observed in dynamics. The diagnosis of Proud syndrome was confirmed by identification of probably pathogenic mutation in the *ARX* gene (c.1111C>T, p. Arg 371\*64). The features of anticonvulsant management were demonstrated in the patient. **Conclusion.** This clinical case presents typical clinical picture of Proud syndrome. The disease is non-curable. Such patients should be administered with syndromic therapy: constant anticonvulsant therapy, correction of behavioral disorders (classes with specialist on mental defects), neurologist, epileptologist, psychiatrist observations. Parental examination is crucial *ARX* mutation search in order to determine the prognosis for further child-bearing (parents refused to perform genetic study at the time of article writing).

**Keywords:** clinical case, Proud syndrome, pharmacoresistant epilepsy, agenesis of corpus callosum, *ARX* mutation

**For citation:** Vertianova Anastasiia N., Monakhova Anna V., Suraeva Ulyana S., Matiasova Olga M., Shutkova Alla Yu., Tush Elena V., Yacishina Elena E., Suslova Marina A., Khaletskaya Olga V. Clinical Case of Rare Genetic Disorder (Proud Syndrome) in a Child. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(2):131–141. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i2.2745>

ками центральной нервной системы, половых органов [4, 8, 14]. Заболевания, обусловленные мутациями гена *ARX*, представлены в табл. 1.

### Клиническая и инструментальная характеристика синдрома Прауд

Характерными клиническими признаками при СП являются неврологические нарушения в виде умственной отсталости, эпилепсии, постнатально формирующейся микроцефалии. Также описывается развитие пирамидной недостаточности, атрофии зрительного нерва, нистагма и косоглазия. При инструментальном обследовании — компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) — головного мозга у пациентов с СП выявляется частичная или полная агенезия мозолистого тела.

Неврологические отклонения у пациентов могут быть переменными. Так, V.K. Proud и соавт. в своей работе указывали на наличие умственной отсталости у 8 пациентов из 9 наблюдавшихся с СП, эпилепсии — у 7 из 9, агенезии мозолистого тела и микроцефалии — у 4 [3]. Могут встречаться наряду с пороком развития мозолистого тела и другие пороки, например кольцецефалия [2].

Время появления судорожных приступов приходится на первый год жизни. Судороги могут быть первым признаком заболевания, характеризуются резистентностью к противосудорожной терапии. До дебюта эпилепсии пациенты могут иметь нормальное нервно-психическое развитие, а с момента ее появления прогрессирует интеллектуальная недостаточность [2, 15].

Со стороны соматических органов у пациентов наблюдаются дефекты опорно-двигательного аппарата: контрактуры конечностей, кифосколиоз, вывихи тазобедренных суставов. Для пациентов с СП также характерны фенотипические признаки в виде огрубления черт лица, крупных выступающих ушных раковин, больших глазниц, конусовидной формы пальцев с выпуклыми ногтями, невысокий рост. При СП могут наблюдаться пороки раз-

вития органов мочеполовой системы, такие как дисплазия почек, крипторхизм, гипоспадия [2, 3].

В литературе приводятся сведения о возможном фенотипическом проявлении синдрома у девочек и женщин, несмотря на то, что они являются лишь носителями мутантного гена [2, 15]. Фенотипические проявления СП у женщин обычно более «мягкие» и могут ограничиваться легким снижением интеллекта и эмоциональными нарушениями без эпилепсии и пороков развития головного мозга, тогда как их сыновья, имея ту же мутацию, могут демонстрировать полный спектр проявлений данного синдрома, описанный выше. Реже у пациенток описываются классические клинические проявления СП, включая эпилепсию, интеллектуальную недостаточность, агенезию мозолистого тела, лицевые дисморфии, микроцефалию, мышечную спастичность [2, 3, 15]. Возможность клинического проявления СП у женщин-гетерозигот по мутации в гене *ARX* объясняется инактивацией у них «здоровой» X-хромосомы. Наряду с этим R. Devi и соавт. (2023) указывают на наличие доброкачественного течения СП у некоторых женщин — носительниц мутантного гена *ARX* [2].

### Методы диагностики

В случае выявления характерных клинических признаков СП (задержка развития, эпилепсия, микроцефалия, лицевые дисморфии) для подтверждения диагноза рекомендуется проведение КТ либо МРТ головного мозга, с помощью которых можно диагностировать агенезию мозолистого тела [2, 3].

При подозрении на СП проводится молекулярно-генетическое исследование с целью поиска мутаций в гене *ARX*, характерных для данного синдрома. На электронном ресурсе ClinVar представлены различные варианты мутаций в гене *ARX*, являющиеся патогенными или вероятно патогенными при СП. Это могут быть делеции, миссенс-мутации, дупликации. Примеры данных мутаций представлены в табл. 2 [16]. В доступной нам литературе

**Таблица 1.** Примеры заболеваний, ассоциированных с мутациями гена *ARX* [4, 5]

**Table 1.** Examples of diseases associated with *ARX* mutations [4, 5]

Название заболевания и его синонимы	Обозначение в базе данных OMIM	Клиническая картина
X-сцепленная лиссэнцефалия 2-го типа, или X-сцепленная лиссэнцефалия с неоднозначными гениталиями	#300215	Тяжелая врожденная или постнатальная микроцефалия, лиссэнцефалия, агенезия мозолистого тела, эпилепсия с неонатальным дебютом, нарушение терморегуляции, хроническая диарея, недоразвитые половые органы
Синдром Отахара	#308350	Эпилептическая энцефалопатия с ранним дебютом на первом году жизни со специфическими изменениями на ЭЭГ — паттернами «вспышка – подавление»
Эпилептическая энцефалопатия раннего инфантильного типа 1, или миоклоническая эпилепсия, X-сцепленная с умственной отсталостью и спастичностью, X-сцепленный синдром Веста	#308350	Тяжелая форма эпилепсии с частыми тоническими припадками или спазмами, с дебютом в младенчестве, со специфическими ЭЭГ-паттернами «вспышка – подавление» или гипсаритмией
Синдром Партингтона, или X-сцепленная синдромальная умственная отсталость	#309510	Умственная отсталость, эпизоды дистонических движений рук, дизартрия
X-сцепленная умственная отсталость	#300419	Психическое расстройство, характеризующееся снижением общего интеллектуального функционирования ниже среднего, нарушениями адаптационного поведения и проявляющееся в период развития

**Таблица 2.** Варианты патогенных и вероятно патогенных мутаций гена *ARX* при синдроме Прауд в базе данных ClinVar**Table 2.** Variants of pathogenic and probably pathogenic *ARX* mutations at Proud syndrome in the ClinVar database

Мутация	Характер мутации	Клиническая значимость	Год последнего упоминания мутации в ClinVar
c.2T>G (p.Met1Arg)	миссенс	патогенная	2023
c.1449-8_1453del	делеция	патогенная	2022
c.994C>G (p.Arg332Gly)	миссенс	вероятно патогенная	2022
c.947del (p.Gly316fs)	делеция	патогенная	2021
c.1593_1620del (p.Ser531fs)	делеция	вероятно патогенная	2022
c.1612A>G (p.Lys538Glu)	миссенс	патогенная	2022
c.441_464dup (p.Ala148_Ala155dup)	дупликация	патогенная	–
c.998C>A (p.Thr333Asn)	миссенс	патогенная	2012

при СП также описаны патогенные однонуклеотидные замены в гене *ARX* (Kato M. et al., 2004) [17].

### Подходы к терапии и прогноз

Заболевание некурабельно. Пациентам с «тяжелым» фенотипом показана посиндромная терапия имеющих нарушения: антиконвульсанты для купирования эпилептических приступов, миорелаксанты для коррекции спастичности, оперативное лечение пороков развития мочеполовой системы. Тяжелые интеллектуальные нарушения являются некорректируемыми, что наряду с фармакорезистентностью эпилепсии определяет крайне неблагоприятный прогноз у таких больных. При «мягком» фенотипе возможны применение педагогической коррекции нетяжелых интеллектуальных и поведенческих нарушений и социальная адаптация таких пациентов.

### Продолжительность жизни

Продолжительность жизни при СП определяется тяжестью клинических проявлений. Пациенты с «тяжелым» фенотипом обычно погибают в раннем возрасте от декомпенсации сердечной и дыхательной деятельности на высоте некорректируемого эпилептического статуса либо присоединения интеркуррентных заболеваний. Редко такие больные могут доживать до взрослого возраста. Так, в литературе описана женщина с типичным течением СП, дожившая при этом до 27 лет. Пациенты с «мягким» фенотипом, преимущественно это девочки, имеют большую продолжительность жизни, доживают до фертильного возраста и передают заболевание потомству [2, 3].

### Профилактика

Методы пренатальной диагностики направлены на обнаружение у внутриутробного ребенка врожденной или наследственной патологии и предотвращение рождения ребенка с данной патологией. Ультразвуковой (УЗИ) скрининг является первым методом, с помощью которого возможно обнаружение пороков развития головного мозга. Агенезия мозолистого тела может быть выявлена на сроке 11–13 нед 6 дней (1-й скрининг) либо на сроке 18–21 нед (2-й скрининг). Специфических биохимических пренатальных маркеров для диагностики агенезии мозолистого тела нет. Таким образом, пренатальные неинвазивные методы исследования позволяют заподозрить внутриутробно порок развития нервной системы. В случае наличия в семье ребенка с СП и наступления повторной спонтанной беременности показано

проведение инвазивных пренатальных исследований (амниоцентез, плацентобиопсия, кордоцентез) для забора плодного материала и поиска соответствующей мутации, характерной для СП в данной семье [18]. При обнаружении патогенной мутации в гене *ARX*, ответственной за развитие СП, предлагается прерывание беременности с целью предотвращения повторного рождения ребенка с данным синдромом. Необходимо отметить, что решение о прерывании беременности или ее продолжении, несмотря на наличие у будущего ребенка наследственного заболевания, остается за семьей.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

#### О пациенте

Пациентка А., 2014 г.р., с возраста 7 мес наблюдается в Детской городской клинической больнице № 1 (ДГКБ № 1) г. Нижнего Новгорода. Ребенок рожден от первой беременности, протекавшей без патологии. Роды первые физиологические на сроке 38 нед. Масса тела девочки при рождении составила 2600 г, длина тела — 49 см, окружность головы — 34 см. Оценка по APGAR — 8/8 баллов. Состояние ребенка при рождении было удовлетворительным, приложена к груди на родом столе, выписана из роддома на 4-е сут. В периоде новорожденности отмечалась физиологическая желтуха. Генеалогический анамнез отягощен. Прадед и бабушка ребенка по линии отца страдали эпилепсией. Особенности судорожного синдрома у родственников пациентки неизвестны.

До дебюта заболевания психоречевое и моторное развитие ребенка без отклонений. В 1,5 мес девочка держала голову в вертикальном положении, фиксировала взгляд, реагировала на звук, улыбалась. К 3 мес появились гуление, подъем плечевого пояса в положении на животе, в 3,5 мес — попытки поворотов на живот.

Заболевание дебютировало в возрасте 4 мес с подергиваний век левого глаза, мышц кистей, сопровождавшихся повышением температуры до фебрильных цифр и минимально выраженными катаральными симптомами. Данный эпизод был оценен как особенности двигательных реакций ребенка на фоне вирусной инфекции.

В 6 мес на фоне фебрильной температуры появились повторные клонические приступы в левых конечностях и левой половине лица длительностью более 1,5–2 ч. Девочка госпитализирована экстренно в инфекционный стационар, а затем в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ДГКБ № 1. Судороги имели статусное течение и потребовали титрования диазепама в течение

2 сут, инициации длительной противосудорожной терапии. После купирования приступов некоторое время сохранялась слабость в левой руке. На протяжении последующего месяца на фоне нормальной температуры тела четырехкратно повторялись тонические гемиконвульсивные приступы со сменой сторон длительностью менее минуты. Наряду с судорогами у девочки также появились нарушения вскармливания в виде частых срыгиваний, отсутствие прибавки в массе тела, беспокойный сон.

В динамике с 8 мес отмечалось присоединение приступов с поворотом головы и глаз влево либо вправо с тризмом, ороалиментарными автоматизмами, клоническим подергиванием в левых конечностях длительностью от 1 до 5 мин. Приступы повторялись с частотой до 3–5 раз в неделю. Течение приступов серийное (до 3 пароксизмов в серии), до 13–20 приступов в течение дня. В 9 мес наряду с этим появились судороги в виде миоклоний в руках. Длительность приступов могла составлять от 40 мин до 1 ч. Часть пароксизмов могла сопровождаться повышением температуры до субфебрильных цифр.

С возраста 1 года приступы протекали с различной частотой: от ежедневных до 1 раза в 3 нед. Максимальный промежуток с отсутствием судорог составил около 3 мес. В возрасте 3–5 лет приступы отмечались в состоянии бодрствования в виде остановки взора, миоклоний в мышцах лица и век, клонических подергиваний в левых конечностях, позывов на рвоту с последующим постприступным сном. С 6 лет появились кратковременные приступы во время пробуждения: крик, тоническое напряжение конечностей, глаза открыты, девиация глаз, языка влево, позывы на рвоту. Частота их была 1–2 раза в день, максимальные перерывы между пароксизмами — от 2 до 4 дней.

Статусное течение припадков у пациентки было в 6 и 8 мес, что требовало стационарного лечения в ОРИТ, а затем в неврологическом отделении ДГКБ № 1. Последняя госпитализация в связи с эпилептическим статусом состоялась в возрасте 9 лет.

С момента дебюта судорожных приступов ребенку начата противосудорожная терапия препаратом вальпроевой кислоты. Отсутствие стойкого эффекта от проводимого лечения потребовало длительного подбора различных комбинаций двух или трех противосудорожных препаратов, о чем будет сказано ниже.

До 8-месячного возраста пациентка не отставала в развитии. В 6 мес девочка лепетала, произносила слоги, переворачивалась со спины на живот и обратно, захватывала и переключала игрушки, в 7 мес ползала на четвереньках, самостоятельно садилась, вставала и переступала у опоры, стояла без поддержки и залезала на невысокую поверхность.

Начиная с 8 мес в клинической картине стала формироваться задержка в психомоторном и речевом развитии. В 8 мес девочка переворачивалась на живот и обратно, посаженная сидела, но сама уже не садилась, не вставала, раскачивалась на четвереньках, гулила активно, но лепетать перестала, игрушки захватывала. В 1 год 2 мес пациентка стала малоэмоциональной, перестала ходить, недолго стояла у опоры, снизился интерес к игрушкам и окружающим людям, появились стереотипии в виде повторного тыканья пальцем в предметы. В 1 год 5 мес регистрировались многократные стереотипии, зрительное сосредоточение и интерес к людям и предметам отсутствовал, спонтанная двигательная активность была резко снижена. Девочка самостоятельно в контакт не вступала, предпочитала просто лежать или сидеть в кровати. К возрасту 3 лет пациентка была уже малоконтактна, имела постоянные стереотипии (раскачивание, сосание пальца), отмечено присоединение аутоагрессии. Навык самостоятельной ходьбы появился с 4 лет 5 мес. Активная речь, навыки опрятности и самообслуживания у ребенка не формировались.

Наряду с данными симптомами во втором полугодии жизни регистрировались низкие прибавки в массе тела. Так, масса тела ребенка в 6 мес была 6500 г (2-й центильный интервал — ЦИ), в 8 мес — 6800 г (1-й ЦИ), в 9 мес — 8000 г (3-й ЦИ), в 1 год масса тела — 9000 г (2-й ЦИ), в 1 год 3 мес — 11 200 г (5-й ЦИ).

Также по мере прогрессирования заболевания стал заметен низкий прирост окружности головы. Так, окружность головы в 6 мес составила 40,5 см (2-й ЦИ), в 8 мес — 42 см (2-й ЦИ), в 9 мес — 42 см (1-й ЦИ), в 1 год — 43 см (1-й ЦИ), в 1 год и 3 мес — 43 см (1-й ЦИ).

Таким образом, у ребенка имеют место низкие прибавки в массе тела в дебюте заболевания, что можно объяснить трудностями вскармливания и наличием диспептических симптомов на фоне частых судорог. Оценка показателей массы тела и окружности головы с учетом z-score представлена в табл. 3. С учетом значений z-score данных за наличие микроцефалии нет.

### Физикальная диагностика

При объективном осмотре в возрасте 9 лет на момент последней госпитализации в ДГКБ № 1 состояние пациентки по заболеванию тяжелое. Поступает в состоянии эпилептического статуса. В течение последних 12 ч до момента госпитализации родителями зафиксировано около 60 приступов тонического напряжения левых конечностей, клонических подергиваний в левой половине лица длительностью около минуты. От трехкратного введения диазепама амбулаторно эффекта не отмечалось. В приемном покое приступ судорог, аналогичный описанному выше.

**Таблица 3.** Оценка параметров физического развития в раннем возрасте

**Table 3.** Estimation of physical development indicators at early age

Возраст	Окружность головы, см	Z-score	Масса тела, г	Z-score
6 мес	40,5	-1,3	6500	-0,96
8 мес	42	-1	6800	-1,3
9 мес	42	-1,4	8000	-0,24
1 год	42	-2	9000	0,04
1 год 3 мес	43	-1,9	11200	1,23

**Соматический статус.** Масса тела — 19 кг (1-й ЦИ), рост — 124 см (2-й ЦИ). Стигмы дизэмбриогенеза: гипертелоризм глаз, «вдавленная» переносица, широкий кончик носа, низкорасположенные оттопыренные ушные раковины, крупные глаза, микроцефальная форма головы, уплощенный затылок. Кожные покровы чистые, бледноватые. Видимые слизистые оболочки чистые, нормальной влажности. Подкожно-жировой слой распределен равномерно, выражен недостаточно. Пальпируются подчелюстные, шейные лимфоузлы — мелкие, подвижные, безболезненные, не спаянные с окружающими тканями. Перкуторно над легкими ясный легочный звук. Дыхание проводится равномерно во все отделы, ЧДД — 24/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, систолический шум на верхушке и в V точке, ЧСС — 86 уд./мин. Видимых деформаций костной системы не отмечается. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Мочеполовые органы сформированы правильно, по женскому типу. Мочится по мочевому катетеру. Стул оформленный.

#### **Неврологический статус при нахождении в ОРИТ.**

Ребенок находится в состоянии медикаментозного сна. Кормление через зонд. Сатурация кислорода — 94%. Периодически приступы в виде миоклоний левого века, мимической мускулатуры лица и левых конечностей. Дыхание самостоятельное. На болевые раздражители девочка реагирует неактивными движениями конечностей. Реакция зрачков на свет, корнеальные рефлексы сохранены, плавающие движения глазных яблок. Носогубные складки симметричные. Мышечный тонус снижен, симметричный, сухожильные рефлексы живые, симметричные.

**Неврологический статус после купирования эпилептического статуса** имеет следующие особенности. Девочка ходит неуверенно, периодически спотыкается, обращенную речь не понимает, инструкцию не выполняет. Активная речь в виде отдельных звуков. Возрастные сенсорные навыки, туалетные навыки не развиты. Слабо сформирована крупная моторика. Девочка пьет из бутылочки, берет с ложки протертую пищу, еду кусочками жевать не может, на горшок не просится. Частые стереотипии: раскачивания, сосание пальца, постукивание предметом о предмет. Периодически двигательное возбуждение, крик, склонность к самоповреждению. Микроцефальная форма головы, окружность головы — 49 см. Черепно-мозговая иннервация без патологии. Мышечный тонус симметричный, физиологический. Сухожильные рефлексы оживлены, симметричные.

#### **Предварительный диагноз**

С учетом фармакорезистентности эпилепсии, наличия повторных эпилептических статусов, порока развития головного мозга, а также задержки психоречевого и моторного развития с момента дебюта судорожных приступов у пациентки заподозрен диагноз: «Генетическая эпилепсия с частыми гемиконвульсивными приступами альтернирующей локализации, фармакорезистентная (синдром Драве?). Врожденный порок развития головного мозга. Синдром выраженной задержки в психоречевом и моторном развитии. Стереотипии. Аутистическое поведение».

#### **Диагностические процедуры**

В связи с наличием у пациентки эпилептических приступов повторно проводилась электроэнцефалография (ЭЭГ).

На ЭЭГ в дебюте эпилепсии в 6 мес (2014 г.) доминирует тета-дельта-активность, частотой 1,5–3,5 Гц со слаженностью региональных различий. Отмечается выраженная межполушарная асимметрия в виде снижения амплитуды колебаний по передним отделам левой гемисферы. На отдельных фрагментах записи в левой лобно-центрально-височной области и независимо в правой лобно-центрально-височной области регистрируются комплексы «острая – медленная волна». При динамическом наблюдении в возрасте 8 мес – 9 лет на фоне сохраняющихся приступов регистрировалась стойкая эпилептиформная активность на ЭЭГ.

На момент описания клинического случая на ЭЭГ во время пребывания в ОРИТ (возраст 9 лет, 2023 г.) зарегистрировано 7 приступов клонико-тонических судорог длительностью от 50 с до 1,5 мин (тоническое напряжение с последующим переходом в клонические судороги, глаза отведены влево, миоклонические подергивания в левой руке и ноге). Регистрируется эпилептиформная активность в лобно-центрально-передне-средневисочной области справа (F4-C4-F8-T4) в виде полиспайков, переходящая в генерализованные полиспайки амплитудой до 400 мкВ с последующим переходом в пик-волновую активность амплитудой до 180 мкВ с амплитудным преобладанием в лобно-центрально-теменном отделе справа. Иктальная ЭЭГ. В динамике по данным ЭЭГ отмечалось снижение индекса эпилептиформной активности.

В рамках неврологического осмотра проводилась оценка состояния глазного дна. При осмотре в возрасте 6 мес (2014 г.) диски зрительных нервов бледно-розовые, границы четкие, патологические очаги не выявлены. В динамике — глазное дно без патологии.

Для поиска очаговых и органических изменений головного мозга проведена нейровизуализация, включавшая нейросонографию (НСГ), КТ и МРТ головного мозга.

НСГ пациентки А. в возрасте 6 мес (2014 г.) эхографически выявила врожденный порок развития головного мозга: агенезия мозолистого тела, тотальная форма, подозрение на агенезию поясной извилины, дилатация III желудочка.

При проведении КТ головного мозга пациентки А. в возрасте 6 мес (2014 г.) очаговых и объемных изменений вещества головного мозга не выявлено. Обнаружены КТ-признаки полости Верге, дисгенезии (подозрение на агенезию) мозолистого тела.

МРТ головного мозга пациентки А. в возрасте 9 мес (2015 г.) продемонстрировала картину агенезии мозолистого тела, гипотрофии гиппокампа с обеих сторон, отставания миелинизации вещества мозга, заместительной наружной гидроцефалии вследствие гипотрофии больших полушарий.

Для исключения органических ацидурий, ацидемий, нарушений бета-окисления жирных кислот проведена тандемная масс-спектрометрия (ТМС): нарушений выявлено не было.

Для уточнения диагноза пациентке А. проводилось молекулярно-генетическое исследование в возрасте 7 лет (2021 г.). При исследовании панели «Наследственные эпилепсии» методом клинического секвенирования на X-хромосоме в гене *ARX* выявлена мутация *c.1111C>T p.Arg371\*64* в гетерозиготном состоянии. Данная мутация в базе данных ClinVar описана как патогенная при синдроме Прауд, но при этом в базах данных gnomAD и GENOMED она не найдена. Подтверждения выявленной мутации в гене *ARX* с помощью секвениро-

вания по Сенгеру методом «трио» у девочки-пробанда и ее матери не проводилось, так как родители отказались от дальнейшего генетического обследования.

Наряду с СП эта мутация описана как патогенная при X-сцепленной лиссэнцефалии. Заболевание представляет собой порок развития головного мозга, при котором имеется недоразвитие коры больших полушарий с формированием пахигиирии (широкие извилины, уменьшение их количества) или агирии (полное отсутствие борозд). Грубый дефект формирования коры сопровождается выраженной задержкой психомоторного развития, эпилепсией, мышечной спастичностью, описаны также аномалии строения гениталий. Интересно, что при этом заболевании обязательным в клинике является наличие лиссэнцефалии, но она может сочетаться и с пороками развития мозолистого тела [17]. В представленном клиническом случае пациентка имеет сходную с X-сцепленной лиссэнцефалией клинику в виде грубого интеллектуального дефицита и эпилепсии, при этом отсутствуют спастичность, аномалии половых органов и имеет место агенезия мозолистого тела, но отсутствует лиссэнцефалия. Следовательно, по фенотипическим признакам у девочки больше данных именно за СП, нежели за X-сцепленную лиссэнцефалию.

#### Клинический диагноз

На основании клинических признаков (статусное течение эпилепсии, отсутствие полного контроля судорожных приступов при использовании комбинированной противосудорожной терапии, наличие агенезии мозолистого тела, задержка психоречевого и моторного развития с момента дебюта судорог) и результатов молекулярно-генетического исследования (наличие мутации гена *ARX*) ребенку поставлен диагноз: «СП: генетическая фокальная эпилепсия с частыми гемиконвульсивными приступами альтернирующей локализации, фармакорезистентная; врожденный порок развития головного мозга (агенезия мозолистого тела), синдром выраженной задержки в психоречевом и моторном развитии; стереотипии; аутистиподобное поведение».

#### Дифференциальная диагностика

Сходную с СП клиническую картину имеют генетические эпилепсии, протекающие с формированием у пациентов энцефалопатии развития и эпилептической энцефалопатии [19, 20]. Основные характеристики этих состояний приведены в табл. 4 [20–22]. Необходимо отметить, что тяжелое течение эпилепсии в сочетании с интеллектуальным дефицитом и пороками развития головного мозга может наблюдаться и при различных хромосомных синдромах (синдром Дауна, Патау, Эдвардса, Клайнфельтера и других). Эти синдромы имеют характерные фенотипические проявления, отличные от черт нашего пробанда, что позволяет исключить их из списка нозологий для дифференциальной диагностики.

Дифференциальная диагностика с данными синдромами проводилась на основании времени дебюта (на первом году жизни) и сочетания эпилепсии с задержкой психоречевого и моторного развития. В отличие от синдромов Веста, Айкарди, у пациентки не наблюдались инфантильные спазмы. На основании отсутствия характерных для синдромов Отахара, Веста и Айкарди паттернов ЭЭГ данные диагнозы были исключены. Клиническая картина СП у ребенка имеет некоторое сходство с синдромом Драве в виде гемиконвульсивных судорог на фоне повышения температуры в дебюте заболевания, а также паттерна ЭЭГ со спайками-полиспайками. По результатам молекулярно-генетического исследования типичных для всех перечисленных синдромов мутаций не обнаружено, в связи с чем данные диагнозы были исключены.

Судорожный синдром с дебютом в первые месяцы жизни может быть проявлением различных наследственных болезней обмена (НБО). Необходимо помнить, что при большинстве НБО характерна полиорганность поражения не только с вовлечением в патологический процесс центральной нервной системы, но и развитием гепатолиенального синдрома, кардиомиопатии, цитопенического синдрома, поражения костной системы, кожи и других органов. Полиорганность поражения сочетается со снижением уровня причинно-значимого фермента в различных субстратах и повышением уровня специфич-

**Таблица 4.** Генетические эпилепсии, имеющие сходство с синдромом Прауд

**Table 4.** Genetic epilepsies with similar to Proud syndrome

Название синдрома	Этиология	Время дебюта эпилепсии	Тип приступов	Паттерн ЭЭГ	Картина МРТ
Отахара	Структурная Метаболическая Генетическая (мутации в генах <i>STXBP1</i> , <i>KCNQ2</i> , <i>SCN2A</i> , <i>ARX</i> )	Первые недели-месяцы жизни	Фокальные / генерализованные тонические приступы	Паттерн «вспышка – угнетение»	Возможны структурные аномалии
Айкарди	Преимущественно генетическая (мутации генов <i>FLNA</i> , <i>CDKL5</i> )	3–4-й мес жизни	Инфантильные спазмы, фокальные приступы	Асинхронная мультифокальная эпилептиформная активность, паттерн «вспышка – угнетение»	Агенезия мозолистого тела
Веста	Структурная Генетическая (мутации в генах <i>CDKL5</i> , <i>STXBP1</i> , <i>ARX</i> ) Метаболическая	Первые 4–6-й мес жизни	Инфантильные спазмы флексорного, экстензорного и смешанного характера	Гипсаритмия	Возможны структурные аномалии
Драве	Генетическая (мутации <i>SCN1A</i> (самая частая), реже — <i>SCN1B</i> , <i>SCN2A</i> )	около 6 мес	Фебрильные и афебрильные гемиконвульсивные/генерализованные судороги	В первый год жизни — нормальная ЭЭГ, к 2–5 годам — генерализованные спайки-полиспайки	Чаще без особенностей

ческого субстрата, накапливаемого в органах и тканях в результате метаболического блока [23, 24]. Данные отклонения наиболее типичны для ряда лизосомных болезней накопления (болезнь Гоше, Тея – Сакса, Помпе, мукополисахаридозы), нарушений аминокислотного обмена (например, тирозинемии). Полиорганный поражения в представленном клиническом случае отсутствует, что исключает наличие у нашей пациентки лизосомных болезней накопления.

Митохондриальные заболевания могут проявляться патологией со стороны любого органа и системы, но для некоторых форм митохондриальных болезней (например, для синдрома Лея) типична изолированная неврологическая симптоматика (грубая задержка психомоторного развития, фармакорезистентная эпилепсия, мышечная спастика). При ряде органических ацидурий (например, при метилмалоновой, пропионовой ацидурии и других) также могут наблюдаться лишь признаки нейродегенерации. Митохондриальная патология, нарушения аминокислотного обмена были исключены по данным ТМС (отсутствие отклонений).

### Медицинские вмешательства

После дебюта судорожных приступов в возрасте 6 мес пациентке была начата монотерапия вальпроевой кислотой 60 мг (10 мг/кг/сут) с повышением суточной дозы до 270 мг (40 мг/кг) к 8 мес. В связи с возникшим в 8 мес эпилептическим статусом в терапию был добавлен леветирацетам с постепенным повышением суточной дозы до 200 мг (25,6 мг/кг). В связи с недостаточным контролем судорог с 9 мес к противосудорожной терапии добавлен топирамат 25 мг/сут (12,5 мг 2 раза в день, или 3,2 мг/кг/сут), обеспечивший более легкое течение приступов.

С 1 года добавлен клоназепам, 2 мг/сут. Вальпроевая кислота с 1 года 5 мес была отменена. С 2 до 6 лет отмечено снижение частоты приступов при применении топирамата 31,25 мг 2 раза в сутки (5 мг/кг) и клоназепама 2 мг (по 1 мг 2 раза в сутки).

В связи с увеличением частоты приступов в возрасте 6 лет к терапии была вновь добавлена вальпроевая кислота, которая с 7 лет была заменена на перампанел с повышением суточной дозы до 8 мг, отменен топирамат.

Возникший в 9 лет эпилептический статус потребовал коррекции противосудорожной терапии с добавлением лакосамида 25 мг 2 раза в день (50 мг/сут) с титрованием до 75 мг 2 раза в день (150 мг/сут) и продолжением перампанела 8 мг/сут и клоназепама 2 мг/сут. Для купирования приступов в домашних условиях и стационаре применялся диазепам 10 мг внутримышечно.

При купировании эпилептических статусов применялось титрование диазепама в возрастной дозировке. Первый эпилептический статус был купирован в течение 2 ч. В динамике тяжесть и длительность эпилептических статусов нарастала, длительность второго эписатуса составила 2 дня, третьего — 4 дня.

### Динамика и исходы

На настоящий момент ребенку 10 лет. Состояние по заболеванию нервной системы остается очень тяжелым за счет выраженной задержки психомоторного и речевого развития, поведенческих нарушений, сохранения на фоне комбинированной противосудорожной терапии непродолжительных эпилептических гемиклонических или миоклонических приступов с частотой до нескольких раз в неделю. Возрастные навыки не фор-

мируются, активная речь, навыки самообслуживания и опрятности отсутствуют, обращенную речь не понимает.

### Прогноз

В связи с некурабельностью заболевания, фармакорезистентностью эпилепсии, ее статусным течением и наличием грубой задержки психоречевого развития прогноз заболевания у пациентки неблагоприятный.

### Временная шкала

Хронология развития и ключевые события болезни пациентки А. представлены на рисунке.

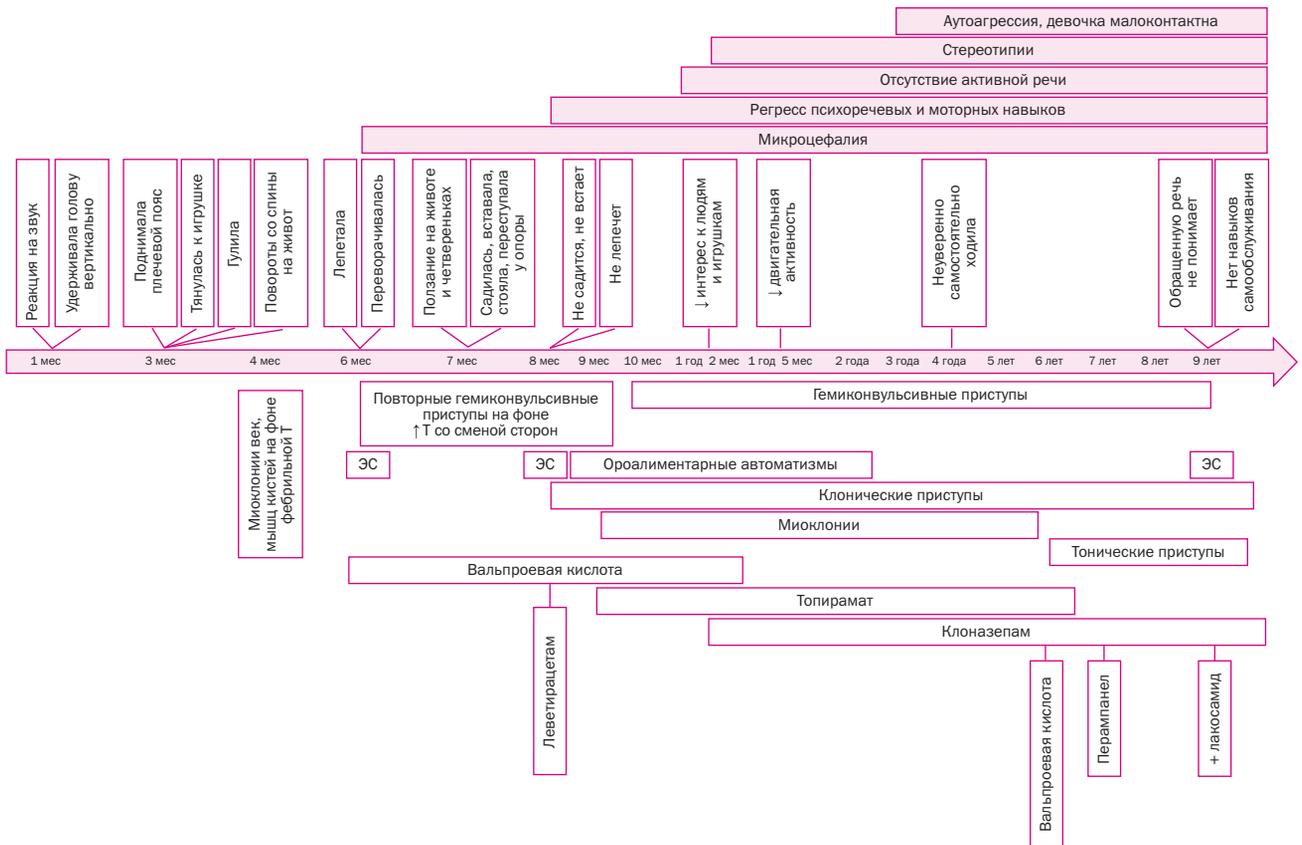
### ОБСУЖДЕНИЕ

Характерными клиническими признаками СП у данной пациентки являются фармакорезистентная эпилепсия, тяжелая задержка психоречевого развития, агенезия мозолистого тела, лицевые дисморфии. Ребенок имеет тяжелое течение заболевания («тяжелый» фенотип), что не совсем типично для больных этим синдромом девочек. Диагноз подтвержден наличием вероятно патогенной для данного заболевания мутации в гене *ARX* в гетерозиготном состоянии [3]. Для выяснения происхождения данной мутации родителям ребенка рекомендовалось проведение секвенирования по Сенгеру методом «трио», однако родители от проведения генетического исследования на данный момент отказались.

С учетом отсутствия клинических проявлений СП у отца девочки и особенностей наследования данного синдрома (рецессивное, X-сцепленное) можно с уверенностью сказать, что отец ребенка не имеет мутации в гене *ARX*, так как при данном типе наследования лица мужского пола, имея патологическую мутацию на единственной X-хромосоме, всегда будут больными.

Мутация в гене *ARX*, обнаруженная у девочки, могла возникнуть *de novo* либо быть унаследованной от матери — носительницы данной мутации, обычно не имеющих фенотипических проявлений синдрома. Подобные случаи описаны в работах у V.K. Proud и соавт. (1992) [3], E. March и соавт. (2009) [15], R. Devi и соавт. (2023) [2]. В первом случае вероятность повторного рождения ребенка с СП равна 0%, что определяет благоприятный прогноз для дальнейшего деторождения в этой семье. В случае если мать является носительницей мутации, то она может передать ее 50% рожденных мальчиков, либо 50% рожденных ею девочек. Мальчик, получивший мутацию в гене *ARX*, будет болен СП. У девочки, получившей патологическую мутацию, возможно не только здоровое носительство, но также и клиническая манифестация синдрома. Следовательно, вероятность рождения больного ребенка в этом случае будет высокой, что определяет неблагоприятный прогноз для деторождения.

Наличие у девочек-носительниц клинически манифестной симптоматики СП может быть предположительно объяснено инактивацией у них «здоровой» X-хромосомы. В экспериментах на мышах было продемонстрировано, что разная степень инактивации X-хромосомы у девочек или женщин-носительниц определяет вариабельность клинической картины при наличии мутаций гена *ARX* [9, 15]. Феномен инактивации X-хромосомы известен как причина фенотипического проявления патологического признака у индивидуумов — носителей патологической мутации. В случае если инактивируется (не функционирует) X-хромосома, не несущая мутаций, а активной (функционирующей) является X-хромосома, имеющая рецессивную мутацию, то будет фенотипическое проявление патологического признака (заболевания) [25].



**Рисунок.** Пациентка А.: хронология развития и ключевые события болезни  
 Примечание. ЭС — эпилептический статус, Т — температура.

**Fig.** Patient A.: disease chronology and key events  
 Note. ES (ЭС) — epileptic status, T (Т) — temperature.

Кроме вышеописанных признаков, у ребенка отмечаются нарушения эмоциональной сферы, типичные для этого синдрома [2]. Аутистическое поведение может быть обусловлено как наличием агенезии мозолистого тела, при которой могут быть поведенческие нарушения [26], так и грубым снижением интеллекта при данном синдроме.

Роль самой агенезии мозолистого тела в развитии эпилепсии неоднозначна. Как считают некоторые авторы, агенезия мозолистого тела часто сочетается с мальформациями коры, однако сама по себе не является стартовой точкой для развития эпилепсии [27]. Другие авторы полагают, что дефекты мозолистого тела могут быть ассоциированы с повышенным риском эпилепсии [28]. Необходимо дальнейшее накопление сведений о причине манифестации СП среди девочек-носительниц.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В данном клиническом случае представлена типичная клиническая картина СП у девочки. Заболевание имеет крайне неблагоприятный прогноз, так как является некурабельным. Таким пациентам показана посиндромная терапия отклонений: постоянная противосудорожная терапия, коррекция поведенческих нарушений (занятия с педагогом-дефектологом), наблюдение невролога, эпилептолога, психиатра. Требуется обследование матери для поиска данной мутации в гене ARX с целью определения прогноза для дальнейшего деторождения.

**ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ**

От родителя пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов его обследования и лечения от 28.05.2023.

**INFORMED CONSENT**

Patient's parent has signed informed voluntary consent on publication of diagnosis and management results (signed on 28.05.2023).

**ВКЛАД АВТОРОВ**

- А.Н. Вертьянова — сбор и анализ материала, написание текста.
- А.В. Монахова — сбор и анализ материала, написание текста.
- У.С. Сураева — сбор и анализ материала, написание текста.
- О.М. Матясова — сбор и анализ материала, написание текста.
- А.Ю. Шуткова — сбор и анализ материала, написание текста, его редактирование.
- Е.В. Туш — написание текста, его редактирование.
- Е.Е. Яцышина — написание текста, его редактирование.
- М.А. Сулова — написание текста, его редактирование.
- О.В. Халецкая — руководство написанием статьи, редактирование.

**AUTHORS' CONTRIBUTION**

Anastasiya N. Vertyanova — data collection and analysis, text writing.

Anna V. Monakhova — data collection and analysis, text writing.

Uliyana S. Suraeva — data collection and analysis, text writing.

Olga M. Matyasova — data collection and analysis, text writing.

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

Elena V. Tush — text writing and editing.

Elena E. Yatsishina — text writing and editing.

Marina A. Suslova — text writing and editing.

Olga V. Khaletskaya — manuscript writing guidance, editing.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Pânzaru M-C, Popa S, Lupu A, et al. Genetic heterogeneity in corpus callosum agenesis. *Front Genet.* 2022;13:958570. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.958570>
- Devi R, Chaurasia S, Priyadarshi M, et al. Proud Syndrome: A Rare Cause of Corpus Callosum Agenesis. *Cureus.* 2023;15(6):e40671. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.40671>
- Proud VK, Levine C, Carpenter NJ. New X-linked syndrome with seizures, acquired micrencephaly, and agenesis of the corpus callosum. *Am J Med Genet.* 1992;43(1-2):458–466. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320430169>
- Иванова И.В., Мухин К.Ю., Пылаева О.А. и др. Мутации в гене ARX: клинические, электроэнцефалографические и нейровизуализационные особенности у 3 пациентов // *Русский журнал детской неврологии.* — 2017. — Т 12. — № 3. — С. 58–67. — doi: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2017-12-3-58-67> [Ivanova IV, Mukhin KYu, Pylaeva OA, et al. Mutations in the ARX gene: clinical, electroencephalographic and neuroimaging features in 3 patients. *Russian Journal of Child Neurology.* 2017;12(3):58–67. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2017-12-3-58-67>]
- Ruggieri M, Pavone P, Scapagnini G, et al. The aristaless (Arx) gene: one gene for many “interneuronopathies”. *Front Biosci (Elite Ed).* 2010;2(2):701–710. doi: <https://doi.org/10.2741/e130>. PMID: 20036914
- Strømme P, Mangelsdorf ME, Shaw MA, et al. Mutations in the human ortholog of Aristaless cause X-linked mental retardation and epilepsy. *Nat Genet.* 2002;30(4):441–445. doi: <https://doi.org/10.1038/ng862>
- Strømme P, Mangelsdorf ME, Scheffer IE, Gécz J. Infantile spasms, dystonia, and other X-linked phenotypes caused by mutations in Aristaless-related homeobox gene, ARX. *Brain Dev.* 2002;24(5):266–268. doi: [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(02\)00079-7](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(02)00079-7)
- Poeta L, Malacarne M, Padula A, et al. Further Delineation of Duplications of ARX Locus Detected in Male Patients with Varying Degrees of Intellectual Disability. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):3084. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23063084>
- Marsh ED, Nasrallah MP, Walsh C, et al. Developmental interneuron subtype deficits after targeted loss of Arx. *BMC Neurosci.* 2016;17(1):35. doi: <https://doi.org/10.1186/s12868-016-0265-8>
- Lim Y, Cho IT, Golden JA, Cho G. Generation of FLAG-tagged Arx knock-in mouse model. *Genesis.* 2022;60(6-7):e23479. doi: <https://doi.org/10.1002/dvg.23479>
- Friocourt G, John G, Parnavelas GJ. Mutations in ARX result in several defects involving GABAergic neurons. *Front Cell Neurosci.* 2010;4:4. doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2010.00004>
- Joseph DJ, Von Deimling M, Hasegawa Y, et al. Postnatal Arx transcriptional activity regulates functional properties of PV interneu-

#### DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

#### ORCID

**А.Н. Вертьянова**

<https://orcid.org/0009-0008-1649-4056>

**А.В. Монахова**

<https://orcid.org/0000-0002-2017-0424>

**У.С. Сураева**

<https://orcid.org/0000-0002-3806-497X>

**О.М. Матясова**

<https://orcid.org/0000-0002-9989-2496>

**А.Ю. Шуткова**

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

**Е.В. Туш**

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

**Е.Е. Яцышина**

<https://orcid.org/0000-0003-0816-4248>

**М.А. Суслова**

<https://orcid.org/0000-0003-4983-8237>

**О.В. Халецкая**

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

rons. *iScience.* 2020;24(1)101999. doi: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101999>

13. Mustafa MI, Murshed NS, Abdelmoneim AH, Makhawi AM. Extensive *In Silico* Analysis of the Functional and Structural Consequences of SNPs in Human ARX Gene associated with EIEE1. *Inform Med Unlocked.* 2020;21:100447. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imu.2020.100447>

14. Гузева В.И. *Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей.* — М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2007. — 568 с. [Guzeva VI. *Epilepsiya i neepilepticheskie paroksizmal'nye sostoyaniya u detei.* Moscow: 000 “Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo”; 2007. 568 p. (In Russ).]

15. Marsh E, Fulp C, Gomez E, et al. Targeted loss of Arx results in a developmental epilepsy mouse model and recapitulates the human phenotype in heterozygous females. *Brain.* 2009;132(Pt 6):1563–1576. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awp107>

16. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. *ClinVar. Database. Search for ARX.* Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=ARX%5Bgene%5D&r edir=gene>. Accessed on April 15, 2024.

17. Kato M, Das S, Petras K, et al. Mutations of ARX are associated with striking pleiotropy and consistent genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat.* 2004;23(2):147–159. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.10310>

18. Баранов В.С., Кузнецова Т.В., Кащеева Т.К., Иващенко Т.Э. *Пренатальная диагностика наследственных болезней. Состояние и перспективы.* — 2-е изд., перераб. и доп. — СПб.: ЭхоВектор; 2017. — 471 с. [Baranov VS, Kuznetsova TV, Kashcheeva TK, Ivashchenko TE. *Prenatal'naya diagnostika nasledstvennykh boleznei. Sostoyanie i perspektivy.* 2nd edn, upd. and rev. St. Petersburg: EkhoVektor; 2017. 471 p. (In Russ).]

19. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):512–521. doi: <https://doi.org/10.1111/epi.13709>

20. Bayat A, Bayat M, Rubboli G, Møller RS. Epilepsy Syndromes in the First Year of Life and Usefulness of Genetic Testing for Precision Therapy. *Genes (Basel).* 2021;12(7):1051. doi: <https://doi.org/10.3390/genes12071051>

21. Wong BKY, Sutton VR. Aicardi syndrome, an unsolved mystery: Review of diagnostic features, previous attempts, and future opportunities for genetic examination. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2018;178(4):423–431. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31658>

22. Katyayan A, Diaz-Medina G. Epilepsy: Epileptic Syndromes and Treatment. *Neurol Clin.* 2021;39(3):779–795. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2021.04.002>

23. Latzer IT, Blau N, Ferreira CR, Pearl PL. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. XV. Epilepsies. *Mol Genet*

Metab. 2023;140(3):107690. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.107690>

24. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: дифференциальная диагностика и подходы к лечению. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Литтерра; 2019. — 368 с. [Mikhailova SV, Zakharova EYu, Petrukhin AS. *Neirometabolicheskie zabolevaniya u detei i podrostkov: difdiagnostika i podkhody k lecheniyu*. 2nd edn, upd. and rev. Moscow: Litterra; 2019. 368 p. (In Russ).]

25. Шевченко А.И. Феномен инактивации X-хромосомы и заболевания человека // *Гены и Клетки*. — 2016. — Т. 11. — № 2. — С. 61–68. — doi: <https://doi.org/10.23868/gc120579> [Shevchenko AI. The phenomenon of X chromosome inactivation

and human diseases // *Genes & Cells*. 2016;11(2):61–69. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.23868/gc120579>

26. Renteria-Vazquez T, Brown WS, Kang C, et al. Social Inferences in Agenesis of the Corpus Callosum and Autism: Semantic Analysis and Topic Modeling. *J Autism Dev Disord*. 2022;52(2):569–583. doi: <https://doi.org/10.1007/s10803-021-04957-2>

27. Unterberger I, Bauer R, Walser G, Bauer G. Corpus callosum and epilepsies. *Seizure*. 2016;37:55–60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.02.012>

28. Jańczewska I, Preis-Orlikowska J, Domzalska-Popadiuk I, et al. Children with corpus callosum anomalies: clinical characteristics and developmental outcomes. *Neurol Neurochir Pol*. 2023;57(3):269–281. doi: <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2023.0026>

Статья поступила: 31.01.2024, принята к печати: 16.04.2024  
The article was submitted 31.01.2024, accepted for publication 16.04.2024

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Шуткова Алла Юрьевна**, к.м.н. [**Alla Yu. Shutkova**, MD, PhD]; **адрес:** 603024, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1 [**address:** 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation]; **телефон:** +7 (831) 465-66-72; **e-mail:** a\_shutkova@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 1172-6732

**Вертьянова Анастасия Николаевна**, студентка [**Anastasiia N. Vertianova**, student]; **e-mail:** avherbary@gmail.com

**Монахова Анна Витальевна**, студентка [**Anna V. Monakhova**, student]; **e-mail:** monahova0014@gmail.com

**Сураева Ульяна Сергеевна**, студентка [**Ulyana S. Suraeva**, student]; **e-mail:** uyanasuraevaa@yandex.ru

**Матясова Ольга Михайловна**, студентка [**Olga M. Matiasova**, student]; **e-mail:** olyamatyasova18@gmail.com

**Туш Елена Валерьевна**, к.м.н. [**Elena V. Tush**, MD, PhD]; **e-mail:** ltush@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4655-6099

**Яцышина Елена Евгеньевна**, к.м.н. [**Elena E. Yacishina**, MD, PhD]; **e-mail:** eeya16@list.ru; **eLibrary SPIN:** 5196-8231

**Суслова Марина Александровна**, к.м.н. [**Marina A. Suslova**, MD, PhD]; **e-mail:** suslova37@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 5926-9269

**Халецкая Ольга Владимировна**, д.м.н., профессор [**Olga V. Khaletskaya**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** ovh14@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 9342-9261

Е.С. Матрос, А.О. Аксенов, С.А. Демина, Л.Е. Ларина

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

# Клинический случай успешного лечения множественного артериального тромбоза у недоношенного ребенка

**Автор, ответственный за переписку:**

Матрос Екатерина Сергеевна, студентка 5-го курса педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

**Адрес:** 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7, **тел.:** +7 (900) 662-34-17, **e-mail:** kate@matros.us

**Обоснование.** Неонатальный тромбоз остается сложной и актуальной проблемой в силу наличия определенных особенностей системы гемостаза у новорожденных детей и разнообразия клинической картины. Подходы к терапии все еще пересматриваются, опыт применения тромболитической терапии (ТЛТ) остается ограниченным и требует оценки соотношения польза/риск. **Описание клинического случая.** Представлен клинический случай множественного артериального тромбоза у недоношенного ребенка, диагностированного в 1-е сут жизни. Несмотря на схожесть клинической картины с врожденным пороком сердца, современные диагностические возможности позволили быстро поставить правильный диагноз и вовремя начать лечение. **Заключение.** Проведение ТЛТ и применение терапии гепарином позволили сохранить жизнь ребенку, избежать ишемии и гибели нижних конечностей. Во время ТЛТ врачам необходимо проводить динамическое наблюдение для своевременной диагностики и коррекции возникших геморрагических осложнений.

**Ключевые слова:** неонатальный тромбоз, недоношенный ребенок, тромболитическая терапия, антикоагулянтная терапия, клинический случай

**Для цитирования:** Матрос Е.С., Аксенов А.О., Демина С.А., Ларина Л.Е. Клинический случай успешного лечения множественного артериального тромбоза у недоношенного ребенка. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(2):142–146. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i2.2747>

## ОБОСНОВАНИЕ

Тромбоз — состояние, характеризующееся прижизненным образованием сгустка крови в просвете сосуда. У новорожденных риск тромбоза выше по сравнению с детьми более старшего возраста [1]. Как правило, данное состояние обусловлено комбинацией хотя бы двух факторов риска, повышающих протромботический потенциал [2]. Среди них можно отметить сепсис, недоношенность, асфиксию, а также некоторые состояния матери, применение центральных катетеров [2, 3]. Кроме того, система

гемостаза новорожденного ребенка обладает определенными особенностями, что делает ее более лабильной по сравнению со взрослыми. Так, синтез одних факторов свертывания крови снижен (факторы II, VII, IX, X, XI и XII, высокомолекулярный кининоген), других — остается неизменным (фибриноген и факторы V, VIII и XIII). Притом содержание важнейших компонентов противосвертывающей системы (антитромбин III, протеины S и C) также снижается. Изменяются и клиренс компонентов системы гемостаза, их качественные характеристики (активность и структура) [4].

Ekaterina S. Matros, Anton O. Aksenov, Sofia A. Demina, Lyubov E. Larina

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Successful Treatment of Multiple Arterial Thrombosis in Premature Infant: Clinical Case

**Background.** Neonatal thrombosis remains a complex and urgent challenge due to the presence of certain features of the hemostasis system in newborns and the variety of clinical signs. Management approaches are still under consideration, therapeutic experience of thrombolytic therapy (TLT) remains limited and requires benefit-risk assessment. **Clinical case description.** Clinical case of premature infant with multiple arterial thrombosis diagnosed on the 1st day of life is presented. Modern diagnostic features have allowed to establish the right diagnosis quickly and to start the treatment in time despite the similarities of clinical signs with congenital heart disease. **Conclusion.** TLT and heparin therapy have saved the child's life, reversed ischemia, and preserved lower limbs from death. Doctors must perform dynamic monitoring during TLT to diagnose and correct hemorrhagic complications in timely manner.

**Keywords:** neonatal thrombosis, premature infant, thrombolytic therapy, anticoagulant therapy, clinical case

**For citation:** Matros Ekaterina S., Aksenov Anton O., Demina Sofia A., Larina Lyubov E. Successful Treatment of Multiple Arterial Thrombosis in Premature Infant: Clinical Case. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(2):142–146. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i2.2747>

Клиническая картина тромбозов разнообразна и зависит от локализации и размера тромба [4]. Важен и тип сосуда, в котором образуется сгусток крови. Артериальные тромбозы имеют более узкое «терапевтическое окно», что требует быстрой диагностики и начала лечения. Это становится еще сложнее, если они протекают под маской другого заболевания. Например, образование тромба в аорте может имитировать ее коарктацию [5].

Представленные выше особенности создают определенные трудности в диагностике и лечении неонатальных тромбозов, требуют привлечения специалистов различного профиля. Для решения данной проблемы могут использоваться антикоагулянты, тромболитическая терапия (ТЛТ), тромбэктомия. Среди антикоагулянтов наиболее широко применяются нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярные гепарины (НМГ) [4]. Однако выбор лекарственных средств зависит от клинической ситуации, поскольку их применение сопряжено с определенными трудностями. ТЛТ рекомендуется начинать в случае, когда высока вероятность развития жизнеугрожающих состояний или потери конечностей [2]. Доказательная база в отношении применения ТЛТ остается недостаточно полной, поэтому данное вмешательство должно осуществляться в медицинских организациях при наличии соответствующего опыта [6].

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

Мальчик А., 17.08.2023 года рождения, от матери 40 лет, одиннадцатой беременности и четвертых преждевременных оперативных родов на сроке 36 нед 3 дня (неполное предлежание плаценты, плацентарная недостаточность, многоводие, диабетическая фетопатия). У матери сахарный диабет 2-го типа с 2021 г., ожирение 2-й степени, варикозная болезнь. Первая, вторая и седьмая беременности закончились родами, остальные — медикаментозными абортами. Масса тела ребенка при рождении — 4090 г, длина тела — 56 см, окружность головы — 37 см, окружность груди — 36 см. Оценка по шкале APGAR — 7/7 баллов.

Состояние мальчика с рождения тяжелое, отмечались выраженная бледность нижней части живота и конечностей, цианоз, конечности были прохладными, периферическая пульсация не определялась. Скрининг на врожденные пороки сердца у новорожденных положительный. Нельзя было исключить врожденный порок сердца (коарктация аорты?). Отмечалась кровоточивость из мест инъекций и слизистых оболочек. Было диагностировано диссеминированное внутрисосудистое свертывание и проведена трансфузия свежезамороженной плазмы (СЗП). По результатам клинической картины (участие в дыхании вспомогательной мускулатуры, умеренное количество рассеянных крепитирующих хрипов по всем полям, дыхательная недостаточность по шкале Сильвермана 3–4 балла), лабораторных данных (лейкоцитоз), рентгенологического исследования (снижение прозрачности легочных полей, диффузное усиление легочного рисунка) было заподозрено течение врожденной пневмонии. Ребенок был переведен в Морозовскую детскую городскую клиническую больницу (МДГКБ).

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) был обнаружен тромбоз брюшного отдела аорты, лабораторно выявлены признаки гиперкоагуляции. Дефицита естественных антикоагулянтов выявлено не было. Выбрана тактика проведения антикоагулянтной терапии и при нарастании размеров тромба, развитии

окклюзии просвета аорты, появлении тромбоза почечных сосудов рассматривалась возможность проведения ТЛТ. На фоне проводимой терапии НФГ положительного эффекта не было, получены данные о появлении тромбоза правой почечной артерии и правой ветви легочной артерии. По жизненным показаниям была начата ТЛТ препаратом алтеплаза в течение 3 дней с положительным эффектом в виде улучшения цвета кожных покровов, увеличения температуры кожи нижних конечностей, нормализации цвета мочи. На 4-е сут жизни было обнаружено образование геморрагического генеза левого таламуса, от дальнейшего проведения ТЛТ решено воздержаться, продолжена терапия НФГ (ГТ) под контролем анти-Ха-активности с коррекцией дозы. Отмечались проблемы с усвоением питания. Гемодинамика оставалась стабильной. На 13-е сут жизни мальчик был экстубирован, на следующий день дышал самостоятельно, без дотации кислорода. На 18-е сут жизни ребенок был переведен в неонатологическое отделение в состоянии средней тяжести за счет умеренно выраженных признаков инфекционного токсикоза, тромбоза и синдрома угнетения ЦНС. На фоне антибактериальной терапии врожденной пневмонии очаги инфекции разрешились, признаки инфекционного токсикоза купировались. Признаков тромбоза брюшного отдела аорты в динамике не отмечалось. С 14.09.2023 ребенок получал терапию НМГ (эноксапарин натрия) с дальнейшей коррекцией дозы. Неврологический статус: ребенок стал активнее, нормализовались мышечный тонус и рефлексы, активно сосал, проявлял «голодное поведение». Прибавка массы тела за 28 дней составила 734 г. Ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии под наблюдением врачей поликлиники с рекомендациями по продолжению длительной терапии НМГ в амбулаторных условиях.

### Физикальная диагностика

При поступлении в МДГКБ 18.08.2023 состояние ребенка тяжелое, находился на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с дотацией кислорода 45%, на этом фоне оксигенация устойчивая. Физиологические рефлексы угнетены, мышечный тонус резко снижен. Масса тела — 4090 г, длина тела — 56 см, окружность головы — 37 см, окружность груди — 36 см. Температура тела — 36,6 °С. Частота сердечных сокращений — 137 уд./мин, частота дыхательных движений — 45/мин. Уровень насыщения крови кислородом (SpO<sub>2</sub>) — 90% на правой руке, 75% на левой руке, на ногах не определялось. Артериальное давление (АД) на руке — 70/32 мм рт. ст., на ногах не определялось.

Цвет кожных покровов и видимых слизистых оболочек бледно-розовый, тургор тканей снижен. Отмечалась пастозность мягких тканей. Нижние конечности прохладные, умеренный цианоз голени и стопы левой ноги. Экскурсия грудной клетки симметричная, аускультативно дыхание проводилось с двух сторон равномерно, выслушивались единичные проводные хрипы. Из верхних дыхательных путей отделялась слизистая мокрота в небольшом количестве без патологических примесей. Тоны сердца приглушены, ритмичные, систолический шум справа от грудины и на верхушке. Периферическая пульсация, АД на нижних конечностях не определялись. Печень пальпировалась на 3 см ниже края реберной дуги, селезенка — на 1 см ниже края реберной дуги. Стул при осмотре не было. Моча по катетеру красноватого цвета («цвет мясных помоев»). Диурез — 1,6 мл/кг/ч.

### Диагностические процедуры

В клиническом анализе крови: тромбоцитопения ( $48 \times 10^9/\text{л}$ ).

В коагулограмме признаки гиперкоагуляции: АЧТВ — 21,5 с, D-димеры — 13,62 мкг/мл, протромбиновая активность по Квику — 92%, тромбиновое время — 17,7 с, фибриноген — 2,08 г/л, антитромбин III — 58%, протеин С — 43%, протеин S — 93,6%.

УЗИ брюшного отдела аорты, подвздошных и общих бедренных артерий при поступлении (18.08.2023): эхографические признаки тромбоза брюшного отдела аорты (пристеночные тромботические массы размером  $14 \times 4$  мм). В динамике через 12 ч флотирующий тромб протяженностью до 17 мм, практически полностью перекрывающий просвет сосуда, кровоток в этой части не определялся. Исследование от 04.09.2023: признаков тромбоза брюшной части аорты не отмечалось.

УЗИ органов брюшной полости, почек, надпочечников и забрюшинного пространства (18.08.2023): увеличение линейных размеров печени, селезенки. Эхографические признаки диффузных изменений паренхимы правой почки, увеличение линейных размеров правой почки. Гемодинамические нарушения почек (кровоток по почечной артерии справа не определяется). Исследование от 04.09.2023: кровоток в почечной артерии при цветовом доплеровском картировании не изменен, равномерное прослеживается до капсулы почки.

Рентгенография органов грудной клетки (18.08.2023): полисегментарное снижение пневматизации обоих легких, наиболее выраженное справа (гемодинамические нарушения?). Двусторонний гидроторакс. Расширение границ средостения. Исследование от 25.08.2023: положительная динамика за счет повышения прозрачности легочной ткани, отсутствия рентгенологических признаков плеврального выпота.

Эхокардиография (ЭхоКГ) от 18.08.2023: умеренная легочная гипертензия, дилатация правых отделов сердца, гипертрофия миокарда. Признаки тромбоза правой ветви легочной артерии (пристеночный тромб  $5,2 \times 2,3$  мм, не флотирует, заполняет половину диаметра ветви, организован). Открытое овальное окно 4 мм. В динамике размер тромба с уменьшением.

Компьютерная томографическая ангиография брюшной аорты и ее ветвей с контрастированием (20.08.2023): признаки тромботических масс в просвете инференального отдела брюшной аорты с окклюзией просвета аорты и ее ветвей (с распространением на общие подвздошные артерии). Правая почечная вена слабо контрастируется в отсроченную фазу, функция правой почки нарушена. Инфильтративные изменения в базальных отделах легких. Правосторонний гидроторакс. Диффузные изменения паренхимы правой почки, каликопиелозктазия, признаки подкапсульного скопления жидкости. Диффузное увеличение надпочечников с утолщением всех отделов. Признаки наличия свободной жидкости в брюшной полости, признаки портальной гипертензии.

Нейросонография (НСГ) от 21.08.2023: очаговые изменения в паренхиме таламуса слева, предположительно, геморагического генеза. Исследование от 21.09.2023: без эхографических признаков структурных изменений.

### Клинический диагноз

Основной диагноз: недоношенность 36 нед 3 дня.

Сопутствующие заболевания: тромбоз правой ветви легочной артерии, брюшной аорты, общих подвздош-

ных артерий с обеих сторон. Тромболитическая терапия 18.08.2023–20.08.2023. Острое повреждение почек (разрешение). Кровоизлияние в структуру базальных ядер слева. Врожденная пневмония, вызванная стафилококком (реконвалесцент). Синдром новорожденного от матери, страдающей диабетом.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводилась с врожденным пороком сердца (коарктация аорты), так как у новорожденного наблюдались цианоз нижних конечностей, снижение микроциркуляции и пульсации, АД не определялось. По результатам УЗИ брюшного отдела аорты, подвздошных и общих бедренных артерий обнаружены тромботические массы. По данным ЭхоКГ — признаки тромбоза правой ветви легочной артерии и в нижней трети аорты.

### Медицинские вмешательства

#### Лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) с 18.08.2023 по 04.09.2023

ИВЛ с заданными параметрами:  $\text{fIO}_2$  (концентрация кислорода в дыхательной смеси) — 85%, PIP (пиковое давление в дыхательных путях на вдохе) — 25 см водн. ст., РЕЕР (положительное давление в конце выдоха) — 8 см водн. ст.

Медикаментозная седация: фентанил 3 мкг/кг/ч и мидазолам 0,2 мкг/кг/ч в целях охранительного режима.

ТЛТ 18.08.2023–20.08.2023 назначена из-за появления тромбоза правой почечной артерии с высоким риском фатального поражения и с целью снижения прогрессирования тромбоза других локализаций: алтеплаза 0,1 мг/кг в/в болюсно, далее 0,3 мг/кг/ч непрерывно внутривенной инфузией 2–4 ч в течение трех дней.

Антикоагулянтная терапия (с 18.08.2023 по 04.09.2023): НФГ 10 ЕД/кг/ч непрерывной в/в инфузией во время проведения ТЛТ. В дальнейшем коррекция дозы от 15 ЕД/кг/ч в продленной инфузии в течение 3–4 ч до 45 ЕД/кг/ч в режиме круглосуточной инфузии при обнаружении 21.08.2023 образования левого таламуса под контролем анти-Ха-активности, уровня фибриногена, тромбцитов, антитромбина III.

Антибактериальная терапия в связи с течением врожденной пневмонии: с 18.08.2023 по 22.08.2023 ампициллин/сульбактам 75 мг/кг/сут (по ампициллину) в 2 введения, нетилмицин 6 мг/кг/сут в 2 введения. 04.09.2023 в связи с выделением грамположительной флоры из зева (*Staphylococcus haemolyticus*, *Enterococcus faecium*) был назначен ванкомицин 44 мг/кг/сут в 2 введения в/в до 28 сут, начиная с 29-х сут 40 мг/кг/сут в 4 введения в/в и меропенем 60 мг/кг/сут в 3 введения. Трансфузии компонентов крови (тромбоконцентрат): 18.08.2023, 19.08.2023.

СЗП 21.08.2023 15 мл/кг в/в капельно с целью дотации плазминогена.

#### Лечение в неонатологическом отделении (04.09.2023–02.10.2023)

Холекальциферол 500 ME 1 раз/сут в целях профилактики рахита. Антибактериальная терапия (нарастание маркеров воспаления, в посеве из ануса от 11.09.2023 было отмечено появление *Malassezia furfur*): ванкомицин 40 мг/кг/сут в/в в 4 введения с 04.09.2023 по 28.09.2023, меропенем 60 мг/кг/сут в/в в 3 введения с 04.09.2023 по 28.09.2023, амфотерицин В липидный комплекс с 14.09.2023 по 28.09.2023 (стартовая доза

1 мг/кг/сут до достижения целевой 5 мг/кг/сут в 1 введение в/в).

В посеве из зева и ануса от 29.09.2023: нарастание титра *Enterococcus faecium* — 4-я степень обсемененности, появление *Stenotrophomonas maltophilia*, меропенем был отменен, в терапию добавлен ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) 10 мг/кг/сут (по сульфаметоксазолу) в таблетированной форме в 2 приема. Антикоагулянтная терапия: с 04.09.2023 по 13.09.2023 получал НФГ, с 14.09.2023 по 02.10.2023 г. эноксапарин натрия, доза корректировалась от 180 ЕД/кг до 250 ЕД/кг 2 раза в день подкожно (контроль коагулограммы через 4 ч после инъекции, целевая гипокоагуляция — 0,5–1 ЕД/мл).

При выписке были даны рекомендации продолжить лечение эноксапарином натрия в разовой дозе 220 ЕД/кг, то есть 1030 ЕД (с пересчетом по мере увеличения массы на каждые 500 г) 2 раза в день подкожно, длительно, не менее 3 мес. Контроль коагулограммы с определением анти-Ха-активности после каждого изменения дозы.

### Динамика и исходы

При поступлении в ОРИТН состояние тяжелое, обусловленное развитием дыхательной недостаточности 3–4 балла по шкале Сильвермана. Атоническая кома. Шкала комы Глазго — 3 балла. рSOFA (шкала оценки органной недостаточности) — 12 баллов. Был переведен на ИВЛ. Отмечались поза полуплексии, мышечная гипотония, гипорефлексия. При осмотре кожи — дистальный акроцианоз, нижние конечности прохладные. Пульсация на бедренных артериях и АД на ногах не определялись. Моча красная.

На УЗИ выявлен тромбоз брюшного отдела аорты, правой легочной артерии. На следующий день обнаружен тромбоз правой почечной артерии. Принято решение о проведении ТЛТ, в результате которой наблюдалось клиническое улучшение: разрешение макрогематурии,

потепление нижних конечностей, реканализация тромбоза почечных артерий. 21.08.2023 на НСГ определялись изменения геморрагического происхождения, в связи с этим была прекращена ТЛТ и продолжена ГТ. При переводе в неонатологическое отделение состояние средней тяжести. В неврологическом статусе стал активнее, с нарастанием рефлексов и мышечного тонуса. Нижние конечности теплые, пульсация на бедренных артериях определялась. Ребенок на самостоятельном дыхании, без дотации кислорода. Цвет мочи желтый. 30.08.2023 экстубирован. 05.09.2023 на УЗИ эхографических признаков острого нарушения проходимости брюшного отдела аорты и бедренных артерий не обнаружено. НСГ: без признаков структурных изменений. Выписан из стационара в удовлетворительном состоянии.

### Прогноз

Прогноз благоприятный при тщательном наблюдении коллективом специалистов, продолжении терапии НМГ и выполнении рекомендаций педиатра, гематолога, нефролога и невролога по месту жительства.

### Временная шкала

Хронология течения болезни пациента и ее ключевые события приведены на рисунке.

### ОБСУЖДЕНИЕ

У ребенка артериальный неонатальный тромбоз требовал проведения дифференциальной диагностики с коарктацией аорты, по результатам ЭхоКГ диагноз был исключен. На фоне изначально проводимой изолированной ГТ отмечалась отрицательная динамика тромбоза, сохранялся высокий риск критического нарушения кровотока в артериях почек и нижних конечностях, что могло привести к потере их функции. Препаратом выбора для лечения тромбоза стала алтеплаза, при применении которой риск тяжелых кровотечений и внутричерепных



**Рисунок.** Пациент А.: хронология течения болезни, ключевые события

**Примечание.** ОРИТН — отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных; НСГ — нейросонограмма; НФГ — нефракционированный гепарин.

**Fig.** Patient A.: disease course, key events

**Note.** NICU (ОРИТН) — neonatal intensive care unit; NSG (НСГ) — neurosonogram; UFH (НФГ) — unfractionated heparin.

кровоизлияний, по литературным данным, составляет менее 10% [7]. В данном случае ожидаемая польза существенно превышала риск. Комплексное обследование и правильно подобранное лечение с учетом возникших осложнений позволили купировать тромбоз и избежать развития жизнеугрожающих состояний.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинический случай описывает раннюю диагностику тромбозов у недоношенного ребенка со своевременной назначенной и правильно подобранной терапией, которая позволила избежать тяжелой органной недостаточности и инвалидизации. ТЛТ наиболее эффективна при артериальных тромбозах, однако существует риск геморрагических осложнений, что требует от врачей пристального наблюдения за состоянием ребенка. Мальчику было рекомендовано продолжить прием НМГ, провести молекулярно-генетическое исследование с целью исключения наследственных тромбофилий.

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матери ребенка было получено информированное согласие. Данные о пациенте обезличены.

### INFORMED CONSENT

Informed consent was signed by the child's mother. Patient data is impersonal.

### ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают признательность коллективу лечащих врачей МДГКБ.

### ACKNOWLEDGEMENTS

The authors express their gratitude to the physicians of Morozovskaya Children's City Hospital.

### ВКЛАД АВТОРОВ

Е.С. Матрос — концепция и дизайн работы, сбор и анализ клинических и литературных данных, обзор научных публикаций по теме статьи, участие в написании и редактировании текста рукописи.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Leong R, Patel J, Samji N, et al. Use of thrombolytic agents to treat neonatal thrombosis in clinical practice. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2022;33(4):193–200. doi: <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000001134>
2. Makatsariya A, Bitsadze V, Khizroeva J, et al. Neonatal thrombosis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(6):1169–1177. doi: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1743668>
3. Robinson V, Achey MA, Nag UP, et al. Thrombosis in infants in the neonatal intensive care unit: analysis of a large national database. *J Thromb Haemost*. 2021;19(2):400–407. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.15144>
4. Bacciedoni V, Attie M, Donato H. Thrombosis in newborn infants. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(2):159–166. doi: <https://doi.org/10.5546/aap.2016.eng.159>

А.О. Аксенов — обзор научных публикаций по теме статьи, поисково-аналитическая работа, участие в написании текста рукописи.

С.А. Демина — сбор и анализ клинических данных, участие в написании текста рукописи.

Л.Е. Ларина — редактирование рукописи и утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

### AUTHORS CONTRIBUTION

Ekaterina S. Matros — study concept and design, clinical and literature data collection and analysis, scientific publications review on the manuscript topic, manuscript writing and editing.

Anton O. Aksenov — scientific publications review on the manuscript topic, research and analytical work, manuscript writing.

Sofia A. Demina — clinical data collection and analysis, manuscript writing.

Lyubov E. Larina — manuscript editing, approval of the manuscript final version for publication.

### 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

Е.С. Матрос

<https://orcid.org/0000-0003-4377-632X>

А.О. Аксенов

<https://orcid.org/0009-0009-2529-6374>

С.А. Демина

<https://orcid.org/0009-0004-8370-7198>

Л.Е. Ларина

<https://orcid.org/0000-0002-0735-7139>

5. Guenthard J, Wyler F, Nars PW. Neonatal aortic thrombosis mimicking coarctation of the aorta. *Eur J Pediatr*. 1995;154(2):163–164. doi: <https://doi.org/10.1007/bf01991925>

6. Nagel K, Tuckuviene R, Paes B, Chan AK. Neonatal aortic thrombosis: a comprehensive review. *Klin Padiatr*. 2010;222(3):134–139. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1249662>

7. Zenz W, Arlt F, Sodja S, et al. Intracerebral hemorrhage during fibrinolytic therapy in children: a review of the literature of the last thirty years. *Sem Thromb Hemost*. 1997;23(3):321–332. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2007-996104>

Статья поступила: 31.01.2024, принята к печати: 16.04.2024

The article was submitted 31.01.2024, accepted for publication 16.04.2024

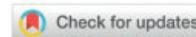
### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Матрос Екатерина Сергеевна**, студентка [**Ekaterina S. Matros**, student], адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7 [address: 1, Ostrovityanova Str., building 7, Moscow, 117997, Russian Federation]; e-mail: kate@matros.us; eLibrary SPIN: 8303-1686

**Аксенов Антон Олегович**, студент [**Anton O. Aksenov**, student]; e-mail: ton.ov@yandex.ru

**Демина София Александровна**, студентка [**Sofia A. Demina**, student]; e-mail: sofademina19@gmail.com

**Ларина Любовь Евгеньевна**, к.м.н. [**Liubov E. Larina**, MD, PhD]; e-mail: yaginia@gmail.com; eLibrary SPIN: 4866-4339



## FDA одобрило новый препарат для лечения мышечной дистрофии Дюшенна

Пероральный препарат, который будет продаваться под торговой маркой Duvyzat (гивиностат), производства компании «Италфармако» (Italfarmaco) является первым нестероидным средством, одобренным для лечения пациентов со всеми генетическими вариантами мышечной дистрофии Дюшенна (МДД) в возрасте 6 лет и старше.

Гивиностат — ингибитор гистондеацетилазы (HDAC) — регулирует группу ферментов, ответственных за повреждение мышц и ухудшение состояния у пациентов с МДД, и воздействует на патогенные процессы, уменьшая воспаление и потерю мышечной массы. Препарат применяют два раза в день во время еды. Рекомендуемая дозировка зависит от массы тела.

Одобрение было основано на результатах рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования EPIDYS фазы III. Гивиностат на фоне стан-

дартной терапии кортикостероидами привел к статистически и клинически значимым преимуществам у детей с МДД по сравнению с плацебо, включая уменьшение потери мышечной функции и силы. Наиболее распространенными побочными эффектами являются диарея, боль в животе, снижение количества тромбоцитов, потенциально приводящее к усилению кровотечения, тошнота/рвота, повышение уровня триглицеридов и лихорадка. В информации о назначении врачам рекомендуется оценить количество тромбоцитов и триглицеридов у пациента перед назначением гивиностата.

Источник: <https://www.medscape.com/viewarticle/fda-oks-givinostat-duchenne-muscular-dystrophy-2024a10005fv>

<https://gxpnews.net/2024/03/fda-ssha-odobrilo-lp-dlya-lecheniya-sindroma-atrofii-myshcz-dyushenna/>

## FDA одобрило новый препарат для лечения ВИЧ у детей

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило педиатрическую версию рилпивирин (Edurant Ped) компании Johnson & Johnson (J&J) — препарата против ВИЧ.

Препарат предназначен для лечения ВИЧ у детей старше 2 лет и массой тела от 14 до 25 кг и используется совместно с другими антиретровирусными препаратами. Это значительно расширяет возможности терапии для педиатрических пациентов, имеющих вирусную нагрузку менее 100 тыс. копий, отмечают эксперты.

Одобрение было выдано на основании данных клинических исследований PAINT и PICTURE. Согласно результатам исследований, Edurant Ped в составе антиретрови-

русной схемы эффективно подавляет ВИЧ у детей, ранее не получавших лечения.

В сентябре 2023 г. FDA одобрило комбинированный педиатрический препарат Triumeq PD. Схема долутегравир/абакавир/ламивудин с фиксированными детскими дозами (5 мг / 60 мг / 30 мг) оформлена в виде пероральной суспензии и предназначена для лечения ВИЧ у пациентов с массой тела от 6 до 25 кг.

Источник: <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/u-s-fda-approves-edurant-ped-rilpivirine-for-certain-pediatric-patients-living-with-hiv-1>

<https://life4me.plus/ru/news/art-12092/>

## В Санкт-Петербурге открылся первый в стране центр реабилитации для детей с ВИЧ

Медучреждение располагается на базе Республиканской клинической инфекционной больницы Минздрава России в поселке Усть-Ижора. В центре с детьми будут работать неврологи, психологи и специалисты по лечебной физкультуре. Учреждение сможет принимать одновременно до 40 маленьких пациентов с наиболее тяжелой формой заболевания. В среднем, по словам специалистов, дети будут проходить реабилитацию в течение двух недель.

По словам главного внештатного детского специалиста по ВИЧ-инфекции Минздрава России Евгения Воронина, в поддержке детей необходим мультидисциплинарный подход. Одна антиретровирусная терапия не способна полностью вылечить человека. Примерно 80% детей с ВИЧ имеют нарушение координации. Так как мозг ребенка пластичен, то игры и занятия ЛФК помогают в процессе реабилитации.

Источник: <https://spid.center/ru/posts/9463>

# Расширение перечня заболеваний фонда «Круг добра»

Благотворительный фонд «Круг добра» включил церебротендинозный ксантоматоз (ЦТК, дефицит стерол-27-гидроксилазы) в перечень тяжелых и редких заболеваний. Члены экспертного совета также решили включить хенодезоксихолевую кислоту (ТН «Ледиант») в перечень лекарственных препаратов, медицинских изделий, технических средств реабилитации, закупаемых фондом, и предложили это решение на утверждение попечительскому совету фонда.

Церебросухожильный ксантоматоз — редкое ауточном-рецессивное нарушение обмена холестерина и желчных кислот, связанное с геном стерол-27-гидроксилазы CYP27A1. Болезнь характеризуется варьирующим возрастом начала, прогрессирующим течением, широким спектром неврологических и экстракраневральных симптомов.

На заседании экспертный совет фонда «Круг добра» также одобрил расширение перечня заболеваний за счет хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и атрофии зрительного нерва Лебера. Совет фонда вынес на утверждение попечительским советом фонда «Круг добра» препараты Резурок (МНН белумосудил) для терапии РТПХ и Раксон (МНН идебенон) для терапии атрофии зрительного нерва Лебера.

РТПХ — это иммуноопосредованное заболевание, возникающее после 100-го дня с момента трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Часто оно поражает несколько органов, что значительно снижает качество жизни и приводит к инвалидизации. По данным экспертов, в 2022 г. количество ТГСК у детей в России составило 860, в свою очередь, по статистике, РТПХ может развиваться у 30–40% всех реципиентов алло-ТГСК.

Резурок (МНН белумосудил) — первый зарегистрированный в мире таблетированный препарат, не имею-

щий аналогов. Он не зарегистрирован в Российской Федерации, однако рекомендован для третьей линии терапии хронической РТПХ. В связи с тем, что у пациентов часто имеются сопутствующие заболевания, длительность терапии зависит от результата. Эффект от терапии, как правило, достигается через полгода. Данный препарат следует начать незамедлительно применять у пациентов, что влечет за собой перспективу необходимости формирования его резерва на территории России.

Атрофия зрительного нерва Лебера — наследственное митохондриальное заболевание, характеризующееся атрофией зрительного нерва и потерей зрения. Оно может манифестировать в возрасте от 12 до 35 лет.

Данное заболевание входит в перечень редких (орфанных) заболеваний Министерства здравоохранения Российской Федерации и встречается в одном случае на 27–45 тыс. населения. Без терапии инвалидность наступает в 100% случаев. В России выявлено более 140 пациентов, в том числе более 50 — дети до 18 лет, которым может быть показана терапия таргетным препаратом с действующим веществом идебенон в корректной дозировке. По оценкам экспертов, за ближайшие 10 лет количество таких пациентов может составить 750 человек.

Источник: <https://xn--80abfdb8athfre5ah.xn--p1ai/%d0%b2-%d0%bf%d0%b5%d1%80%d0%b5%d1%87%d0%b5%d0%bd%d1%8c-%d0%b7%d0%b0%d0%b1%d0%be%d0%bb%d0%b5%d0%b2%d0%b0%d0%bd%d0%b8%d0%b9-%d1%84%d0%be%d0%bd%d0%b4%d0%b0-%d0%b2%d0%ba%d0%bb%d1%8e%d1%87%d1%91%d0%bd/>

<https://gxpnews.net/2024/02/krug-dobra-vklyuchil-v-spisok-zabolevanij-hronicheskuyu-reakciyu-transplantat-protiv-hozyaina-i-atrofiyu-zritel'nogo-nerva-lebera/>

## Европейская комиссия одобрила новую вакцину для защиты детей от пневмококковой инфекции

Европейская комиссия выдала регистрационное удостоверение на 20-валентную конъюгированную пневмококковую вакцину Prevenar для иммунизации младенцев и детей в возрасте от 6 нед до 18 лет компании Pfizer. Препарат предотвращает пневмонию и острый средний отит, которые могут быть вызваны *Streptococcus pneumoniae*.

Prevenar обеспечивает самый широкий охват серотипов среди педиатрических конъюгированных пневмококковых вакцин, помогая защитить младенцев и детей от 20 серотипов, ответственных за большинство циркулирующих в настоящее время пневмококковых заболеваний в ЕС и во всем мире.

Разрешение последовало за недавним положительным заключением Комитета по лекарственным

препаратам для медицинского применения (СНМР) Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА). Разрешение действительно во всех 27 государствах — членах ЕС, а также в Исландии, Лихтенштейне и Норвегии. В 2023 г. применение препарата для вакцинации детей было одобрено в США, Канаде, Австралии и Бразилии.

Весной 2023 г. глава ФМБА России Вероника Скворцова заявила о планах по проведению клинических исследований 16-валентной вакцины от пневмококковой инфекции, которая содержит штамм В, отсутствующий в международных вакцинах.

Источник: <https://gxpnews.net/2024/03/ek-odobrila-vakczinu-prevenar-ot-pfizer-dlya-zashhity-detej-ot-pnevmo-kokkovo-j-infekczii/>

# XXV Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»

В Москве 1–3 марта 2024 г. с огромным успехом прошел юбилейный XXV Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». Конгресс был проведен в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 87 от 21 февраля 2024 г. «О проведении XXV Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», и в его рамках состоялись:

- I Российско-арабский форум педиатров;
- II Рабочее совещание детских сурдологов-оториноларингологов и педиатров;
- III Российско-китайский симпозиум;
- III Конгресс педиатров Восточной Европы и Центральной Азии;
- III Всероссийская вакцинальная Ассамблея «Защита поколения»;
- IV Всероссийская конференция с международным участием «Приоритеты и задачи развития социальной педиатрии»;
- IV Форум для родителей пациентов;
- V Саммит медицинских специалистов и организаторов здравоохранения «Нутритивные компоненты программирования здоровья»;
- V Всероссийская конференция детских дерматологов;
- VI Заседание Координационного совета РАН и РАО «Здоровье и образование детей, подростков и молодежи»;
- VI Всероссийский семинар «Страховая медицина в охране здоровья детей»;
- VI Всероссийский форум «Волонтеры — детям России»;
- VII Гиппократовский медицинский форум;
- XIII Евразийский форум по редким болезням;
- XIV Форум детских медицинских сестер;
- XVII Международный форум детских хирургов, урологов-андрологов и травматологов-ортопедов.

## Организаторами XXV Конгресса педиатров России выступили:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации;
- Министерство науки и высшего образования Российской Федерации;
- Министерство просвещения Российской Федерации;
- Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения;
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека;
- Федеральный фонд обязательного медицинского страхования;
- Российская академия наук;
- Российская академия образования;
- Департамент здравоохранения города Москвы;
- Союз педиатров России;
- Европейская педиатрическая ассоциация EPA/UNEPSA;
- 23 профессиональные ассоциации;
- 12 университетов;
- 27 научно-исследовательских центров, НИИ и НМИЦ.



Юбилейный XXV Конгресс педиатров России прошел под знаком Года семьи (2024) и Десятилетия детства (2018–2027).

В работе Конгресса приняли участие более 15 500 участников (из них свыше 3200 очных делегатов) из различных регионов Российской Федерации, среди которых — руководители органов управления и учреждений здравоохранения, научные работники, детские специалисты амбулаторно-поликлинических и стационарных учреждений всех уровней здравоохранения, в том числе более 100 детских медицинских сестер.

В мероприятиях Конгресса участвовали более **250 иностранных делегатов из 24 государств (Азербайджан, Аргентина, Беларусь, Болгария, Грузия, Египет, Израиль, Индия, Иордания, Иран, Ирак, Италия, Кувейт, Казахстан, Китай, Кыргызстан, Ливия, Марокко, Молдова, Палестина, Сербия, Сирия, Турция, Узбекистан).**

Научная программа XXV Конгресса педиатров России аккредитована Координационным советом по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию Минздрава России, поэтому все участники Конгресса по результатам работы (посещение соответствующих симпозиумов) имели возможность получить Свидетельство Координационного совета по НМО с начислением 12 кредитных единиц по следующим специальностям: педиатрия, аллергология и иммунология, гастроэнтерология, генетика, дерматовенерология, детская кардиология, детская онкология, детская эндокринология, диетология, инфекционные болезни, неврология, неонатология, нефрология, общая врачебная практика (семейная медицина), организация здравоохранения и общественное здоровье, оториноларингология, психиатрия, пульмонология, травматология и ортопедия, физическая и реабилитационная медицина, эпидемиология.

Традиционно торжественную церемонию открытия XXV Конгресса педиатров России вела **президент Союза педиатров России академик РАН Л.С. Намазова-Баранова.**

С приветственным словом к участникам обратилась **Председатель Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации В.И. Матвиенко**, которая отметила, что программа Конгресса посвящена вопросам реализации национальных проектов «Здравоохранение», «Демография», «Наука»,

«Образование», а также мероприятиям, проводимым в рамках Десятилетия детства и объявленного Президентом Российской Федерации в 2024-м Годе семьи. В.И. Матвиенко выразила уверенность, что Конгресс пройдет в позитивной и творческой атмосфере, а его рекомендации внесут весомый вклад в совершенствование системы оказания медицинской помощи детям и подросткам, найдут свое практическое применение и послужат расширению горизонтов науки и международного сотрудничества.

**Благодарностью Председателя Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации «За большой вклад в развитие детского здравоохранения, реализацию государственной политики в интересах детей и многолетнюю добросовестную работу»** были награждены:

- **Николай Николаевич Володин** — президент общественной организации «Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины»;
- **Ольга Петровна Ковтун** — ректор ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;
- **Елена Леонидовна Шешко** — директор Департамента медицинской помощи детям, службы родовспоможения и общественного здоровья Минздрава России;
- **Лариса Павловна Фальковская** — директор Департамента государственной политики в сфере защиты прав детей Минпросвещения России.

Приветствуя участников Конгресса, исполняющая обязанности **Председателя Счетной палаты Российской Федерации Г.С. Изотова** в видеообращении подчеркнула, что Конгресс педиатров России является местом притяжения видных отечественных и зарубежных ученых и практиков, а вопросы, запланированные к обсуждению в этом году, особенно актуальны в контексте Годе семьи, объявленного Президентом России в целях популяризации государственной политики в сфере защиты семьи и сохранения традиционных ценностей. Г.С. Изотова поблагодарила Союз педиатров России за конструктивное и полезное сотрудничество, экспертную поддержку и высокий профессионализм, выразила благодарность и глубокую признательность за нелегкий и самоотверженный труд всем специалистам детского здравоохранения и пожелала участникам Конгресса плодотворной работы, ярких и насыщенных встреч, обмена опытом и успехов в важной и необходимой всему обществу деятельности.



Награждение Благодарностью Председателя Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации Н.Н. Володиной, О.П. Ковтун, Л.П. Фальковской



Приветствие Г.С. Изотовой

В видеообращении, адресованном участникам Конгресса, **министр здравоохранения России М.А. Мурашко** отметил, что здоровье подрастающего поколения — это особая государственная ценность, от которой зависит будущее России как экономически мощной, социально стабильной и культурно богатой страны. А.А. Мурашко обратил внимание делегатов, что ключевыми задачами 2024 г., объявленного Президентом России В.В. Путиным Годом семьи, становятся совершенствование службы охраны материнства и детства, создание условий для сохранения здоровья семьи и детей в каждом, даже самом отдаленном уголке нашей страны, и подчеркнул, что реализация комплекса мероприятий по поддержке материнства и детства позволила нам достичь исторического минимума младенческой смертности (4,2%). В заключение М.А. Мурашко отметил, что ежегодные Конгрессы педиатров, проводимые под эгидой Союза педиатров России — крупнейшего в стране объединения практикующих детских врачей, ученых и работников высшей школы, многие годы собирают огромную аудиторию врачей из России и зарубежных стран для обсуждения актуальных проблем организации и совершенствования медицинской помощи детскому населению и выработки предложений по их решению.

В церемонии награждения ведомственными наградами приняли участие **заместитель министра здравоохранения А.Н. Плутницкий** и **заместитель директора Департамента управления делами и кадрами С.А. Корнюшин**.



Приветствие М.А. Мурашко



Награждение И.А. Беляевой



Награждение Т.В. Куличенко

«За многолетний плодотворный труд, профессиональное мастерство и высокие личные достижения в области здравоохранения» нагрудным знаком «Отличник здравоохранения» награждены:

- **Ирина Анатольевна Беляева** — врач Морозовской детской клинической больницы;
- **Татьяна Владимировна Куличенко** — начальник Управления по реализации функций НМИЦ по педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Почетной грамотой министра здравоохранения Российской Федерации награждены: **Тинатин Юзовна Гогберашвили, Маргарита Михайловна Евлентьева, Ирина Валерьевна Зеленкова, Елена Владимировна Кайтукова, Григорий Валериевич Ревуненков, Андрей Николаевич Сурков.**

Благодарностью министра здравоохранения Российской Федерации награждены: **Ульвия Шахиновна Ашрафова, Ирина Вениаминовна Вахлова, Виктор Анатольевич Ганковский, Асия Ахмедовна Гирина, Ольга Станиславовна Гундобина, Эльвира Геннадьевна Домрачева, Елена Анатольевна Емельянова, Павел Анатольевич Зотов, Вера Геннадьевна Калугина, Елена Константиновна Кармазина, Елена Игоревна Каширская, Людмила Вячеславовна Козлова, Людмила Викторовна Ледяйкина, Елизавета Владимировна Леонова, Ольга Станиславовна Рулева, Дина Сергеевна Русинова, Ольга Викторовна Тихонова, Светлана Анатольевна Ушакова, Наталия Александровна Шигаева, Иван Николаевич Шишиморов.**



Награждение Т.Ю. Гогберашвили



Награждение И.В. Зеленковой



Награждение Е.В. Кайтуковой



Награждение И.В. Вахловой



Награждение И.Н. Шишиморова



Награждение Э.Г. Домрачевой

В своем приветственном слове **руководитель Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека А.Ю. Попова** подчеркнула, что отечественная педиатрия по-прежнему является одним из флагманов российской науки и вносит существенный вклад в сохранение и укрепление здоровья каждого ребенка в отдельности и общества в целом, в увеличение продолжительности жизни и численности населения, которые являются сегодня одним из приоритетных направлений государственной политики. В заключение А.Ю. Попова выразила уверенность, что Конгресс педиатров продолжит традицию объединения усилий практических врачей, ученых и общественных организаций в целях совершенствования медицинской помощи, профилактики инфекционных и неинфекционных заболеваний у детей и создания благоприятных условий их жизни.

**Заместитель министра науки и высшего образования Российской Федерации Д.В. Пышный**, приветствуя участников и гостей юбилейного XXV Конгресса педиатров, отметил, что план основных мероприятий, проводимых в рамках Десятилетия детства на период до 2027 г., реализуется при активном участии выдающихся отечественных ученых и является ярким примером стремления обеспечить благополучие детей, а обновление стратегии научно-технического развития, несомненно, найдет свое отражение как в модели развития медицинской науки и современного здравоохранения, так и непосредственно в педиатрии. Д.В. Пышный выразил уверенность, что Конгресс позволит продемонстрировать и обсудить научные достижения, а также послужит трамплином для новых научных идей и внедрения наилучших из них в клиническую практику.

**Благодарностью Министерства науки и высшего образования Российской Федерации «За добросовестный труд и успехи в работе»** награждены: **Владимир Алексеевич Баранник, Елена Петровна Бомбардинова, Ольга Витальевна Бугун, Ольга Сергеевна Логачева, Анна Валерьевна Погодина, Любовь Владимировна Рычкова, Наталья Сергеевна Сергиенко.**

**Руководитель Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения А.В. Самойлова**, обращаясь к участникам Конгресса, напомнила, что охрана здоровья детей всегда являлась первостепенной задачей государства и в настоящее время в нашей стране приняты беспрецедентные меры по развитию педиатрической службы. А.В. Самойлова обратила внимание, что научная программа Конгресса полностью



Награждение А.А. Гириной

отражает современные тенденции развития отечественного здравоохранения, обсуждение актуальных вопросов педиатрии позволит участникам получить знания от высококвалифицированных отечественных и зарубежных экспертов, узнать об инновационных методах диагностики и лечения, обменяться опытом, а рекомендации и предложения, сформулированные в рамках Конгресса, будут востребованы в клинической практике и послужат реализации масштабных, общенациональных проектов.

От Российской академии наук с приветственным словом выступил **академик-секретарь Отделения медицинских наук РАН, академик РАН В.И. Стародубов**, который поздравил всех педиатров с юбилейным XXV Конгрессом и отметил, что на сегодняшний день Союз педиатров России представляет ценнейший научный и практический потенциал в охране здоровья детей, успешно реализующий педиатрическую составляющую национальных проектов «Наука», «Здравоохранение» и «Демография». В.И. Стародубов добавил, что на протяжении всей своей истории Союз педиатров России развивает уникальные отечественные научные школы, от наставников, научных руководителей передаются не только передовые знания, но и чувство ответственности перед детьми и страной, а сохранение и развитие славных традиций российской педиатрической школы — традиций добра и милосердия, сплава науки и практики, высокого профессионализма, подлинного гуманизма и бесконечной любви к детям — это тот фундамент, на котором живет и развивается дет-



Награждение Благодарностью Министерства науки и высшего образования Российской Федерации Л.В. Рычковой, О.В. Бугун, А.В. Погодиной

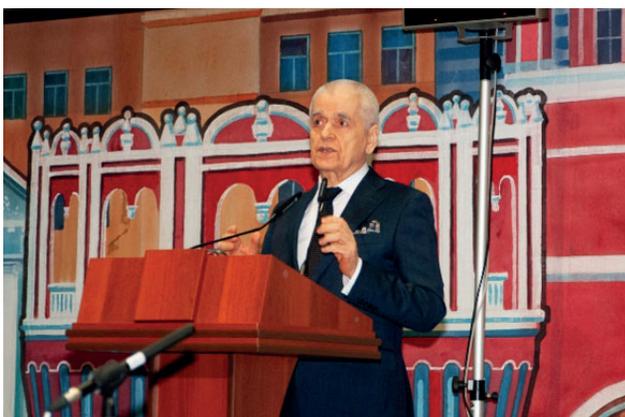


Награждение Шен Кунлинг

ское здравоохранение. В заключение В.И. Стародубов наградил юбилейной медалью «300 лет Российской академии наук» иностранного члена РАН профессора Шен Кунлинг (Пекинский детский госпиталь, Шэньчжэньский детский госпиталь, Китай), которая лично присутствовала на церемонии.

Приветствие участникам Конгресса было направлено президентом Российской академии образования академиком РАО О.Ю. Васильевой, которая отметила плодотворную работу Координационного совета «Здоровье и образование детей, подростков и молодежи», созданного совместно с Российской академией наук, приоритетными задачами которого являются определение научных основ технологий здоровьесбережения детей, подростков и молодежи в процессе образования, проведение исследований в сфере психологического благополучия обучающихся и др. О.Ю. Васильева пожелала участникам насыщенных дискуссий, запоминающихся докладов, обмена опытом и мнениями по актуальным вопросам педиатрии, знакомства с новейшими достижениями, что позволит существенно повысить уровень медицинской помощи юным пациентам и внедрить передовые технологии в различные области педиатрии для обеспечения защиты и укрепления здоровья нашего подрастающего поколения.

Заместитель президента Российской академии образования академик РАН Г.Г. Онищенко в своем приветствии лично поблагодарил почетного президента Союза педиатров России академика РАН А.А. Баранова, который в трудные для нашей страны времена взял на себя огромную ответственность и сплотил все педиатрическое сообщество, демонстрирующее сегодня высокую организованность, преданность своему служению и пример для других профессиональных ассоциаций.



Приветствие Г.Г. Онищенко

Г.Г. Онищенко в заключение пожелал педиатрам успехов и великих достижений.

Президент Союза «Национальная Медицинская Палата» профессор Л.М. Рошаль в видеоприветствии отметил насыщенную научную программу Конгресса, после обсуждения которой экспертами будут сделаны конкретные предложения по сохранению и укреплению здоровья детского населения страны, и пожелал всем участникам здоровья, благополучия и успехов.

Председатель Патриаршей комиссии по вопросам семьи, защиты материнства и детства иерей Федор Лукьянов передал приветствие от Патриарха Московского и всея Руси Кирилла, в котором подчеркивалось, что высокое служение врача требует от человека не только исключительного профессионализма, но и большой чуткости и ответственности, а когда эти труды связаны с лечением детей, служение приобретает совершенно особое измерение и становится заботой о будущем всего народа. Патриарх Московский и всея Руси Кирилл выразил надежду на продолжение успешного сотрудничества и пожелал плодотворной работы.

На торжественной церемонии открытия традиционно лучшим детским врачам, детским медицинским сестрам, медицинским и образовательным организациям педиатрического профиля, а также ученым, государственным и общественным деятелям, внесшим значительный вклад в охрану здоровья детей, были вручены почетные награды Союза педиатров России.

Высшей наградой Союза педиатров России — медали «За выдающиеся заслуги в охране здоровья детей», посвященной великому российскому детскому врачу академику Георгию Несторовичу Сперанскому и учрежденной в 2013 г., — удостоены:

- **Ольга Ивановна Маслова** (заведующая психоневрологическим отделением (1991–2005), отделением психоэмоциональной разгрузки, когнитивной поддержки и коррекционно-восстановительной помощи (2009–2017) НИИ педиатрии «НМИЦ здоровья детей», доктор медицинских наук, профессор);
- **Владимир Георгиевич Поляков** (заместитель директора по научной работе, руководитель отдела общей онкологии, заведующий отделением опухолей головы и шеи НИИ детской онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина (2001–2018), советник директора НИИ ДООиГ имени академика РАМН Л.А. Дурнова «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», академик РАН);
- **Галина Викторовна Яцык** (заведующая отделением для недоношенных детей «НМИЦ здоровья детей» (1983–2007), доктор медицинских наук, профессор). Почетной наградой Союза педиатров России — медали «За выдающиеся успехи в спасении детских жизней», посвященной основоположнику российской клинической педиатрии Нилу Федоровичу Филатову (учреждена в 2022 г.), — удостоена
- **Людмила Юрьевна Семавина** (главный врач ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, главный внештатный специалист педиатр Республики Башкортостан, кандидат медицинских наук, доцент, заслуженный врач Российской Федерации, заслуженный врач Республики Башкортостан).

Дипломы Союза педиатров России «За заслуги в охране здоровья детей России» были вручены:



Награждение Л.Ю. Семавиной

- **Татьяне Тимофеевне Батышевой** (директор Научно-практического центра детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы, заведующая кафедрой неврологии, физической и реабилитационной медицины детского возраста ФНМО МИ РУДН, главный внештатный детский специалист Министерства здравоохранения РФ по медицинской реабилитации, главный внештатный детский специалист Департамента здравоохранения города Москвы по неврологии, президент Национальной ассоциации экспертов по детскому церебральному параличу и сопряженным заболеваниям, президент Национальной ассоциации детских реабилитологов, доктор медицинских наук, профессор);
- **Оксане Михайловне Драпкиной** (директор ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, президент Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, академик РАН);
- **Дине Ильиничне Зелинской** (начальник Управления охраны здоровья матери и ребенка Минздрава России (1988–2000), основатель и руководитель кафедры сестринского дела в педиатрии (1994–2014), заведующая кафедрой поликлинической педиатрии РМАПО (2015–2017), руководитель (с 2018 г.) кафедры поликлинической и социальной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор);
- **Владимиру Алексеевичу Солодкому** (директор ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, академик РАН);
- **Дмитрию Юрьевичу Усачеву** (директор ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, академик РАН).

**Почетными членами Союза педиатров России** стали:

- **Галина Николаевна Киреева** (главный врач ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница», главный внештатный специалист педиатр Министерства здравоохранения региона, член Медицинской палаты Челябинской области);
- **Ольга Петровна Ковтун** (ректор ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист педиатр Уральского федерального округа, академик РАН);



Награждение дипломами Союза педиатров России

- **Елена Михайловна Козлова** (профессор кафедры факультетской и поликлинической педиатрии Приволжского исследовательского медицинского университета, главный внештатный специалист неонатолог Нижегородской области, доктор медицинских наук);
- **Айрат Гайнетдинович Муталов** (заведующий кафедрой педиатрии Института последипломного образования Башкирского государственного медицинского университета (1999–2014), председатель правления Башкирского республиканского отделения «Союза педиатров России», доктор медицинских наук, профессор).

Впервые в 2024 г. **иностранном почетным членом** нашей профессиональной ассоциации стала профессор **Шен Кунлинг** (почетный президент Китайской медицинской ассоциации, Китайского общества педиатров, советник Китайского национального центра клинических исследований респираторных заболеваний, президент педиатрического комитета Китайской ассоциации медицинского образования, президент Глобального Педиатрического Пульмонологического Альянса (GPPA), иностранный член РАН).

**Награду в области благотворительности**, учрежденную Союзом педиатров России в 2022 г., получил **благотворительный проект социального партнерства «Ключ к жизни», г. Тюмень** — «За вклад в сохранение и укрепление здоровья детей».

Победителем конкурса Союза педиатров России **«Пациентская организация 2023 года»** признана **«Я слышу мир (общественная организация)»** (номинация учреждена в 2021 г.).



Почетные члены Союза педиатров России

Лауреатами ежегодного Конкурса Союза педиатров России «**Детский врач**» по итогам 2023 г. стали:

- в номинации «Заведующая детской поликлиникой» — **Ольга Владимировна Ермакова** (заведующая поликлиникой, врач-педиатр детской поликлиники № 3 КОГБУЗ «Детский клинический консультативно-диагностический центр», высшая квалификационная категория, г. Киров);
- в номинации «Врач-неонатолог» — **Алсу Рифовна Хамматшина** (врач-неонатолог ГБУЗ Республики Башкортостан Городской клинический перинатальный центр г. Уфы, высшая квалификационная категория, г. Уфа);
- в номинации «Заведующая отделением» — **Татьяна Сергеевна Худякова** (заведующая детским инфекционным отделением № 2 ГУ ЛНР «Луганская городская детская больница № 1», г. Луганск);
- в номинации «За верность профессии» — **Татьяна Николаевна Кузнецова** (заведующая отделением выездной патронажной паллиативной медицинской помощи детям — врач по паллиативной медицинской помощи, высшая квалификационная категория, стаж — 41 год, г. Муром).

В Конкурсе Союза педиатров России «**Детская медицинская сестра 2023 года**» победили:

- в номинации «Участковая медицинская сестра» — **Людмила Александровна Артемьева** (участковая медицинская сестра педиатрического кабинета Косланской врачебной амбулатории ГБУЗ Республики Коми «Удорская ЦРБ», высшая квалификационная категория, Республика Коми);
- в номинации «Старшая медицинская сестра отделения» — **Светлана Николаевна Ковалёва** (старшая медицинская сестра отделения дерматологии стационара для детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», г. Москва);
- в номинации «Палатная медицинская сестра» — **Светлана Юрьевна Конышева** (медицинская сестра палатная Государственного казенного учреждения для детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, Республиканский дом ребенка специали-

зированный, высшая квалификационная категория, г. Уфа);

- в номинации «Старшая медицинская сестра детской поликлиники» — **Ольга Николаевна Лазарева** (старшая медицинская сестра детской поликлиники ГБУЗ Владимирской области «Городская больница № 2 г. Владимира», первая квалификационная категория, г. Владимир);
- в номинации «Медицинская сестра детского офтальмологического кабинета» — **Светлана Рифовна Науменко** (медицинская сестра детского офтальмологического кабинета консультативно-диагностического отделения № 4 детской поликлиники БУ ХМАО — Югры «Сургутская городская клиническая поликлиника № 2», высшая квалификационная категория, г. Сургут);
- в номинации «Медицинская сестра кабинета специалиста» — **Валентина Ивановна Пименова** (медицинская сестра врача-оториноларинголога детского поликлинического отделения № 3 ГУЗ «Детский клинический медицинский центр», высшая квалификационная категория, г. Чита);
- в номинации «За верность профессии» — **Раиса Петровна Кошкина** (старшая медицинская сестра детского хирургического отделения № 1 ГБУЗ «Пензенская областная детская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова, высшая квалификационная категория, стаж — 47 лет, г. Пенза).

Лауреатами Конкурса Союза педиатров России «**Медицинская организация педиатрического профиля 2023 года**» стали Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Государственное бюджетное учреждение Астраханской области «Детская городская поликлиника № 1» и Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Сургутская городская клиническая поликлиника № 2», а в Конкурсе «Образовательное учреждение высшего образования педиатрического профиля 2023 года» победило ФГБОУ ВО «Ижевская госу-



Победители Конкурса «Детская медицинская сестра 2023 года»



Победители Конкурсов «Медицинская организация педиатрического профиля 2023 года» и «Образовательное учреждение высшего образования педиатрического профиля 2023 года»

### дарственная медицинская академия» Минздрава России».

Подведены итоги и награждены победители Конкурса «Лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии»:

- номинация «История становления педиатрической службы региона»: диплом 1-й степени — **Галина Алексеевна Шуляк, Дмитрий Валерьевич Манаков** «История детского санатория «Теремок». 65 лет служения детям России» (Зеленоградск) и **Вера Николаевна Шелкова** «Становление Детской городской больницы № 9 имени Г.Н. Сперанского как столичного центра педиатрических компетенций (к 100-летию основания)» (Москва);
- номинация «Выдающиеся педиатры»: диплом 1-й степени — **Анжела Владимировна Уланова, Михаил Игоревич Алахин** «Главный детский доктор (к 150-летию со дня рождения Георгия Несторовича Сперанского)» (Москва) и **Людмила Ивановна Краснова, Людмила Александровна Мусатова, Дарья Сергеевна Саекова** «Aliis inserviando consumidor — Служа другим, сгораю (видным деятелям педиатрии Белинского (Чембарского) здравоохранения посвящается)» (Пенза); диплом 2-й степени — **Елена Анатольевна Михайлёва** «Григорий Иванович Россоломо — основоположник детской психоневрологии, открыв-



Хор коллектива студентов Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева



Победители Конкурса «Лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии»

ший первое детское неврологическое отделение в России» (Сургут) и **Елена Николаевна Якушева, Алла Евгеньевна Сипягина** «Выдающийся педиатр и основоположник школы педиатрической экопатологии, наставник — Л.С. Балева» (Москва);

- номинация «История становления научных школ и кафедр педиатрии»: диплом 1-й степени — **Андрей Васильевич Налетов, Наталья Ивановна Мацынина, Любовь Феликсовна Чалай, Дмитрий Иванович Масюта** «Кафедра педиатрии № 2 Донецкого государственного медицинского университета — жизнь во времена перемен» (Донецк) и **Светлана Стоянова Паунова, Анжела Владимировна Уланова, Галина Ивановна Смирнова** «От колыбели — в XXI век (исторический путь кафедры педиатрии имени академика М.Я. Студеникина лечебного факультета ФГАО ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)» (Москва).

В заключение торжественной церемонии с музыкальным приветствием традиционно выступили хор коллектива студентов Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева и концертный хор студентов Уральского государственного медицинского университета, собрав продолжительные аплодисменты зрителей.



Концертный хор студентов Уральского государственного медицинского университета

Трехдневная научная программа XXV Конгресса педиатров России охватывала все разделы и направления педиатрии и смежных специальностей, в том числе современные вызовы в педиатрии, инновационные подходы к организации медицинской помощи детям, новые технологии, достижения и перспективы детского здравоохранения, и включала 176 симпозиумов, совещаний главных специалистов, пленарных заседаний, круглых столов, панельных дискуссий, интерактивных сессий, научно-интеллектуальную игру и медицинский детектив (всего поступило более 1100 заявок на доклады, из которых в программу включены более половины).

**Почетный президент Союза педиатров России академик РАН А.А. Баранов**, открывая пленарное заседание «**Здоровье детей — основа здоровья нации**», представил юбилейные даты отечественной педиатрии, напомнил о ведущих российских детских врачах и ученым, внесших неоценимый вклад в развитие отечественного детского здравоохранения. **Заместитель министра здравоохранения России Е.Г. Котова** в своем докладе осветила достижения и перспективы педиатрической службы России на современном этапе, в том числе создание современной инфраструктуры для оказания помощи матери и ребенку, обеспечение доступности первичной медико-санитарной помощи, реализацию программы расширенного неонатального скрининга, высокий охват профилактическими осмотрами детей (более 95%), создание в каждой образовательной организации здоровьесберегающей среды и привитие навыков здорового образа жизни, повышение доступности высокотехнологичной медицинской помощи детям, совершенствование системы лекарственного обеспечения, развитие системы медицинской реабилитации детей и телемедицинских технологий.

Завершая пленарное заседание, **президент Союза педиатров России академик РАН Л.С. Намазова-Баранова** в сообщении «Российская педиатрическая наука — клинической практике» акцентировала внимание на Указе Президента от 28 февраля 2024 г. № 145 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации», подчеркнув необходимость создания системы организации проведения хорошо спланированных, четко обоснованных и регион-ориентированных отечественных научных исследований и разработок, результаты которых должны быть внедрены в практическую деятельность педиатров. Л.С. Намазова-Баранова отметила важность развития научной дипломатии в рамках международных и национальных профессиональ-



Е.Г. Котова о педиатрической службе России на современном этапе

ных мероприятий в целях совершенствования оказания медицинской помощи детскому населению страны.

**В общественно-политическом форуме «Здоровье и благополучие детей в год семьи: роль государства и гражданского общества»** приняли участие известные государственные и общественные деятели страны. Так, **первый заместитель министра труда и социальной защиты Российской Федерации О.Ю. Баталина** рассказала о создании целостной системы мер по социальной поддержке семей с детьми, достижениях и перспективах; **заместитель министра промышленности и торговли Российской Федерации Е.Г. Приезжева** сообщила об активной работе Министерства в поддержке отечественных производителей в разработке лекарственных препаратов для детского населения страны, о необходимости увеличения доли отечественных препаратов и повышения информированности и приверженности как медицинского сообщества, так и населения страны профилактике, диагностике и лечению лекарственными препаратами и медицинскими изделиями отечественного производства; **депутат Московской городской Думы Т.Т. Батышева** представила законодательные инициативы Москвы в области семьи, материнства и детства.

Открывая заседание **Координационного совета Российской академии наук и Российской академии образования «Здоровье и образование детей, подростков и молодежи»**, от имени президента РАО академика РАО О.Ю. Васильевой к участникам обратилась



А.А. Баранов представляет памятные даты отечественной педиатрии



О.Ю. Баталина о мерах поддержки семей с детьми



Е.Г. Приезжева о российской промышленности для детского здравоохранения

**главный ученый секретарь Президиума РАО академик РАО С.В. Иванова**, которая отметила, что в настоящее время одним из приоритетных направлений деятельности РАО является совершенствование технологий здоровьесбережения детей и подростков в рамках образовательного процесса, и только совместными действиями с РАН и педиатрами возможно добиться наилучших результатов.

В докладе о научных исследованиях в области здоровья и развития детей **президент Союза педиатров России академик РАН Л.С. Намазова-Баранова** представила проблемы, имеющиеся при организации и проведении научно-исследовательских работ: немногочисленность исследуемых групп, невозможность коммерциализировать и транслировать полученные результаты в клиническую практику, отсутствие хорошо спланированных лонгитюдных популяционных исследований и др., проанализировала фундаментальные и прикладные научные исследования, проводимые по актуальным направлениям в медицине и здравоохранении, в том числе по направлению «педиатрия», а также результаты их внедрения в практическую медицину. Л.С. Намазова-Баранова осветила перспективы реализации новых научных исследований и предложила объединить усилия врачей, педагогов и психологов в изучении популяционного здоровья детей и подростков.

Изучая здоровье, качество жизни и траектории развития детей, родившихся раньше срока, **академик РАН**



О.П. Ковтун о здоровье детей, родившихся раньше срока

**О.П. Ковтун** отметила, что в нашей стране каждый родившийся ребенок находится под защитой государства, имеется национальная идея — формирование здорового общества, а начинается все с детства. О.П. Ковтун напомнила, что недоношенность по-прежнему рассматривается как глобальная медико-социальная проблема, недоношенные — как группа с самым высоким показателем смертности, а у выживших — инвалидности. Академик также подчеркнула, что в Российской Федерации за последние 20 лет показатель смертности среди недоношенных значительно сократился, что, безусловно, обусловлено совершенствованием оказания медицинской помощи. Однако, несмотря на все достижения, растет обеспокоенность медицинского сообщества отдаленными последствиями преждевременного рождения, среди которых хронические соматические болезни, заболевания нервной системы, отставание в двигательном, речевом, когнитивном, психоэмоциональном развитии, отклонения поведения, сложности обучения, социализации, что требует консолидированных действий педиатров, педагогов и психологов.

Обсуждая реабилитацию детей с ограниченными возможностями здоровья средствами образования, **член-корреспондент РАО Т.А. Соловьева** отметила, что, применяя только инклюзивное образование, невозможно решить проблемы обучения детей с инвалидностью и с ограниченными возможностями здоровья, и подчеркнула важность психолого-педагогической реабилитации и абилитации детей с инвалидностью и с ОВЗ, а также необходимость консолидации усилий педиатров, педагогов и психологов.

В завершение заседания **к.м.н. Г.А. Каркашадзе** подчеркнул особую уязвимость детей и подростков в эпоху инфодемии, что обусловлено недостаточным развитием у них критического мышления, недостаточной концентрацией внимания, недостаточной сформированностью памяти, чрезмерной эмоциональной реактивностью и подверженностью социальному влиянию. Г.А. Каркашадзе детально представил развитие потенциально негативных изменений поведения детей при использовании цифровых устройств и интернета в детском возрасте, негативное влияние избыточного экранного времени и развлекательного контента телевидения/видео в раннем возрасте на формирование когнитивного развития, академическую успеваемость, побочные эффекты цифровизации на здоровье ребенка (нарушение когнитивного и личностного развития, нарушение зрения, осанки, сна, гиподинамия, ожирение,



Т.А. Соловьева о реабилитации детей с ограниченными возможностями здоровья средствами образования



Выступление О.О. Салагай



Выступление Л.С. Намазовой-Барановой

депрессии, зависимости), а также продемонстрировал результаты отечественного одномоментного исследования по оценке цифровой активности подростков и ее связи с когнитивно-эмоциональными характеристиками, школьной успеваемостью и социально-демографическими факторами. В заключение Г.А. Каркашадзе акцентировал внимание участников заседания на необходимости объединения усилий врачей и педагогов для предотвращения негативных эффектов цифровизации, в том числе цифровых образовательных технологий, на здоровье детей и подростков.

XXV Конгресс педиатров России, являясь главным событием года для отечественной педиатрии, стал местом встречи для коллег не только из Восточной Европы и Центральной Азии, но и Китая, стран Арабского мира, Ближнего Востока, БРИКС. И это неслучайно, ведь уникальная история российской педиатрии, успехи детского здравоохранения Российской Федерации, активные научные и практические связи российских педиатров с зарубежными коллегами, особенно в последние годы, делают нашу страну центром притяжения мировой педиатрии, а деятельность отечественных детских врачей можно назвать успешным примером «педиатрической дипломатии» в действии.

Так, в рамках XXV Конгресса при непосредственной поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации проведен **I Российско-арабский форум педиатров**, в котором активное участие приняли статс-секретарь — заместитель министра здравоохранения РФ **О.О. Салагай**, заместитель директора Департамента развития фармацевтической и медицинской промыш-

ленности Министерства промышленности и торговли РФ **Д.С. Галкин**, директор Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Министерства здравоохранения РФ **И.А. Деев**, президент Союза педиатров России **Л.С. Намазова-Баранова**, а также президенты и представители педиатрических обществ Египта, Иордании, Ирана, Ирака, Кувейта, Ливии, Марокко, Палестины и Сирии, прибывшие в Москву для обсуждения вопросов оказания медицинской помощи детям.

На пленарном заседании «Здоровье и благополучие детей мира в эпоху новых вызовов» статс-секретарь — заместитель министра здравоохранения РФ О.О. Салагай выступил с докладом о результатах масштабной модернизации детского здравоохранения Российской Федерации, доложил о снижении показателей младенческой и детской смертности, о повышении охватов профилактическими осмотрами детей страны, об организации неонатального скрининга, о модернизации НКПП и др.; заместитель директора Департамента развития фармацевтической и медицинской промышленности Министерства промышленности и торговли РФ Д.С. Галкин представил информацию о лекарственных средствах и изделиях медицинского назначения для детей, производимых в Российской Федерации; президент Союза педиатров России Л.С. Намазова-Баранова доложила об организации медицинской помощи детям в нашей стране, профессиональной подготовке отечественных детских врачей, а также об опыте работы российских педиатров в проектах по улучшению качества оказания педиатрической помощи детям в странах



Выступление Д.С. Галкина



Участники I Российско-арабского форума педиатров



М. Панович-Байчетич о здоровье школьников Сербии

Африки и Азии; директор Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Министерства здравоохранения РФ И.А. Деев представил надстрановые подходы к оценке эффективности оказания медицинской помощи детям. Все доклады вызвали оживленную дискуссию и неподдельный интерес со стороны зарубежных коллег, изумление и восторг по поводу возможностей российской медицины и медицинской промышленности, а также желание более активно сотрудничать как по медицинским, так и по научным и образовательным проектам. Все участники Форума выразили благодарность руководству страны за последовательные меры по поддержке детей и семей с детьми, а отечественным детским врачам — за инициативу и организацию I Российско-арабского Форума педиатров и надежду на совместное плодотворное сотрудничество в будущем во благо здоровья детей во всем мире.

Ключевой темой III Конгресса педиатров Восточной Европы и Центральной Азии (ВЕЦА), традиционно объединившего усилия детских специалистов региона в совершенствовании оказания медико-социальной помощи детям, стало здоровье школьников. Совместно с российскими коллегами президенты педиатрических обществ и детские врачи Азербайджана, Беларуси, Кыргызстана, Молдовы, Сербии, Узбекистана (**С. Гараева, Т. Тагизаде, У. Гаджиева, С.В. Байко, Ш.А. Сулайманов, Ж.А. Муратова, Н. Ревенко, Д. Бужор, А. Балануца, М. Панович-Байчетич, Я. Драгана, Г.С. Джамбекова, И.Р. Юлдашов, А.Т. Камилова и др.**), многие из которых прибыли в Москву для очного участия, обсудили актуальные вопросы школьной медицины, социального



Н.С. Шатохина о гипофосфатазии



Делегация педиатров из Республики Беларусь под руководством С.В. Байко

и психического благополучия детей школьного возраста, поделились страновым опытом и современными возможностями охраны и укрепления здоровья школьников.

Второй блок проблем для обсуждения был связан с диагностикой и лечением детей с орфанными болезнями. Эти дискуссии проходили на полях XIII Евразийского форума по редким болезням, где традиционно привлекли большое внимание участников. Педиатры региона рассказали о возможностях помощи детям с орфанными болезнями в своих странах и отметили невероятные достижения России в организации расширенного неонатального скрининга и обеспечении этой уязвимой группы детей дорогостоящим лечением с участием президентского фонда «Круг добра».

В рамках XXV Конгресса состоялся III Российско-китайский симпозиум, посвященный лучшим практикам охраны здоровья детей РФ и КНР, в котором активное участие приняли сотрудники НИИ педиатрии и охраны здоровья детей «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» под руководством академика РАН Л.С. Намазовой-Барановой, а также специалисты из Пекинского и Шэньчжэньского детских госпиталей. Так, отечественными экспертами была представлена 7П-медицина как новая модель здравоохранения в контексте медицинской помощи детям с расстройствами аутистического спектра и другими нарушениями нейроразвития, рассмотрены современные диагностические возможности и новые подходы к терапии детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью, доложены результаты отечественных научных исследований по особенностям молекулярной сенсibilизации у детей с аллергией и др.



А.Н. Сурков о редких заболеваниях у детей



Ю.Г. Левина об особенностях молекулярной сенсibilизации у детей с аллергией в Российской Федерации



Ма Сяопэн об охране здоровья детей в Китае

Сотрудничество отечественных педиатров с китайскими коллегами начато более 20 лет назад и активно продолжается в настоящее время, по итогам обсуждения на III Российско-китайском симпозиуме было предложено участие детских врачей России и Китая в совместных научных грантах и научно-практических проектах для обмена опытом в целях совершенствования оказания медицинской помощи детям с различными хроническими болезнями обеих стран.

В своих выступлениях иностранные коллеги поблагодарили Союз педиатров России за инициативу и организацию мероприятий с участием зарубежных экспертов, что способствует расширению международного сотрудничества и объединению усилий педиатров различных стран в решении актуальных проблем охраны здоровья детей. Эта активность прекрасно иллюстрирует вариант «научной дипломатии», заявленной в Указе Президента от 28 февраля 2024 г. № 145 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации».

**II Рабочее совещание детских сурдологов-оториноларингологов и педиатров** было посвящено вопросам обучения специалистов в сфере помощи детям с нарушениями слуха и современным технологиям диагностики тугоухости. Во вступительном докладе **президиент Национальной медицинской ассоциации сурдологов профессор Г.А. Таварткиладзе** рассказал об эпидемиологических аспектах нарушений слуха и глухоты как глобальных вызовах национальным системам здравоохранения и призвал наращивать усилия по дальнейшему развитию профилактических мер в отношении тугоухости. Остальные участники сове-

щания (д.м.н. Г.Ш. Туфатулин, д.м.н. А.В. Пашков, М.В. Крейсман, к.м.н. И.В. Наумова и др.) представили сообщения и обсудили различные аспекты современной помощи детям с нарушениями слуха. Особенностью данного совещания было широкое обсуждение вопросов профессиональной переподготовки по специальности «сурдология-оториноларингология», поскольку в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 мая 2023 г. № 206н «Об утверждении Квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием» расширен перечень специалистов с высшим медицинским образованием, которые могут пройти профессиональную переподготовку по специальности «сурдология-оториноларингология». Теперь профессиональная переподготовка по специальности «сурдология-оториноларингология» возможна после обучения в интернатуре/ординатуре по одной из специальностей: «общая врачебная практика (семейная медицина)», «оториноларингология», «педиатрия» или «терапия». Таким образом, созданы предпосылки для сокращения нехватки сурдологов, что и было отражено в дискуссии участников совещания. Также новым направлением обсуждения стало сообщение представителей Автономной некоммерческой организации «Центр поддержки людей с нарушением слуха «Услышать тишину», которые представили разработку из сферы компьютерных технологий, позволяющую осуществлять коммуникацию между пациентами с тугоухостью и врачом, что существенно облегчает оказание медицинской помощи. Несколько сообщений было посвящено использованию традиционных аудиологических тестов как биомаркеров сопутствующих состояний, таких как РАС или когнитивные нарушения у детей, что подчеркивает перспективность выбранного Союзом педиатров России вектора на совместное обсуждение сурдологами, педиатрами и пациентским сообществом вопросов диагностики и реабилитации тугоухости.

В рамках XXV Конгресса состоялась **III Всероссийская вакцинальная Ассамблея «Защита поколения»**, в ходе которой было представлено 11 научных симпозиумов, посвященных наиболее актуальным вопросам иммунопрофилактики в условиях современных вызовов и проблем в области обеспечения биологической безопасности населения страны, новым и перспективным направлениям совершенствования национального календаря профилактических прививок, становления и развития отечественного производства иммунобиологических препаратов.



А.В. Пашков о нарушениях слуха у детей

В работе Ассамблеи приняли участие отечественные эксперты и практикующие специалисты в области педиатрии, инфекционных болезней, эпидемиологии и других специальностей из разных городов России (Москва, Санкт-Петербург, Белгород, Новосибирск, Волгоград, Ханты-Мансийск). В рамках прошедших симпозиумов докладчики обсудили ведущие направления организации активной и пассивной иммунизации населения страны, представили наиболее значимые достижения современной иммунопрофилактики и обозначили дальнейший вектор развития отечественной отрасли медицины.

Участники вакцинальной Ассамблеи представили наиболее актуальные проблемы и достижения современной иммунопрофилактики в области рутинных программ иммунизации с целью выработки ведущих перспектив развития и принятия оптимальных решений на будущее. Традиционно одной из самых обсуждаемых тем стала необходимость совершенствования национального календаря профилактических прививок. Эксперты Союза педиатров России продемонстрировали обновленный проект Идеального календаря вакцинации с наглядными приложениями, предусмотренными для понимания родителями важной информации о графике прививок. Наряду с ожиданием профессиональным педиатрическим сообществом вступления в силу нормативных правил по расширению перечня вакцинопредотвратимых инфекций в национальном календаре прививок, предусмотренных Стратегией развития иммунопрофилактики инфекционных болезней, в качестве первоочередной задачи достижения эффективного контроля над инфекционной заболеваемостью в стране была обозначена необходимость соблюдения своевременности и полноценного графика вакцинации, а также повышения охвата и уровня привитости среди детского населения.

Большой интерес у педиатров вызвал симпозиум с участием зарубежных коллег из Индии, Китая, Аргентины, Республики Беларусь и Республики Узбекистан, которые поделились опытом национальных программ иммунизации, особенно выделив наиболее значительные успехи в предотвращении социально значимых инфекций, достигнутые благодаря проведению массовой вакцинации, а также остановились на актуальных вопросах и проблемах, требующих незамедлительного и действенного решения.

Отечественные эксперты и практикующие специалисты продемонстрировали результаты собственного профессионального опыта в области иммунопрофилактики, представили эффективно действующие мероприятия и формы работы. Особое внимание было уделено региональным календарям профилактических прививок, в том числе с применением риск-ориентированного подхода для приоритетной вакцинации в рамках региональных календарей. Своевременным и актуальным стал вопрос проведения иммунопрофилактики беременных, который рассматривался ведущими специалистами в области акушерства, инфекционных болезней и иммунологии в рамках отдельного симпозиума Ассамблеи. Иммунизация беременных была представлена незаменимой профилактической мерой защиты от грозных инфекций как самой матери, так и будущего ребенка, успешно предотвращающей осложнения и смертность от гриппа, коклюша, инфекции, вызванной SARS-CoV-2, которые регулярно регистрируются в статистических отчетах.

Немаловажным в нынешней эпидемиологической ситуации стало привлечение внимания к проблемам



Выступление М.В. Федосеенко

респираторных инфекций, рост заболеваемости которыми продолжается в последние годы как в глобальном масштабе, так и на территории Российской Федерации. В симпозиумах, посвященных таким вакциноуправляемым инфекциям, как грипп, коклюш, менингококковая, пневмококковая и респираторно-синциальная инфекции, подробно рассматривались актуальные вопросы эпидемиологии, клинических особенностей в современных условиях и возможностей успешной иммунопрофилактики.

Пристальное внимание было уделено проблеме приверженности иммунопрофилактике, чему был посвящен отдельный симпозиум. Участники подчеркнули важность непрерывного процесса проведения профессионального обучения медицинских специалистов по вопросам иммунопрофилактики, а также информационной работы с населением, координации усилий и широких взаимодействий профессионального сообщества с представителями пациентских организаций.

В ходе выступлений, проходивших в рамках вакцинальной Ассамблеи, обсуждались важные вопросы соблюдения нормативно-правовых документов при организации иммунопрофилактики, были разъяснены основные подходы к выявлению, грамотной классификации и предупреждению нежелательных явлений после вакцинации.

Кроме того, в ряде докладов вакцинальной Ассамблеи «Защита поколения» на примере клинических случаев были разобраны наиболее часто возникающие у практикующих педиатров и специалистов проблемы при проведении вакцинации, представлены алгоритмы действий в определенных ситуациях.

В фокусе внимания участников **IV Всероссийской конференции с международным участием «Приоритеты и задачи развития социальной педиатрии»** традиционно были социальные аспекты здоровья детского населения. Активно обсуждались такие вопросы, как школьная медицина, проблемы инвалидности, инновационные подходы к организации помощи детскому населению. Также коснулись таких чувствительных тем, как ментальное здоровье детей, программирование оптимального развития ребенка, предотвращение суицидального поведения и употребление запрещенных веществ.

В рамках **V Саммита медицинских специалистов и организаторов здравоохранения «Нутритивные компоненты программирования здоровья»** были рассмотрены различные аспекты использования направленной коррекции рационов детей в современных про-



В.Ю. Альбицкий о смертности детского населения Российской Федерации

филактических и лечебных стратегиях. Так, большое внимание было уделено питанию как инструменту формирования пищевой толерантности; причем идеальный продукт стартового питания — грудное молоко — в последние годы обозначается как частично гидролизированный белковый продукт. В то же время необходима «тренировка» толерантности, прежде всего в отношении такого часто выявляемого этиологического фактора аллергии, как белки коровьего молока. Непреходящую значимость этого фактора в формировании атопической реактивности детского организма представил в своем докладе профессор **Г.А. Новик**.

Важную роль в профилактике аллергии играет таргетное введение продуктов прикорма. Установлено, что одним из основных механизмов этого профилактического эффекта является модуляция состава кишечной микробиоты с помощью инновационных блюд прикорма промышленного производства, что было обсуждено на заседании с участием отечественных экспертов **академика РАН А.В. Горелова, д.м.н., профессора РАН И.А. Беляевой, к.м.н. Е.А. Пыревой**. В последние годы появились возможности формирования здорового микробиома детского организма и профилактики распространенных инфекций у детей при включении в их рацион пробиотических продуктов детского питания.

Различным биологически активным субстратам питания младенцев, в том числе при вынужденном искусственном вскармливании, были посвящены доклады **к.м.н. Е.В. Кайтуковой и д.м.н., профессора РАН И.А. Беляевой**. Особый интерес слушателей вызвало



И.А. Беляева о питании детей раннего возраста

сообщение об уникальных свойствах мембран глобул молочного жира. Методические рекомендации Союза педиатров России по использованию детских молочных смесей на основе частично гидролизованного белка представила **д.м.н., профессор РАН Е.А. Вишнева**.

В сообщениях специалистов-диетологов **профессора Т.Н. Сорвачевой и к.м.н. А.Ю. Ващуры** была отражена важная системная роль фактора специализированного питания как необходимой составляющей в континууме терапии и реабилитации при любой патологии детского возраста.

Отечественными экспертами подчеркивалась важность индивидуализации диетотерапии для пациентов с наследственными заболеваниями обмена, которая требует использования специализированных продуктов. Также было отмечено, что своевременный перевод больного ребенка на патогенетически обоснованное питание — это нередко решающий фактор его полноценного психического и физического развития. Не менее важна направленная коррекция нутритивной недостаточности у детей, оказавшихся в трудной жизненной ситуации.

Актуальные для педиатров конкретные вопросы «управления питанием» ребенка были рассмотрены в необычном формате — в рамках научно-интеллектуальной игры «Что? Где? Когда?», прошедшей под председательством **президента Союза педиатров России академика РАН Л.С. Намазовой-Барановой**. Слушатели получили возможность интерактивного обсуждения конкретных практических вопросов по питанию здоровых и больных детей.

Научная программа **V Всероссийской конференции детских дерматологов** была насыщена сообщениями, посвященными современным подходам к тактике ведения пациентов детского возраста с различными заболеваниями кожи. Открывая конференцию, **президент Союза педиатров России академик РАН Л.С. Намазова-Баранова** в своем докладе осветила роль кожи в сохранении здоровья детей раннего возраста. Наибольшее внимание было уделено проблеме атопического дерматита у детей. Так, **президент МОО «Общество детских дерматологов» профессор Н.Н. Мурашкин** совместно с членом правления **Европейского общества дерматовенерологов и косметологов профессором Е.А. Аравийской** и главным дерматовенерологом и косметологом **Северо-Западного федерального округа профессором Д.В. Заславским** обсудили искусство диагностики атопического дерматита, концепцию болезнь-модифицирующей терапии, применение таргетной биологической терапии, инновации в уходе



Научно-интеллектуальная игра «Что? Где? Когда?»

за кожей. В ходе круглого стола по теме ранней интервенции в ведении пациентов с атопическим дерматитом **к.м.н. Э.Т. Амбарчян** представил прикладные аспекты фундаментальной науки в практике детского дерматолога, а **к.м.н. Ю.Г. Левина** — современные знания о траекториях развития Т2-заболеваний в детском возрасте. Также экспертами были обсуждены новые тенденции в патогенезе и уходе за кожей при вульгарных акне у детей. Особый интерес вызвал доклад **члена Российского общества детских онкологов д.м.н. Т.С. Бельшевой** по диагностике и современным методам лечения генетически детерминированных фотодерматозов.

**VI Всероссийский форум «Волонтеры — детям России»** традиционно собрал неравнодушных добровольцев, которые поделились своими достижениями в сфере волонтерства и общественной деятельности в различных регионах нашей страны. Так, были представлены вклад волонтеров-медиков Республики Мордовия в решение социально значимых проблем здравоохранения региона, опыт Приволжского исследовательского медицинского университета и Уральского государственного медицинского университета. Участники поделились с аудиторией особенностями своей работы, рассказали об уникальности проектов, которые реализуются на территории регионов, о том, как выстраивается взаимодействие маленьких благополучателей и волонтеров, которые набираются опыта в общении и совершенствуют свои навыки коммуникации.

Движение студенческих отрядов России насчитывает более чем полувековую историю своего развития и в 2024 г. отметит свой 65-летний юбилей. В каждом регионе начали возрождаться медицинские отряды, которые во время летнего трудового семестра работают на благо здоровья жителей нашей страны. Так, был представлен опыт студенческого медицинского отряда iMedic (Саранск), участники которого активно работают с детьми, занимаются профилактикой социально важных медицинских проблем, доступно рассказывают о правилах здорового образа жизни. В завершающей части мероприятия внимание аудитории было сфокусировано на проекте Клуб безопасности «Родители спешат на помощь», автор которого рассказал о необходимости обучать родителей навыкам первой помощи детям, детально представил основные направления проекта, а также перспективы.

**VII Гиппократовский медицинский форум** был посвящен репродуктивному потенциалу нации как фактору демографической безопасности. На дискуссионных



VII Гиппократовский медицинский форум



XIII Форум детских медицинских сестер

площадках участники форума — ученые, врачи, правове-ды, социологи, демографы, представители государственной власти и духовенства — обсудили такие вопросы, как охрана материнства, репродуктивные и контррепродуктивные технологии, охрана и защита прав человека до и после рождения, возможности и перспективы паллиативной медицинской помощи в перинатальном и неонатальном периодах, а также ключевые факторы репродуктивного здоровья подрастающего поколения.

В работе **XIII Форума детских медицинских сестер** приняли участие более 100 специалистов сестринского дела из различных городов Российской Федерации: Екатеринбург, Казани, Москвы, Петрозаводска, Санкт-Петербурга, Саранска, Челябинска, Читы и др. На симпозиумах горячо обсуждались роль и особенности работы медицинской сестры при оказании медицинской помощи детям, системный подход к вопросу вакцинации, в том числе в мотивации родителей к вакцинации, а также в комплексной реабилитации детей с различными заболеваниями.

Живой интерес вызвали выступления, посвященные вопросам профилактики инфекционных заболеваний на современном этапе, обеспечения своевременности проведения карантинных мероприятий в образовательных учреждениях при регистрации инфекционных заболеваний.

**XVII Международный форум детских хирургов, урологов-андрологов и травматологов-ортопедов** был посвящен новым технологиям в современной детской хирургии, в частности, были обсуждены новые методы оперативного лечения портальной гипертензии, гидронефроза, возможности реконструктивной хирургии трахеи и др. Особое внимание было уделено лечению врожденных и приобретенных заболеваний черепа и скелета, представлены результаты междисциплинарного подхода к терапии детей с расщелиной губы и неба в периоде новорожденности, алгоритмы диагностики воронкообразной грудной клетки, лечение контрактур плечевого сустава у детей с последствиями интранатальной травмы плечевого сплетения и др. Совместно с ревматологами обсуждена тактика ведения пациентов со скелетными дисплазиями, ювенильным идиопатическим артритом, прогрессирующей фибродисплазией и др.

В рамках Конгресса состоялась **конференция молодых ученых, посвященная 300-летию РАН**, под председательством **руководителя Совета молодых ученых Секции клинической медицины Отделения медицинских наук РАН д.м.н. А.Н. Суркова и к.м.н. В.Г. Калугиной**. В качестве докладчиков выступили члены указанного Совета, были обсуждены современные



А.Н. Сурков и В.Г. Калугина модерируют конференцию молодых ученых



К.И. Киргизов об инновациях в детской онкологии-гематологии

аспекты лечения социально значимых заболеваний, и в частности — инновации в детской онкологии-гематологии, трихотилломания в подростковом возрасте, ожирение и его профилактика.

Президентом Российской Федерации 2024 г. объявлен Годом семьи. Союз педиатров России традиционно большое внимание уделяет образованию родителей. В преддверии юбилейного XXV Конгресса педиатров России «Актуальные вопросы педиатрии» была организована **Школа для родителей «Педиатры и родители на страже здоровья детей»**, где высококвалифицированные опытные детские врачи аллергологи-иммунологи и оториноларингологи НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» в очном формате в очень доступной форме обсудили с родителями пациентов актуальные вопросы заболеваний ЛОР-органов, анафилаксии у детей, а также вакцинопрофилактики, провели мастер-классы по оказанию первой помощи детям, подробно ответили на волнующие родителей вопросы.

В рамках Конгресса был проведен уже **IV Форум для родителей пациентов** в онлайн-формате, на котором детские врачи продолжили обучение родителей по вопросам рационального питания детей, профилактики развития инфекционных болезней, необходимых мер при повышении температуры тела у ребенка и др. В ходе дискуссии педиатры развеяли многие сомнения родителей и развенчали мифы. По завершении образовательных мероприятий от родителей были получены многочисленные положительные отзывы, подчеркиваю-

щие необходимость регулярного проведения подобных мероприятий.

На торжественной церемонии закрытия Конгресса были подведены итоги **Конкурса научных работ молодых ученых**, в котором приняли участие 42 человека (студенты, ординаторы, аспиранты, ассистенты, научные сотрудники, врачи) из 20 городов России (всего подано 38 заявок).

1-е место присуждено:

- **Алексею Владимировичу Бобошко**, аспиранту ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, г. Иваново («Гендерные особенности интернет-активности подростков и взаимосвязь с состоянием здоровья»);

2-е место:

- **Екатерине Васильевне Беляевой**, аспиранту ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень («Результаты регионального опыта проведения универсального скрининга на раннее выявление дислипидемий у детей в Тюменской области»);
- **Артему Сергеевичу Кожевникову**, ординатору ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Челябинск («Частота ложноположительных результатов расширенного неонатального скрининга в Челябинской области и основные характеристики новорожденных группы риска с ложноположительными результатами»);



Награждение победителей Конкурса научных работ молодых ученых



3-е место:

- **Александру Антоновичу Быцаневу**, студенту ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» Минздрава России, г. Луганск («Эпидемиологические особенности онкогематологических заболеваний у детей в ЛНР»);
- **Кириллу Андреевичу Валялову**, врачу УЗ-диагностики НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, г. Москва («Эхографические характеристики внутренних органов у детей с разными типами мукополисахаридоза»);
- **Карине Равилевне Салаховой**, аспиранту ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань («Серотонин —

новый высокочувствительный маркер атеросклеротического поражения сосудов у детей с семейной гиперхолестеринемией»).

Победителям были вручены памятные подарки от Союза педиатров России.

XXV Конгресс педиатров России, являясь главным событием года отечественной педиатрии, определил дальнейший вектор развития педиатрической службы в Российской Федерации. Были сформулированы задачи для совершенствования медицинской помощи детскому населению и пути их решения для продолжения успешной реализации программы «Десятилетие детства» и «Год семьи».

**По итогам XXV Конгресса педиатров России с международным участием принята Резолюция.**

## Симпозиум «Редкие заболевания, как заподозрить, на что обратить внимание»

С 1 по 3 марта 2024 г. в Москве прошел юбилейный XXV Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», в ходе которого обсуждались вопросы медицинской помощи детскому населению на различных этапах, значимость проведения профилактического осмотра детей, подходы к иммунопрофилактике, а также особое внимание уделялось раннему выявлению и оказанию медицинской помощи детям с редкими (орфанными) болезнями. В ходе конгресса был проведен XIII Евразийский форум по редким болезням, в рамках которого 1 марта 2024 г. состоялся симпозиум «Редкие заболевания, как заподозрить, на что обратить внимание», который собрал большое количество врачей различных специальностей.

В настоящее время все большее внимание врачей привлекают орфанные болезни, которые, несмотря на свою «редкость», все чаще встречаются в повседневной практике. На сегодняшний день насчитывается около 7000 редких (орфанных) заболеваний, и для части из них разработаны патогенетические методы лечения, которые позволяют значительно улучшить качество жизни и прогноз для этих пациентов.

В рамках XIII Евразийского форума по редким болезням 1 марта 2024 г. прошел симпозиум «Редкие заболевания, как заподозрить, на что обратить внимание», который собрал большое количество специалистов различных профилей. Председателями выступили д.м.н., профессор, президент Союза педиатров России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России **Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова** и д.м.н., профессор **Нато Джумберовна Вашакмадзе**. Научная программа симпозиума была представлена широким спектром тем, связанных с редкими болезнями, и охватила вопросы от этапа выявления заболеваний в рамках диспансеризации до представления клинических случаев, продемонстрировавших эффективность существующего патогенетического лечения орфанных болезней. В рамках симпозиума специалисты поделились опытом ведения пациентов с гипофосфатазией, дефицитом лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) в условиях городских стационаров и федеральных центров, а также в ходе дискуссии ответили на вопросы слушателей.

Симпозиум открыла д.м.н., профессор, академик РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФGAOY BO PНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России, президент Союза педиатров России Л.С. Намазова-Баранова с докладом «Перспективы выявления редких наследственных заболеваний в рамках диспансеризации населения». Свой доклад Лейла Сеймуровна начала с ознакомления с изменением терминологии — согласно приказу Минздрава России от 2017 г. термин «диспансеризация в детском возрасте» заменен на «профилактические медицинские осмотры несовершеннолетних». За период детства с рождения до 18 лет профилактические осмотры проводятся на первом году ежемесячно, далее в 1, 2, 3 года, 6, 7, 10, 13, 14, 15, 16 и 17 лет жизни ребенка, и в общей сложности каж-

дый ребенок имеет право на 105 посещений специалистов и 25 дополнительных обследований в рамках профилактических медицинских осмотров. Отмечена разница между профилактическими осмотрами и скринингом — задачами профилактических осмотров в краткосрочной перспективе является быстро выявить отклонение и нивелировать его, а в долгосрочной — скорректировать заболевание. Был рассмотрен вопрос неонатального скрининга — с 2023 г. все новорожденные обследуются на широкий ряд наследственных заболеваний с целью раннего выявления и начала своевременного лечения, а родители получают возможность профилактировать появление больных детей. Для детей старшего возраста разработана программа селективного скрининга, направленного на выявление заболеваний у клинически бессимптомных или имеющих минимальные клинические проявления лиц. Отдельно академик подробно остановилась на разработанных алгоритмах осмотра детей, позволяющих наиболее рано выявлять различные, в том числе редкие, заболевания. На примерах нейрофиброматоза 1-го типа, ДЛКЛ и гипофосфатазии были представлены перечень клинических проявлений, характерных для данных заболеваний в разные периоды жизни, и алгоритмы их диагностики. Лейла Сеймуровна отметила важность осмотра профильных специалистов на протяжении всей жизни ребенка — подробно разобрала патологии органов и систем при орфанных заболеваниях: патологии опорно-двигательного аппарата, пищеварительной, зубочелюстной, нервной систем, патологии органа зрения, ЛОР-органов, сердца и сосудов, почек; наиболее значимые изменения в лабораторных анализах — общем анализе мочи, биохимическом анализе крови (необходимость определения щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы, лактата, глюкозы, холестерина). Отдельно Л.С. Намазова-Баранова остановилась на признаках, которые при проведении профилактических медицинских осмотров должны заставить заподозрить возможное генетическое заболевание, — это выявление поражения нескольких органов и систем одновременно, а также когда нет эффекта от стандартной проводимой терапии на протяжении длительного времени. В случае выявления обозначенных признаков наиболее раннее медицинское вмешательство позволит сохранить такому пациенту жизнь и здоровье. Показаниями для возможного поиска заболевания из группы наследственных болезней обмена веществ являются отягощенный семейный анамнез, внезапное ухудшение состояния с развитием клинически значи-

мого симптомокомплекса, мультисистемный характер поражения — эти проявления выступают «красными флагами» для более тщательного и скорейшего обследования такого ребенка. Одним из методов наиболее точной диагностики наследственных болезней является генетическая диагностика, на сегодняшний день это хорошо отработанная технология — сухие пятна крови для первичной диагностики можно переслать в любую лабораторию страны. Таким образом, ранняя диагностика и оказанная помощь приведут к быстрому результату.

Следующий доклад — «Гипофосфатазия. Что должно насторожить педиатра» — представила врач-педиатр педиатрического отделения ГБУЗ ДККБ из Краснодара к.м.н. **Наталья Станиславовна Шатохина**. В начале своего сообщения она напомнила общие сведения о данной болезни — это прогрессирующее наследственное метаболическое заболевание, вызванное дефицитом тканеспецифической щелочной фосфатазы (ЩФ) в результате мутации в гене *ALPL*. Также докладчик особо отметила, что необходима настороженность в связи со снижением различных показателей — в случае с гипофосфатазией (ГФФ) основным патогенетическим звеном является именно снижение ЩФ, в результате чего происходит накопление неорганического пирофосфата, пиридоксаль-5-фосфата, что приводит к характерным для данного заболевания проявлениям. Формы заболевания зависят от времени дебюта: перинатальная — внутриутробно или при рождении, инфантильная — до 6 мес, детская — от 6 мес до 18 лет, взрослая — старше 18 лет. Отдельно выделяют одонтогипофосфатазию (при этой форме наблюдается только поражение зубов). Клинически заболевание имеет широкую вариабельность проявлений: скелетные изменения (рахитические деформации, краниосиностоз, «утиная походка»), патологию зубов (характерно раннее выпадение молочных зубов), мышечную слабость и боли, неврологические проявления, поражение легких, метаболические нарушения и патологию почек, задержку развития. При отсутствии своевременной диагностики и лечения заболевание сопровождается высокой инвалидизацией. По данным международного регистра, наиболее часто заболевание выявляется в возрасте с 2 до 10 лет, однако есть случаи выявления ГФФ у людей старше 50 лет. Диагностика основывается на совокупности клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований и молекулярно-генетического анализа. Подтверждение диагноза не может основываться исключительно на анализе мутаций гена *ALPL*. Диагноз устанавливается при сочетании клинических признаков, отклонений лабораторных показателей, снижения уровня ЩФ и выявления характерных изменений на рентгенограммах.

Отдельно внимание слушателей было акцентировано на особенностях в целом неспецифических, но очень важных в плане настороженности относительно ГФФ — эти пациенты часто улыбаются «закрытым ртом» из-за стоматологических проблем, предъявляют жалобы на боль в ногах, и, как следствие, у них отсутствует характерная для данного возраста физическая активность. Важно помнить, что нормы ЩФ зависят от гендерной принадлежности и возраста, поэтому при оценке данного показателя необходимо обязательно это учитывать, не полагаясь только на референсные значения, предлагаемые лабораторией. Одним из основных методов инструментальной диагностики при данном заболевании является рентгенография — метод позволяет оценить состояние костной ткани (фокус на состояние метафизов,

разрежение костной структуры). Дифференциальная диагностика проводится с другими заболеваниями, сопровождающимися рахитическими деформациями и/или остеомалацией (алиментарный рахит, фосфат-диабет, несовершенный остеогенез), — и только при ГФФ будет отмечаться снижение уровня ЩФ. Ошибочный диагноз может привести к назначению неправильного лечения, что усугубит состояние пациента, — при ГФФ противопоказано назначение бисфосфонатов, высоких доз витамина D, препаратов кальция. Ранняя диагностика ГФФ имеет решающее значение для выбора правильной тактики лечения и прогноза для пациента. В настоящее время существует патогенетическая ферментозаместительная терапия (ФЗТ) препаратом асфотаза альфа, представляющим собой человеческий рекомбинантный тканеспецифичный гибридный белок ЩФ с ферментативной активностью. Проведенные исследования доказывают эффективность и безопасность терапии препаратом асфотаза альфа в долгосрочной перспективе. На фоне лечения у пациентов достигается положительная динамика по таким признакам, как минерализация костной ткани, структура костей, рост, мышечная сила, потребность в кислородной поддержке, болевой синдром, толерантность к физическим нагрузкам.

Для коррекции сопутствующих состояний рекомендовано проведение симптоматической терапии. В качестве клинического примера приведен первый случай выявления ГФФ в Краснодарском крае. Первые признаки заболевания у ребенка были отмечены в возрасте 7 мес — мама обратила внимание на отставание в росте и наборе массы тела, в 8 мес диагностирован краниосиностоз, рекомендована выжидательная тактика. В 2 года установлен диагноз «соматогенная задержка роста», начали выпадать передние молочные зубы. В 3 года проведена рентгенография кистей, определен уровень ЩФ — 50 Ед/л (норма лаборатории 0–100 Ед/л). В 4–5 лет рвоты, не связанные с приемом пищи. В 7 лет остановился в росте, исключена эндокринологическая патология, после чего проведена молекулярная диагностика, выявлена мутация в гене *ALPL*, однако на тот момент в Российской Федерации терапии ГФФ не было. Через 2 года в России стартовала программа лечения детей с ГФФ, и мальчик первым в стране начал получать патогенетическую терапию асфотазой альфа. На сегодняшний день пациент в течение 9 лет находится на ФЗТ — полностью купирован болевой синдром, ребенок вырос и не отстает от сверстников, занимается спортом. В заключение докладчик отметила, что с учетом новых знаний стоит пересмотреть своих пациентов, у которых диагностирован рахит, которые имеют в своем анамнезе несколько переломов, а также по-другому взглянуть на детей, отстающих в своем развитии.

В ходе дискуссии после доклада было отмечено, что снижение ЩФ может сопровождать ненаследственные болезни, такие как целиакия, тяжелая железодефицитная анемия. Уровень ЩФ необходимо контролировать в динамике, как минимум дважды, тенденция к снижению и клинические проявления заболевания должны вызвать настороженность по поводу ГФФ. Еще раз отмечено, что при наличии клинических проявлений, таких как переломы, боли роста, раннее выпадение зубов, необходимо оценивать такой лабораторный маркер, как уровень ЩФ, с целью исключения ГФФ.

Следующий доклад — «Опыт ведения пациентов с ГФФ на базе ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» — представила травматолог-ортопед, вертебролог ФГБУ «Национальный медицинский

исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России к.м.н. **Полина Вячеславовна Очирова**. В сообщении продемонстрирован клинический случай ребенка с ГФФ. Пациентка обратилась в клинику в возрасте 3 лет. Из анамнеза было известно, что внутриутробно у ребенка отмечался перелом бедра, при рождении — перелом ребер, в процессе роста — множественные переломы нижних конечностей. За время наблюдения в клинике на протяжении 9 лет были проведены множественные корригирующие операции на нижних конечностях. Такое течение болезни было расценено как проявления несовершенного остеогенеза, и на протяжении 4 лет девочка получала терапию бисфосфонатами, затем последовал перерыв в 5 лет, после чего терапия была возобновлена. В возрасте 13 лет диагноз «несовершенный остеогенез» был поставлен под сомнение в силу отсутствия положительной динамики на фоне проводимого лечения. Ребенок поступил в центр Илизарова, где было проведено расширенное обследование — рентгенография скелета, при которой были выявлены множественные деформации нижних конечностей и позвоночника, отмечены значительная мышечная слабость, болевой синдром, что не позволяло пациентке передвигаться самостоятельно дальше пределов палаты, на более длительные расстояния передвижение только на коляске. Было отмечено значительное снижение уровня фермента ЩФ. Проведена молекулярно-генетическая диагностика — выявлена гетерозиготная мутация в гене *ALPL*. Полученные данные позволили диагностировать ГФФ и инициировать терапию асфотазой альфа с помощью фонда «Круг добра». До начала терапии был проведен тест 6-минутной ходьбы — 90 метров (передвижение с использованием ходунков). Через несколько дней после инициации терапии девочка получила травму — перелом бедра, было проведено повторное оперативное вмешательство на фоне терапии, и уже через несколько недель от начала патогенетической терапии, несмотря на травму, тест 6-минутной ходьбы составил 150 метров.

Следующий доклад — «Опыт ведения пациентов с ДЛКЛ в центре орфанных заболеваний (ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ)», — посвященный опыту ведения пациентов с наследственными заболеваниями в условиях городского стационара, представила **Нина Александровна Краснощекова** — исполняющая обязанности заведующего отделением наследственных нарушений обмена веществ, врач-педиатр, генетик ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». Центр орфанных и других редких заболеваний детей и подростков в структуре Морозовской ДГКБ имеет амбулаторное и стационарное звено, а кроме того, возможность не только оказания консультативной и лечебной помощи, но и организации обеспечения лекарственными препаратами и продуктами питания, проведения практических конференций, создания и ведения регистров детей и подростков с орфанными заболеваниями, а также преемственности со взрослой сетью. Подробно доктор остановилась на том, что наследственные заболевания обмена веществ длительное время могут наблюдаться под масками других болезней, таких как криптогенный гепатит, цирроз неясной этиологии, нарушения жирового обмена, или же причиной поиска становятся выявленные при обследованиях в рамках других болезней повышение трансаминаз, цитопения, анемии. Отдельно Нина Александровна рассказала о направлениях работы центра — это оценка результатов неонатального скрининга, а также консультации детей на этапе диагностики

заболевания и сопровождения при лечении уже установленной нозологии. Кроме пациентов с наследственными болезнями накопления, в условиях медико-генетического центра МДГКБ наблюдаются дети с врожденным гипотиреозом, врожденной дисфункцией коры надпочечников, муковисцидозом, спинальной мышечной атрофией и мышечной дистрофией Дюшенна. В продолжение сообщения специалист подробно остановилась на клинических проявлениях лизосомных болезней накопления, включающих в себя поражение печени, и особенностях дифференциальной диагностики этих состояний. Особо было отмечено, что для ДЛКЛ, наряду с гепатомегалией, характерны проявления стеатоза, что требует проведения не только ультразвуковых исследований, но и фиброэластометрии. Также было отмечено, что диагностика ДЛКЛ на 1-м этапе проводится рутинными методами обследования, такими как биохимические исследования (липидный обмен, печеночные ферменты), инструментальная диагностика, а при выявлении характерных признаков на 2-м этапе проводится диагностика в специализированной биохимической лаборатории методом сухих пятен крови. Важно отметить, что ДЛКЛ имеет патогенетическую терапию — это препарат себелипаза альфа, зарегистрированный в Российской Федерации с 2017 г. На сегодняшний день накоплено достаточно опыта и исследований по применению данного препарата. Далее доктор привела статистику пациентов с ДЛКЛ на базе центра — из 10 пациентов всего у 1 из них терапия начата в возрасте до 5 лет, хотя клинические проявления отмечались у всех детей значительно раньше. В качестве иллюстрации диагностического поиска, приведшего к выявлению ДЛКЛ, приведен клинический случай ребенка 7 лет, который обратился в связи с развившейся иктеричностью склер после перенесенной кишечной инфекции. При обследовании выявлены умеренная гепатомегалия, повышение печеночных ферментов до 10 норм, а также повышение уровня общего билирубина. В динамике отмечались снижение печеночных ферментов до 2 норм, нарастание уровня общего билирубина за счет непрямой фракции. Для проведения комплексного обследования ребенок был направлен в стационар, где был осмотрен генетиком и направлен на определение активности лизосомной кислой липазы. При исследовании было выявлено ее значительное снижение, а также молекулярно-генетически подтвержден ДЛКЛ. Сразу после постановки диагноза инициирована патогенетическая терапия. На момент начала терапии у ребенка отмечались значительное повышение трансаминаз, холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), гепатомегалия, слабый фиброз, тяжелый стеатоз печени. Через год проведения ФЗТ при обследовании уровень печеночных ферментов соответствовал 1,5 нормам, уровень холестерина и ЛПНП — в пределах нормы, печень не увеличена, фиброз отсутствует, сохраняется легкий стеатоз печени. Представленный клинический пример очень наглядно демонстрирует важность своевременной диагностики и хорошей преемственности врачей всех звеньев — в данном случае от первых симптомов до диагноза и назначения лечения прошло около 6 мес.

Заключительный доклад — «Редкое заболевание под маской стеатоза» — представил заведующий отделением гастроэнтерологии для детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» д.м.н. **Андрей Николаевич Сурков**. В своем докладе он более подробно рассказал о дифференциальной диагностике ДЛКЛ и более распространенных заболеваниях печени. Стеатоз наиболее

часто выявляется при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), однако особое внимание в плане распространенности в отношении редких заболеваний должны привлекать пациенты с НАЖБП без избыточной массы тела и ожирения. В настоящее время на этапе разработки находится мультидисциплинарный консенсус по номенклатуре жировых заболеваний печени, в рамках которого выделяется стеатозная болезнь печени другой установленной локализации, куда, наряду с лекарственным повреждением печени, вирусным гепатитом С, целиакией, белково-энергетической недостаточностью, входит также ряд моногенных заболеваний, в том числе ДЛКЛ. ДЛКЛ — это генетическая патология, которая развивается при наличии мутации в гене *LIPA*, в результате которой нарушается активность лизосомной кислой липазы, что приводит к чрезмерному системному лизосомному накоплению эфиров холестерина и триглицеридов. ДЛКЛ представляет собой различные фенотипы от быстро прогрессирующей летальной младенческой формы и тяжелых детских вариантов с серьезными осложнениями, например, циррозом и печеночной недостаточностью в подростковом возрасте, до субклинических, мягких форм, проявляющихся в более старшем возрасте. Заболевание носит мультисистемный характер. У пациентов отмечаются поражение печени со стеатозом и фибротическими изменениями различной степени выраженности (вплоть до цирроза), спленомегалия. Лабораторные признаки ДЛКЛ — постоянно повышенный уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ) (от 2–5 норм до превышения данных показателей в 10–20 раз), дислипидемия. Отдельно подробно были рассмотрены другие заболевания, под маской которых может скрываться ДЛКЛ. Пациенты с ДЛКЛ могут длительно наблюдаться с такими диагнозами, как криптогенный цирроз печени, гепатит неясной этиологии. Также часто ДЛКЛ приходится дифференцировать с болезнью Вильсона — при обоих забо-

леваниях будут отмечаться повышение АЛТ и стеатоз, однако при ДЛКЛ показатели церулоплазмينا в крови и меди в моче будут в норме, а также не будет поражения ЦНС. Отдельно Андрей Николаевич отметил, что скрининг пациентов с болезнью Вильсона позволил выявить больных ДЛКЛ. В плане дифференциальной диагностики с НАЖБП главным отличием ДЛКЛ является значительное повышение уровня ЛПНП в сыворотке крови, значительно быстрее прогрессирует поражение печени, а также для пациентов с ДЛКЛ характерен нормальный индекс массы тела или минимально избыточный вес. По данным биопсии печени — при ДЛКЛ выявляется микровезикулярный или смешанный стеатоз, тогда как при НАЖБП — стеатоз макровезикулярный. Подходы к терапии ДЛКЛ — диета с ограничением поступления липидов с питанием, однако основной метод лечения — патогенетическая ФЗТ себелипазой альфа, которая является рекомбинантной лизосомной кислой липазой, приводящей к улучшению метаболизма липидов и уменьшению накопления эфиров холестерина и триглицеридов. В ходе доклада приведены данные, демонстрирующие, что благодаря применению ФЗТ новорожденные с ДЛКЛ переживали возрастную рубев в 1 год, тогда как без терапии все дети погибли к возрасту 7 мес. Таким образом, подводя итог доклада, можно выделить ключевые положения по клиническим наблюдениям: ДЛКЛ необходимо исключать у молодых худых пациентов со стеатозом печени, у всех пациентов с необъяснимым повышением печеночных ферментов, гепатомегалией, спленомегалией, а также возможна диссоциация между бессимптомным течением заболевания и агрессивным поражением внутренних органов. Простая диагностика и доступность в Российской Федерации патогенетической терапии определяют необходимость осторожности в отношении ДЛКЛ, дают пациентам шанс выживать и жить полноценно, как их здоровые сверстники.

# Симпозиумы

## «Скоро в школу: клинические разборы и новые алгоритмы»

## и «Болезнь Ниманна – Пика типа А/В: сложности диагностики и возможности терапии»

*В рамках XIII Евразийского форума по редким болезням ведущие специалисты обсудили проблемы организации помощи детям с орфанными заболеваниями, алгоритмы ведения детей в первичном (поликлиническом) звене, вопросы ранней выявляемости «редких пациентов» и своевременную эффективную терапию.*

**Первый симпозиум — «Скоро в школу: клинические разборы и новые алгоритмы»** — был посвящен диагностике пациентов с редкими патологиями на начальных этапах манифестации клинических проявлений в рамках профилактических осмотров врачами первичного звена. Открывала симпозиум д.м.н., профессор, академик РАН **Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова**. В своем докладе «Периодические осмотры несовершеннолетних: новые алгоритмы» Л.С. Намазова-Баранова подчеркнула важность раннего выявления редких наследственных заболеваний (на сегодняшний день их насчитывается более 7000) и благоприятные условия российской модели педиатрической помощи детям для реализации этой задачи благодаря регулярному мультисистемному диспансерному наблюдению за детьми. Согласно приказу Минздрава России от 10.08.2017 № 514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» в Российской Федерации ребенку проводится 105 осмотров педиатром и врачами узких специальностей, 25 дополнительных обследований, при этом за первые 24 мес жизни предусмотрено 12 посещений врачей. Л.С. Намазовой-Барановой были анонсированы методические рекомендации, разработанные Союзом педиатров России, по выявлению пациентов с редкими болезнями в ходе проведения профилактических осмотров. Рекомендации нацелены на повышение «орфанный настороженности» специалистов первичного звена. Были продемонстрированы основные блоки, освещенные в рекомендациях: обширная информация по нормам в педиатрии, алгоритмы осмотров детей в строго декретированные сроки, включая чек-лист обязательных вопросов от врача, «красные флажки», позволяющие заподозрить наличие редкого заболевания, а также собраны показания для направления ребенка к генетику.

В следующем докладе врач-невролог **Евгения Владимировна Снегова** сделала акцент на ключевых моментах, на которые следует обращать внимание при врачебных осмотрах, чтобы своевременно заподозрить течение «мягких» поздних форм миопатий. При диспансерном наблюдении детей без выраженных клинических проявлений повышение трансаминаз должно побудить врача оценить уровень креатинфосфокиназы (КФК). Повышение КФК является патогномичным признаком миопатий у детей. Эксперт также перечислила двигательные тесты, которые необходимо выполнить пациенту при подозрении на миопатию:

- поднятие рук над головой;
- принятие вертикального положения из положения наклона вперед;
- вставание с низкого стула;
- вставание без помощи рук из положения лежа на спине;
- подпрыгивание на месте;
- ходьба вверх/вниз по лестнице;
- поднятие ног в положении лежа;
- вставание с корточек.

Докладчиком был представлен клинический пример двух пациентов (сибсов) с жалобами на умеренное стойкое повышение трансаминаз при отсутствии иных клинических данных. При проведении дообследования отмечалось умеренное повышение уровня КФК-МВ (изофермента КФК, характерного для ткани сердечной мышцы), что натолкнуло на мысль о течении миопатии. Обоим детям по результатам углубленного обследования (снижение активности альфа-глюкозидазы до 0,15 и 0,25 мкмоль/л/ч, 2 мутации в гене GAA в гетерозиготном состоянии) выставлен диагноз «гликогеноз II типа (болезнь Помпе)». Докладчиком подчеркивается важность своевременной постановки этого диагноза в связи с наличием ферментозаместительной терапии.

Профессор, д.м.н. **Нато Джумберовна Вашакмадзе** в своем докладе продемонстрировала наиболее распространенные клинические проявления мукополисахаридоза I типа (МПС I) с клиническими примерами из практики. При МПС I наблюдаются характерные поражения костно-суставной системы: укорочение и утолщение длинных костей, тугоподвижность в суставах с дальнейшим развитием множественных контрактур, клешневидная деформация кисти, карпальный туннельный синдром. Иногда такие поражения могут запутать практикующих врачей и направить по неверному диагностическому пути, что было продемонстрировано в первом клиническом случае с девочкой, длительно наблюдавшейся у ревматологов с диагнозом «ювенильная склеродермия». Однако после ряда дополнительных обследований был установлен и подтвержден диагноз МПС I (синдром Шейе, мягкий фенотип). Важным аспектом при постановке диагноза является сочетание набора клинических проявлений, в том числе поражения клапанов сердца, пупочная/паховая грыжа, грубые черты лица, помутнение роговицы и др. В другом клиническом примере был продемонстрирован ребенок с МПС I, у которого впервые был заподозрен диагноз в 6 мес из-за помутнения роговицы.

В завершение симпозиума к.м.н. травматолог-ортопед **Полина Вячеславовна Очирова** рассказала о поражениях опорно-двигательного аппарата у детей с МПС I: в верхнешейном отделе позвоночника описаны цервикальный стеноз, дислокация позвонков C1–C2, кифолордоз, в грудопоясничном отделе — увеличение физиологического кифоза, изменение формы позвонков, прогрессирующая деформация. По представленным данным международного регистра МПС I, кифотическая деформация отмечается у 70% пациентов с синдромом Гурлер и до 21% с синдромом Шейе, карпальный туннельный синдром чаще встречается при синдроме Шейе — до 51%. Были продемонстрированы клинические случаи из хирургической практики. В первом клиническом примере представлена девочка с МПС I (синдром Гурлер) с жалобами на нарастающие контрактуры верхних и нижних конечностей, деформацию позвоночника, болевой синдром в области шеи, ограничение при ходьбе, быструю усталость после нагрузок. По данным рентгенологического обследования отмечались гидроцефалия в стадии компенсации и сужение позвоночного канала на уровне краниовертебрального и грудопоясничного переходов. Данные за миелопатию не отмечались, поэтому была выбрана тактика наблюдения без оперативного вмешательства. Во втором клиническом примере представлен ребенок с МПС I с прогрессирующей кифотической деформацией позвоночника. Проводилось оперативное лечение с декомпрессией на вершине деформации на уровне грудопоясничного перехода с поsegmentной коррекцией, продемонстрирована динамика на фоне проведенного оперативного вмешательства. В завершающем клиническом случае была представлена девочка с МПС I (синдром Гурлер – Шейе) со стенозом позвоночного канала на уровне позвонков C1–C3, нестабильностью на уровне краниовертебрального перехода, миелопатией шейного отдела позвоночника с развитием спастического тетрапареза. Проводилось оперативное вмешательство с положительным эффектом по неврологическому статусу и двигательной функции.

Для таких заболеваний, как МПС I типа и болезнь Помпе, разработано патогенетическое лечение, способное улучшить как качество жизни детей, так и прогноз заболевания. Важно иметь настороженность прежде всего докторам первичного звена для раннего распознавания симптомов такой редкой патологии.

**Второй симпозиум — «Болезнь Ниманна – Пика типа А/В: сложности диагностики и возможности терапии»** — был посвящен вопросам диагностики и лечения болезни Ниманна – Пика типов А, А/В, В.

В начале симпозиума со вступительным словом выступила д.м.н. врач-генетик **Екатерина Юрьевна Захарова**, которая подчеркнула важность осведомленности о данной патологии в связи с внедрением в практику ферментозаместительной терапии и потенциальной возможностью в значимой мере улучшить качество жизни пациентов.

С первым докладом выступила д.м.н., профессор **Нато Джумберовна Вашакмадзе**. Были продемонстрированы клинические проявления болезни Ниманна – Пика типов А, А/В, В и их широкий спектр по степени выраженности от тяжелых форм с летальным исходом в раннем возрасте до «мягких», диагностируемых у детей и взрослых. Н.Д. Вашакмадзе подчеркнула, что любая комбинация симптомов спленомегалии, гепатомегалии, интерстициальных заболеваний легких, тромбоцитопении,

нарушений в работе желудочно-кишечного тракта должна насторожить врача и предположить течение данной патологии. Представлены клинические примеры с выступающей на первый план симптоматикой в виде гепатоспленомегалии.

Первый пример — ребенок с жалобами на выраженную гепатоспленомегалию с раннего возраста, диффузную мышечную гипотонию и задержку психомоторного развития. При проведении углубленного обследования отмечалось снижение активности сфингомиелиназы, по данным молекулярногенетического обследования подтвержден диагноз «болезнь Ниманна – Пика, тип А/В».

Во втором клиническом примере профессор рассказала о ребенке 11 мес с жалобами на отставание в нервно-психическом развитии и увеличение живота. Из анамнеза известно, что в раннем возрасте была тяжелая конъюгационная желтуха, гепатоспленомегалия с возраста 1 мес, при офтальмологическом осмотре выявлен симптом «вишневой косточки», при дообследовании — резкое снижение сфингомиелиназы, повышение концентрации лизосфингомиелина (94 г/мл). В экзоне 3 гена *SMPD1* обнаружен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности *c.1155del (p.Cys387Valfs\*9)* в гомозиготном состоянии, диагностирована болезнь Ниманна – Пика, тип А/В.

Следующий клинический пример был освещен в контексте еще одного грозного клинического проявления в рамках течения дефицита кислой сфингомиелиназы — интерстициальной болезни легких. В этом клиническом примере описан мальчик с жалобами на боли в животе и периодические эпизоды лихорадки. В анамнезе частые рецидивирующие бронхиты, по поводу чего ребенок наблюдался у аллергологов. При проведении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки в возрасте 4 лет диагностирована интерстициальная болезнь легких. У ребенка был выявлен дефицит кислой сфингомиелиназы, подтверждены два патогенных варианта гена *SMPD1* (*p.W32X/p.L225P*). Выставлен диагноз «болезнь Ниманна – Пика, тип В».

Третьим неспецифическим, но повышающим настороженность по поводу болезни Ниманна – Пика симптомом является задержка роста. Представлены два клинических примера, где дети обращались с жалобами на задержку полового развития и роста. При осмотре были выявлены спленомегалия, лимфаденопатия, интерстициальная болезнь легких, дислипидемия в биохимическом анализе крови. В обоих клинических случаях установлен диагноз «болезнь Ниманна – Пика, тип В» на основании снижения активности фермента кислая сфингомиелиназа, мутации в гене *SMPD1*.

Следующий докладчик, д.м.н., профессор **Андрей Николаевич Сурков**, представил клинический случай ребенка с внутриутробной пневмонией в анамнезе, задержкой внутриутробного развития, у которого с рождения была выявлена прогрессирующая гепатомегалия. В последующем у мальчика отмечались рецидивирующие бактериальные инфекции (отиты, пневмонии), в 2 года по данным ультразвуковой диагностики впервые выявлена спленомегалия. В биохимическом анализе: цитоллиз, гиперхолестеринемия, повышение триглицеридов. У ребенка в возрасте 7 лет отмечались признаки портальной гипертензии, по данным фиброэластометрии — изменения печени, характерные для цирротической трансформации. По КТ органов грудной клетки выявлена интерстициальная болезнь легких. По данным офтальмоскопии — симптом «вишневой косточки». Проведена тандемная масс-спектрометрия: снижение активно-

сти кислой сфингомиелиназы в сухих пятнах крови — 0,87 мкмоль/л/ч. Молекулярно-генетическое исследование: в экзоне 3 гена *SMPD1* мутация с.1177T>G (p.Trp393Gly) в гомозиготном состоянии. Подтвержден диагноз «болезнь Ниманна – Пика, тип А/В», который включает исключение инфекционных заболеваний (в том числе вирусных гепатитов), злокачественных новообразований и наследственных болезней обмена (недостаточность альфа-1-антитрипсина, болезни накопления гликогена, болезнь Гоше, дефицит лизосомной кислой липазы, болезнь Ниманна – Пика и др.). На примере данного клинического случая А.Н. Сурков продемонстрировал алгоритм дифференциального поиска у пациентов с жалобой на гепатоспленомегалию.

Завершила симпозиум врач-педиатр, врач-генетик **Нина Александровна Краснощекова** с сообщением о международных данных по ферментозаместительной терапии (ФЗТ) препаратом олипудаза альфа у детей с дефицитом кислой сфингомиелиназы типов А/В и В (болезнь Ниманна – Пика типов А/В и В). Препарат позволяет расщеплять сфингомиелин и уменьшать его накопление, что напрямую влияет на клинические проявления заболевания. Докладчик продемонстрировала этапы клинической программы и результаты открытого неконтролируемого клинического исследования ASCEND-Peds фазы I/II препарата олипудаза альфа у детей. Препарат переносился пациентами хорошо, все участники исследования ASCEND-Peds получали препарат согласно режиму постепенного повышения дозы в течение не менее 16 нед с начальной дозой 0,03 мг/кг до достижения поддерживающей дозы 3,0 мг/кг и продолжали лечение в долгосрочном исследовании. 88%

наблюдаемых нежелательных явлений (НЯ) были легкой или средней степени тяжести (пирексия, кашель, рвота, диарея, головная боль, тошнота и т.д.). Большая часть НЯ, связанных с лечением, была расценена как инфузионные реакции. Ни один из пациентов не выбыл из исследования в связи с развитием НЯ. Показательна динамика по уменьшению объема (кратность превышения нормы) селезенки: у 19 из 20 пациентов к 52-й нед отмечалось клинически значимое уменьшение объема селезенки на > 30%, среднее процентное уменьшение объема селезенки —  $49,2 \pm 9,7\%$ ,  $p < 0,0001$ . У 10 пациентов с исходной гепатомегалией тяжелой степени наблюдалось снижение тяжести до средней степени к 52-й нед (среднее процентное уменьшение объема печени (кратность превышения нормы) —  $40,6 \pm 9,4\%$ ,  $p < 0,0001$ ). Функция дыхания, оцененная как % от должного значения диффузионной способности легких по монооксиду углерода, улучшилась на  $32,9 \pm 29,1\%$ ,  $p = 0,005$ . Улучшились показатели роста: среднее увеличение z-оценки роста  $+0,56$ ,  $p < 0,0001$ . При применении олипудаза альфа наблюдалось улучшение и других клинических показателей, патологически измененных при исходной оценке (липидный профиль, уровень АЛТ и АСТ, количество тромбоцитов и др.). Н.А. Краснощекова отметила, что улучшения, наблюдавшиеся в течение первого года лечения, сохранялись или еще более усиливались в течение второго года лечения. В финале докладчик подчеркнула, что крайне важно повышать осведомленность медицинского сообщества о современных возможностях диагностики болезни Ниманна – Пика типа А/В в связи с современными возможностями лечения заболевания.

## Симпозиумы

### «Непростой путь к долгосрочному контролю бронхиальной астмы: как построить маршрут?» и «Ранняя интервенция в ведении пациентов с атопическим дерматитом»

*В рамках XXV Конгресса педиатров с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» 1 и 2 марта 2024 г. прошли два симпозиума: «Непростой путь к долгосрочному контролю бронхиальной астмы: как построить маршрут?» и «Ранняя интервенция в ведении пациентов с атопическим дерматитом». Объединила оба мероприятия тема возможностей таргетной биологической терапии у детей с неконтролируемым течением аллергических болезней.*

**С**импозиум «Непростой путь к долгосрочному контролю бронхиальной астмы: как построить маршрут?» открыла д.м.н., профессор РАН, заместитель руководителя по науке, врач аллерголог-иммунолог НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» **Елена Александровна Вишнева**.

С первым докладом выступила академик РАН, д.м.н., профессор, президент Союза педиатров России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России **Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова** и расставила основные акценты, обратив внимание слушателей на то, что в настоящее время нет понимания того, как между собою корреспондируют такие подходы, как «болезнь-модифицирующая терапия и профилактика», в которой выделяются три уровня, особенно если речь идет, например, о бронхиальной астме (БА) и других аллергических болезнях. Существует ряд заболеваний, например ревматоидный артрит, болезнь Крона, некоторые формы акне, псориаз, для которых возможность болезнь-модифицирующей терапии в контексте третичной профилактики уже была доказана. Достижение медикаментозной ремиссии — высокого уровня контроля над течением заболевания при отсутствии клинических признаков и симптомов — возможно с помощью различных терапевтических подходов, однако к этому моменту основные функции таргетного органа уже могут быть нарушены. С другой стороны, есть такое понятие, как изменение течения болезни при раннем начале терапии, что дает возможность достижения ремиссии на предыдущей стадии заболевания. Например, применение аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) при аллергических болезнях позволяет остановить прогрессирование иммунного воспаления в дыхательных путях на этапе аллергического ринита (не допустив развития астмы) и в дальнейшем достичь длительной ремиссии даже без медикаментозной терапии, что по сути является вторичной профилактикой. Таким образом, имеет место естественное течение болезни, приводящее к нарушению функции, а иногда структуры органа или ткани, пораженных этим процессом, но в то же время существуют терапевтические вмешательства, позволяющие снизить активность основного заболевания и достичь полного контроля симптомов на этапе до начала поражения органа.

В последних документах (консенсус АСААI, ААААI и АТS), обновленных в 2023 г., четко сформулированы критерии клинической ремиссии БА. Обозначена новая цель терапии БА, определяющаяся не только достижением контроля над болезнью, но и клинической ремиссией в результате лечения. Л.С. Намазова-Баранова напомнила слушателям о значении профилактики болезней: так, к первичной профилактике, предотвращающей развитие болезни, относится, например, вакцинация, вторичная профилактика предотвращает развитие более тяжелой формы или течения болезни, и есть профилактика обострений болезни, или третичная профилактика. И только с помощью болезнь-модифицирующей терапии мы можем реально остановить патологический процесс на ранней стадии, т.е. по сути осуществить вторичную профилактику.

Доклад к.м.н., заместителя руководителя по международным связям и образовательной деятельности, ведущего научного сотрудника, врача аллерголога-иммунолога НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» **Камиллы Евгеньевны Эфендиевой** был посвящен возможностям длительной терапии тяжелой БА с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые применяются на 5-й ступени терапии, одним из которых является дупилумаб, кроме того, используются омализумаб и меполизумаб. Докладчик уточнила, что степень тяжести БА у детей с возрастом обычно снижается, но в некоторых случаях может и увеличиваться. К.Е. Эфендиева привела данные исследования K.R. Ross и соавт. SARP III с включением 135 детей от 6 до 17 лет, в котором в течение 3 лет оценивалась степень тяжести БА. У многих пациентов с заболеванием тяжелой степени в начале исследования оно сохранялось и через 3 года. У некоторых пациентов с заболеванием легкой степени тяжести наблюдалось прогрессирование до тяжелой степени. Пациенты, у которых с детства наблюдается персистирующая БА, статистически значимо были подвержены большему риску развития тяжелой степени болезни во взрослом возрасте. Также докладчик отметила, что, по результатам анализа данных NHAMCS (2010–2015 гг.), у детей в возрасте 5–17 лет вероятность госпитализации / поступления в отделение неотложной помощи во время обострения была выше, чем у взрослых пациентов. В другом исследовании,

А.С. Wu и соавт., при многофакторном анализе предикторами наличия персистирующих симптомов по сравнению с интермиттирующими симптомами были отсутствие лечения ингаляционными кортикостероидами, более низкое соотношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ. Предикторами наличия одного или более тяжелых обострений были более молодой возраст, посещение отделений неотложной помощи или госпитализация в предыдущем году, 3-дневное лечение пероральными кортикостероидами в анамнезе за предыдущие 3 мес, более низкое соотношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ; лечение ингаляционными кортикостероидами было предиктором отсутствия обострений. Докладчик подчеркнула, что самым частым вопросом является наличие нежелательных явлений при длительной терапии ГИБП. Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования VOYAGE, проводившегося в течение года, показали высокую эффективность применения дупилумаба у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА. В дальнейшем наблюдение 365 детей, включенных в данное исследование, было продолжено в многоцентровом исследовании EXCURSION, которое проводилось в 70 центрах 17 стран мира. Пациенты, получавшие плацебо в исследовании VOYAGE, стали получать дупилумаб в исследовании EXCURSION (группа плацебо-дупилумаб), а получавшие дупилумаб продолжили получать его в течение 52 нед (группа дупилумаб/дупилумаб). Основным критерием первичной конечной точки являлась частота развития нежелательных явлений в период применения препарата, которая составила примерно 64% в обоих исследованиях. Длительное применение дупилумаба хорошо переносилось и характеризовалось приемлемым профилем безопасности. Спикер также рассказала, что вторичными конечными точками в исследовании EXCURSION были определение частоты тяжелых обострений, изменение ОФВ<sub>1</sub> и биомаркеров Т2-воспаления. У пациентов, которые получали дупилумаб в исследовании VOYAGE и продолжали получать в исследовании EXCURSION, частота развития обострений снизилась на  $\geq 60\%$ , а также отмечалось сохранение и улучшение функции легких, достигнутое в исследовании VOYAGE. Наблюдалась численная разница в улучшении показателя ОФВ<sub>1</sub> ( $> 80\%$  до пробы с бронхолитиком) между группами применения плацебо/дупилумаба (70% пациентов) и дупилумаба/дупилумаба (78% пациентов), которые получали препарат в течение более длительного времени. Данные результаты позволяют предположить важность раннего терапевтического вмешательства, ведь у пациентов с Т2-фенотипом отмечалось стойкое улучшение функции легких в долгосрочной перспективе. Лечение дупилумабом в рамках исследования EXCURSION привело к снижению уровня биомаркеров 2-го типа (общего IgE и эозинофилов). Отмечалось транзитное повышение уровня эозинофилов, связанное с механизмом действия препарата в начале терапии, однако в дальнейшем уровень эозинофилов нормализовался и не оказывал влияния на состояние пациентов. Примечательно, что лечение дупилумабом в течение 2 лет снижало общий уровень IgE до 90% от начального уровня в общей популяции. Прогрессирующее снижение уровня IgE отражает подавление Т2-воспаления посредством блокады передачи сигналов, опосредованных интерлейкином (IL) 4 и IL-13, что в итоге снижает продукцию IgE. Кроме того, К.Е. Эфендиева отметила, что лечение дупилумабом привело к снижению доли детей, получавших системные глюкокортикоиды в исследовании VOYAGE, данная тенденция сохранялась у детей, продолжавших лечение дупилумабом в исследовании EXCURSION. Так,

доля детей, получавших оральные глюкокортикоиды, сократилась более чем на 60% у пациентов, перешедших с плацебо на дупилумаб в исследовании EXCURSION. Докладчик сделала заключение, что результаты исследования EXCURSION показали, что длительное лечение дупилумабом в течение 2 лет хорошо переносилось детьми в возрасте от 6 до 11 лет с БА средней и тяжелой степени течения и соответствовало профилю безопасности, наблюдавшемуся в основном исследовании.

Главный внештатный специалист детский аллерголог Минздрава Республики Башкортостан, заведующая аллергологическим отделением ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Республики Башкортостан к.м.н. **Гульназ Ульфатовна Макарова** представила аудитории сложные случаи из собственной клинической практики. Первый клинический пример описывал девочку 2014 г.р., поступившую в клинику с жалобами на затрудненное дыхание, эпизоды одышки, приступообразного кашля с трудноотделяемой мокротой, заложенность носа по утрам для решения вопроса о назначении ГИБП. Наследственность по аллергическим болезням была отягощена — у матери БА (смерть от левожелудочковой недостаточности на фоне обострения БА). В анамнезе с 2 лет эпизоды бронхообструктивного синдрома, диагноз БА установлен в 2017 г. Базисная терапия проводилась с применением комбинированных препаратов ингаляционных глюкокортикоидов (ИГКС) в сочетании с длительно действующими бета-2-агонистами (ДДБА), тiotропия бромида, однако контроль над болезнью достигнут не был, отмечались ежемесячные обострения астмы на фоне ОРВИ, физической нагрузки, требовавшие назначения системных глюкокортикоидов. При обследовании выявлены повышение общего IgE, эозинофилия в крови 480 кл/мкл, нарушения бронхиальной проходимости по обструктивному типу при оценке функции внешнего дыхания, результаты теста по контролю над астмой соответствовали неконтролируемому течению болезни, паразитарная инвазия была исключена. Учитывая возраст пациентки, наличие тяжелой БА неконтролируемого течения, ребенку в июле 2021 г. была инициирована биологическая терапия меполизумабом каждые 4 нед 40 мг подкожно, продолжена терапия оральными глюкокортикоидами, однако сохранялись обострения заболевания с астматическим статусом и госпитализацией в отделение реанимации и интенсивной терапии, пациентка перенесла патологический перелом костей предплечья. В августе 2021 г. терапия меполизумабом отменена, на фоне терапии оральными глюкокортикоидами отмечались неоднократные обострения БА, требовавшие обращения за неотложной помощью. В декабре 2021 г., когда ребенок достиг необходимого для назначения омализумаба возраста и массы тела, проведена коррекция терапии, пациентка получала данный ГИБП в течение 1 года 2 мес. На фоне терапии омализумабом удалось отменить оральные глюкокортикоиды, тiotропия бромид, достигнуть контроля аллергического ринита, однако сохранялось неконтролируемое течение БА с госпитализацией в стационар и применением системных глюкокортикоидов. В мае 2023 г. принято решение о переводе ребенка на терапию другим ГИБП — дупилумабом в дозировке 300 мг п/к каждые 4 нед. На фоне данной терапии удалось достичь полного контроля над болезнью, отсутствовала потребность в применении системных глюкокортикоидов, продолжена базисная терапия с применением комбинации ИГКС/ДДБА. Отмечаются эозинофилия в крови, связанная с механизмом действия дупилумаба, не сопровожда-

ющаяся какими-либо симптомами и имеющая тенденцию к снижению, а также уменьшение уровня концентрации специфических IgE к аллергенам.

Следующий клинический пример описывал девочку 15 лет, также поступившую в клинику для решения вопроса о назначении ГИБП с жалобами на одышку, приступообразный кашель, свистящие хрипы до 6 раз в месяц, постоянную заложенность носа и связанное с этим нарушение сна. Диагноз БА установлен в 11 лет, 1 раз в год отмечаются обострения, требующие госпитализации и применения системных глюкокортикоидов. Кроме того, у девочки диагностированы аллергический ринит и хронический полипозный риносинусит, дважды проведена полипотомия. При обследовании выявлены повышение общего IgE, сенсibilизация к клещам домашней пыли и шерсти кошки, эозинофилия 520 кл/мкл, положительная проба с бронхолитиком при спирометрии. Получала базисную терапию БА, соответствующую 4-й ступени. Оториноларингологом рекомендована 3-я полипотомия. Однако учитывая наличие у девочки коморбидных состояний, в июле 2021 г. инициирована биологическая терапия препаратом дупилумаб. Через 5 мес после начала терапии достигнут полный контроль над течением БА, нормализовались носовое дыхание и сон, снижен объем базисной терапии, нормализовался уровень маркеров T2-воспаления (уровень общего IgE, эозинофилы крови), нежелательных явлений не зафиксировано. Отмечена динамика по улучшению пневматизации ячеек решетчатого лабиринта и лобных пазух при компьютерной томографии придаточных пазух носа. Таким образом, данные клинические примеры продемонстрировали высокую эффективность препарата дупилумаб у пациентов с тяжелой БА, а также имеющих коморбидную патологию.

Продолжила симпозиум к.м.н., главный внештатный специалист детский аллерголог-иммунолог Минздрава Челябинской области, доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России **Татьяна Васильевна Шилова** и привлекла внимание слушателей к такой сложной группе пациентов, как подростки с тяжелой БА. Докладчик отметила, что за последние 30 лет значительно увеличилась распространенность БА у детей и подростков. При этом подростки менее склонны обращаться за медицинской помощью, зачастую недооценивают тяжесть своего заболевания и переоценивают ответ на бронходилататоры, что в значительной мере сказывается на их физическом, психологическом и социальном благополучии, а также негативно влияет на качество жизни. В соответствии с клиническими рекомендациями по ведению детей с БА и руководством GINA пересмотра 2023 г., при невозможности достижения контроля на фоне применения стандартной терапии на 5-й ступени терапии БА у подростков после определения биомаркеров, в зависимости от фенотипа пациента, существует опция назначить таргетную терапию. Т.В. Шилова отметила, что в рекомендациях EAACI 2020 г. по биологической терапии тяжелой БА представлены такие преимущества применения препарата дупилумаб у подростков, как снижение количества тяжелых обострений БА, уменьшение дозы или отмена оральных глюкокортикоидов, улучшение качества жизни и контроля над астмой, уменьшение использования препаратов скорой помощи. Были представлены результаты исследования фазы III QUEST, также свидетельствующие о значимом уменьшении количества тяжелых обострений БА, а кроме того, об улучшении показателей ОВФ<sub>1</sub>, изменении уровня общего IgE в сыворотке крови, особенно у подростков 12–17 лет, при применении дупилу-

маба в сравнении с плацебо, отмечен высокий профиль безопасности препарата. Докладчиком был представлен клинический пример, описывающий девочку 15 лет, предъявлявшую жалобы на приступы удушья до 3 раз в неделю, которые провоцировались физической и эмоциональной нагрузкой, 2–3 раза в год отмечались обострения заболевания, требующие неотложной помощи с применением системных глюкокортикоидов, а также круглогодичные проявления тяжелого аллергического ринита. Семейный анамнез по аллергическим болезням отягощен — у брата atopический дерматит (АтД). Несмотря на дебют клинических проявлений болезни в 2 года, БА средней степени тяжести была диагностирована в 9 лет. Девочка регулярно получала базисную терапию комбинированными препаратами ИГКС с ДДБА, однако даже при увеличении дозы препаратов контроля достичь не удавалось. Через 4 года была диагностирована БА тяжелого персистирующего течения, в базисную терапию добавлен тиотропия бромид без выраженного положительного эффекта. Кроме того, отмечались проявления тяжелого хронического полипозного риносинусита. При обследовании выявлены сенсibilизация к пыльце деревьев, высокий уровень общего IgE, эпизодическая эозинофилия. Наличие паразитарной инвазии исключено. Объективно отмечались проявления дыхательной недостаточности, при аускультации выслушивались диффузные свистящие хрипы, при проведении оценки функции внешнего дыхания — значительные нарушения вентиляционной способности легких по обструктивному типу с нарушением бронхиальной проходимости. Ребенку была инициирована терапия ГИБП омализумаб, которую девочка получала в течение 1,5 лет. На фоне данной терапии приступы удушья стали более редкими и легкими (1–2 раза в неделю), провоцировались физической нагрузкой, не было госпитализаций в связи с обострением астмы, улучшились показатели функции внешнего дыхания, удалось снизить объем базисной терапии. Однако, учитывая недостаточный контроль БА на фоне таргетной терапии омализумабом (сохраняющиеся приступы одышки 1–2 раза в неделю), отсутствие эффекта в отношении тяжелого хронического риносинусита с назальными полипами, вызывающего выраженное снижение качества жизни, нарастание эозинофилии в общем анализе крови, было принято решение закончить терапию омализумабом и инициировать терапию препаратом дупилумаб в дозе 200 мг каждые 2 нед. В течение года, когда ребенок получал данную терапию, не было отмечено приступов одышки и кашля, потребности в бронхолитиках короткого действия, госпитализаций по поводу обострений БА, увеличилась толерантность к физическим нагрузкам, улучшились показатели функции внешнего дыхания, проба с бронхолитиком стала отрицательной, уменьшен объем базисной терапии, снизилось количество эозинофилов в динамике. В заключение докладчиком были сделаны выводы, что распространенность БА среди подростков высока, при этом важность контроля БА и приверженности лечению может быть недооценена со стороны пациентов и их родителей. В исследовании фазы III QUEST дупилумаб способствовал значимому снижению частоты обострений, улучшению функции легких и достижению контроля над болезнью, снижению уровня биомаркеров T2-воспаления как у подростков, так у взрослых, и клинический ответ был устойчивым в течение всего периода лечения (52 нед). Таким образом, дупилумаб является эффективной опцией таргетной терапии с благоприятным профилем безопасности для долгосрочного контроля БА у подростков. Практический опыт при-

менения дупилумаба для таргетной терапии тяжелой БА у подростков 12–17 лет в аллергологическом отделении Областной детской клинической больницы (г. Челябинск) соответствует национальным клиническим рекомендациям «Бронхиальная астма» (2021) и рекомендациям GINA 2023 и EAACI 2020.

Следующий доклад, посвященный Т2-коморбидности БА в клинической практике, представила врач высшей категории, аллерголог-иммунолог консультативного отдела ФБГНУ НИИФКИ СО РАМН **Татьяна Владимировна Ковалевская-Кучерявенко**. Докладчик отметила изменение современных взглядов экспертов на понятие «атопического марша», свидетельствующее о том, что существуют различные траектории его развития и различные фенотипы пациентов. Так, не все пациенты, имеющие АтД в возрасте до года, сенсибилизацию к аллергенам, реализуют в дальнейшем аллергический ринит или БА. В то же время есть пациенты без отягощенного семейного анамнеза по аллергии, которые имеют рецидивирующий бронхообструктивный синдром, но не формируют классическую БА, также может встречаться поздний дебют АтД и БА. Докладчик привлекла внимание слушателей к тому, что как отечественные, так и международные эксперты рекомендуют начинать базисную терапию у подростков 12 лет и старше сразу с фиксированных комбинаций ИГКС/ДДБА, альтернативой является применение ИГКС каждый раз при необходимости применения КДБА. Докладчиком было сделано важное уточнение, что, по мнению экспертов, значимым дополнительным модифицируемым фактором риска развития обострений является курение как обычных, так и электронных сигарет. Спикер напомнила слушателям критерии выявления неконтролируемой БА в соответствии с руководствами GINA, ERS/ATS. Доступными инструментами для оценки контроля астмы в практике специалиста являются дневник пикфлоуметрии, тесты АСТ и АСQ-5. Докладчик подчеркнула, что очень важно наличие выбора препаратов таргетной терапии, в настоящее время в педиатрической практике доступны 3 препарата, для выбора которых могут использоваться некоторые биомаркеры. При назначении такого препарата, как омализумаб, существуют ограничения по уровню общего IgE, массе тела, а также по тарифу клинико-статистической группы заболеваний, особенно в регионах; препарат меполизумаб не так часто используется в качестве стартовой терапии в педиатрии. В последнее время расширился список показаний к назначению препарата дупилумаб, снизились возрастные ограничения. Данный препарат блокирует основные цитокины, участвующие в Т2-воспалении — IL-4 и IL-13. Т.В. Кучерявенко-Ковалевская представила первый в своей клинической практике случай АЕРД — аспирином-ассоциированного заболевания дыхательных путей (триады Самтера, триады Фернана – Видала, или аспириновой триады) у девочки 16 лет. АЕРД — это «определенный клинико-патогенетический вариант БА, когда одним из бронхоконстрикторных факторов у больного являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), сочетающийся с тяжелым полипозным риносинуситом. Частота заболевания среди детей с БА составляет до 6%. Из анамнеза болезни девочки известно, что на первом году жизни отмечались конъюнктивиты, далее — рецидивы бронхообструктивного синдрома на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) с 3 лет. В возрасте 15 лет диагностирован двусторонний гайморит. В 2020 г. выставлен диагноз: «Бронхиальная астма аллергическая, среднетяжелого

течения, неконтролируемая. Аллергический ринит персистирующий, сенсибилизация к белку куриного яйца». На фоне базисной терапии с применением фиксированной комбинации ИГКС в высокой дозе с ДДБА контроль достигнут не был. Приступы затрудненного дыхания отмечались ежедневно, осуществлена смена препарата базисной комбинированной терапии, добавлен антилейкотриеновый препарат без выраженного положительного эффекта. Диагностированы хронический полипозный гайморозтмоидит, фронтит, дважды проведена полисинусотомия. В возрасте 17 лет при приеме пенталгина развилась анафилаксия, госпитализирована в стационар. В ноябре 2021 г. инициирована таргетная терапия препаратом дупилумаб, что позволило достичь полного контроля у подростка с БА и сопутствующей Т2-зависимой патологией.

Следующий доклад был посвящен преемственности детской и взрослой служб в таргетной терапии БА. Главный внештатный детский специалист пульмонолог Минздрава Свердловской области, врач-пульмонолог ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница» **Ирина Павловна Шуляк** познакомила аудиторию с рекомендациями руководства EAACI 2020 по эффективному ведению подростков (11–17 лет) и молодых людей (18–25 лет) с аллергией и астмой в переходном периоде и отметила необходимость привлечения семьи, упрощения режимов приема лекарств и использования напоминаний, интернет-пространства, выявления и решения психологических и социально-экономических проблем. Спикер рассказала о роли врача при переходе пациента с БА из педиатрического во взрослое медицинское учреждение, отметив, что с пациентом желательно обсудить такие вопросы, как цель; чего ожидать от перехода; расположение центров; рекомендации врача; характеристики болезни; лечение (включая побочные эффекты); распознавание тревожных симптомов, самоконтроль. Может быть рекомендовано использование высококачественных надежных онлайн-ресурсов. Докладчик рассказала о маршрутизации пациентов с тяжелой неконтролируемой БА в Свердловской области и отметила, что в данном регионе терапия БА проводится в соответствии с рекомендациями GINA 2023, федеральными клиническими рекомендациями «Бронхиальная астма», национальной программой «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики» (2021). У подростков используется SMART-терапия. В Свердловской области у детей терапия БА ГИБП проводится с 2016 г. (в условиях круглосуточного стационара) по рекомендации главного внештатного детского пульмонолога. С 18 лет дети, проживающие в Свердловской области, наблюдаются у специалистов в ГАУЗ СО «ОКБ № 1», проживающие в Екатеринбурге — у специалистов по месту жительства. Для продолжения таргетной терапии БА пациенты при переходе во взрослую сеть направляются к главному внештатному аллергологу-иммунологу Минздрава Свердловской области для решения вопроса о включении в областной регистр больных с тяжелой БА, нуждающихся в лечении ГИБП и продолжении терапии по месту жительства амбулаторно. Клинический пример, представленный докладчиком, описывал пациента 18 лет, у которого отмечался ранний дебют АтД — с 2 мес, с года — обструктивные бронхиты, в 3 года была диагностирована БА легкой степени тяжести, присоединился полиноз в весенний период, получал базисную терапию ИГКС. С 6 лет — среднетяжелое течение астмы, с 10 лет — тяжелое персистирующее с ежедневными симптомами, ухудшением состояния

на фоне острой респираторной инфекции (ОРИ), в сезон цветения, плохая переносимость физических нагрузок, обострения, требующие госпитализации, затрудненное носовое дыхание. Отмечалась коморбидная патология: АтД, эритематозно-сквамозная форма, тяжелое течение; вульгарный ихтиоз; аллергический ринит, персистирующий, средней тяжести; аллергический конъюнктивит. Проводилась базисная терапия, соответствующая 4-й ступени, наружная терапия АтД, однако эффект был недостаточным, сохранялись ежедневные эпизоды одышки несколько раз в сутки. При обследовании выявлена поливалентная сенсibilизация. У ребенка в анамнезе отмечался отек при употреблении рыбы, кедровых орехов.

Учитывая неконтролируемое течение БА на фоне стандартной базисной терапии, а также доступность данного препарата, инициирована терапия ГИБП омализумаб 600 мг п/к 1 раз в 4 нед, который ребенок получал в течение 1,5 лет. Доза и кратность введения рассчитаны на основании массы тела. На фоне лечения одышка / приступы удушья сохранялись практически ежедневно, но стали реже, протекали легче, были менее продолжительными, уменьшилась потребность в бронхолитиках, не было госпитализаций в связи с обострением БА, улучшились показатели функции внешнего дыхания, объем базисной терапии не изменился; проявления риноконъюнктивального синдрома в весенне-летний период были выражены слабее. Проявления АтД сохранялись, но обострения были менее выраженными. Было решено перевести ребенка на терапию ГИБП дупилумаб, на фоне которой улучшилась функция легких. Получает препарат в течение 4 лет, сохраняются умеренные, кратковременные приступы одышки, ночные симптомы отмечаются редко. Сократилась потребность в бронхолитиках короткого действия, не было обострений БА, требующих госпитализации. Улучшилось носовое дыхание, не было необходимости в использовании интраназальных ГКС и деконгестантов. Проявления риноконъюнктивального синдрома в весенне-летнее время сохраняются умеренно. Улучшилась переносимость физических нагрузок. Уже после первых инъекций препарата значительно улучшилось состояние кожи, а также качество жизни пациента, нежелательных явлений не отмечалось, снизился объем базисной терапии. Планируется продолжение таргетной терапии при переходе во взрослую службу. В заключение И.П. Шуляк сделала выводы, что ведение подростков и молодых людей с аллергическими заболеваниями требует:

- учета сочетания и взаимного отягчающего влияния нескольких заболеваний, а значит мультидисциплинарного подхода;
- обязательного знания особенностей переходных возрастных периодов, ранней подготовки (с 11–13 лет) к переходу из педиатрической службы во взрослую;
- следования рекомендациям ЕААСI 2020 по эффективному ведению подростков (11–17 лет) и молодых людей (18–25 лет) с аллергией и астмой в переходном возрастном периоде.

Данный клинический пример является показательным в отношении долгого пути пациента, необходимости длительной таргетной терапии для достижения контроля над астмой.

**Н**а втором симпозиуме — «Ранняя интервенция в ведении пациентов с атопическим дерматитом» — с докладом, посвященным концепции болезнь-модифицирующей таргетной терапии, выступил профессор, д.м.н., руководитель НИИ детской дермато-

логии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России **Николай Николаевич Мурашкин** и сказал, что АтД — это мультифакторное заболевание, которое манифестирует в раннем детском возрасте и является одним из первых проявлений «атопического марша». В детском возрасте нередко отмечается среднетяжелое и тяжелое течение болезни, которая в 85% случаев манифестирует в первые 5 лет жизни. АтД в детском возрасте оказывает значимое влияние на жизнь пациентов и может иметь долгосрочные негативные последствия — вызывать нарушение сна, когнитивные дисфункции, буллинг в школе, изменение психического здоровья.

Анализ национальной базы данных медицинских записей в Корею ( $n = 2\,395\,966$ ) показал, что по сравнению с контрольной группой и группой пациентов с АтД, которые не получали системные глюкокортикоиды, у детей с АтД, получавших системные глюкокортикоиды, отмечались повышенный риск нарушения развития нервной системы, а также нарушение общей и мелкой моторики, когнитивных функций и общительности.

Согласно результатам анализа данных когорты детей в Великобритании, тяжелое течение АтД у детей было ассоциировано с возрастом в два раза риска развития симптомов депрессии и интернализирующего поведения. Механизм, посредством которого возможно влияние АтД на развитие нервной системы, может быть многофакторным. АтД считается системным заболеванием, связанным с хроническим воспалением. Исследование модели АтД на мышцах показало, что T2-ассоциированные иммунопосредованные механизмы могут деактивировать микроглию в гиппокампе, а IL-4 способен влиять на когнитивные функции за счет снижения миелинизации во время развития. Кроме того, уровни нейротрофического фактора мозга (BDNF), одного из основных клеточных факторов, участвующих в процессах обучения и памяти, ассоциированы с тяжестью АтД, а повышенные уровни BDNF могут влиять на функции обучения и памяти. A. Buske-Kirschbaum и соавт. предположили, что T2-воспаление способно влиять на развивающиеся нейротрансмиттерные системы и зрелые области префронтальной коры, непосредственно участвующие в патогенезе синдрома дефицита внимания с гиперактивностью.

Хотя все вышеперечисленные гипотезы могут объяснить некоторые эффекты АтД на развивающийся мозг, необходимы более конкретные механистические исследования. Среднетяжелое и тяжелое течение АтД сопровождается значимым риском нарушения способности ребенка к обучению. Исследование J. Wan и соавт. показало, что среди 2074 детей в возрасте от 2 до 17 лет с подтвержденным врачом диагнозом АтД, наблюдавшихся в течение 10 лет (исследование PEER), способность к обучению возрасала на 5% с каждым повышением оценки по РОЕМ (пациент-ориентированная оценка экземы) на 1 балл. Часто у детей отмечается улучшение течения АтД с возрастом, но в то же время исследование течения АтД у 192 детей с ранней манифестацией АтД продемонстрировало, что у около 20% детей с ранним дебютом болезни отмечалось персистирующее течение заболевания на 7-м году жизни. У детей с тяжелым течением АтД в раннем возрасте (< 2 лет) заболевание чаще сохраняется в подростковом и взрослом периоде жизни. Еще в одном исследовании были определены факторы, ассоциированные с персистирующим течением заболевания: симптомы АтД (SCORAD, баллы), поражение кожных покровов гибких поверхностей конечностей в возрасте 3 лет, сопутствующие аллергические заболевания и обострение АтД при воздействии триггер-

ных факторов (стресс, экспозиция пыльцы, изменение погодных условий). Спикер отметил, что в настоящее время появляется все больше научных данных, свидетельствующих о том, что АтД является системным мультифакторным заболеванием. Уже у детей раннего возраста со среднетяжелым и тяжелым течением АтД отмечаются признаки системной активации иммунного ответа. При рождении иммунный ответ организма сопровождается преимущественной активацией Th2-звена с низким уровнем Th1/IFN- $\gamma$  как у здоровых новорожденных, так и пациентов с АтД (острая фаза), для последних также характерна выраженная активация Th17-путей. С возрастом заболевание приобретает хроническое течение: влияние путей Th2 и Th22 усиливается наряду с активацией пути Th1 и увеличением экспрессии IFN- $\gamma$ . Доказано, что значимая активация Th2-ассоциированных путей (CCL13 и CCL17) отмечается во всех возрастных группах у пациентов с АтД среднетяжелого и тяжелого течения и усиливается с возрастом. Начало АтД у детей и дальнейшее течение заболевания непосредственно связаны с повышенным T2-иммунным ответом, что предполагает хороший эффект назначения у этих больных препаратов, направленных на цитокины Th2-клеток. T2-воспаление обуславливает клинические симптомы АтД: поражение кожи и кожный зуд. IL-4, IL-13, IL-31 опосредуют развитие T2-воспаления и нарушения барьерных функций кожи. При воспалительных заболеваниях кожи, таких как АтД и псориаз, отмечается продукция широкого спектра провоспалительных цитокинов и хемокинов не только в пораженной, но и в непораженной коже, что вызывает системное воспаление и развитие сопутствующих заболеваний — inflammatory skin march (воспалительный кожный марш). Есть пациенты с АтД и сопутствующей алопецией, витилиго и другими некожными аутоиммунными заболеваниями, что говорит о гетерогенности АтД. Н.Н. Мурашкин привел клинический пример пациента 5 мес с высоким риском персистенции АтД, у которого отмечались отягощенный наследственный анамнез по атопии, тяжелое течение болезни уже с раннего возраста, высокий уровень общего IgE, поливалентная сенсibilизация к пищевым и бытовым аллергенам. Докладчик уточнил, что известны различные траектории/варианты развития заболевания у ребенка с дебютом АтД в раннем детском возрасте, один из главных негативных сценариев — формирование «атопического марша». Спикер отметил, что Thomas Bieber определил концепцию болезнь-модифицирующей терапии как «терапевтическую интервенцию, успешно предотвращающую возникновение или дальнейшее прогрессирование сопутствующих atopических заболеваний, таких как пищевая аллергия, аллергическая астма и/или аллергический ринит, до или во время их развития». На сегодняшний день, подчеркнул Н.Н. Мурашкин, мы имеем возможности терапевтического воздействия в различные периоды болезни с целью достижения длительной ремиссии заболевания и недопущения развития atopической и неatopической коморбидности. Ранняя терапевтическая интервенция способствует достижению ремиссии у большего количества пациентов с иммуноопосредованными заболеваниями. Спикер уточнил, что в настоящее время в отношении заболеваний кожи не существует согласованного определения термина «ремиссия», но предлагаются различные возможные определения. Ремиссия — период в течении заболевания, когда в результате лечения или спонтанно наблюдается уменьшение или исчезновение признаков и симптомов заболевания. Полная ремиссия — состо-

яние ремиссии, при котором заболевание полностью неактивно и у пациента отсутствуют симптомы и проявления заболевания. Долгосрочная ремиссия — состояние отсутствия активности заболевания, которое длится в течение длительного периода, обычно не менее одного года. Ремиссия без лечения — состояние, при котором пациент остается в стадии ремиссии без необходимости постоянного лечения. Минимальная активность заболевания — состояние, при котором активность заболевания присутствует, но минимальна и не оказывает существенного влияния на повседневную жизнь пациента, без потребности в противовоспалительной терапии (исключая меры по элиминации аллергенов и эмоленты). Спикер также уточнил, что такое определение и ремиссия заболевания при АтД согласно международным клиническим рекомендациям. Согласно рекомендациям EFTAD/EADV 2020, ремиссия/контроль — период без обострений в течение минимум 8 нед без потребности в противовоспалительной терапии (исключая меры по элиминации аллергенов и эмоленты). При этом полная ремиссия считается в случае применения базисной терапии (меры по элиминации аллергенов и эмоленты); неполной — в случае умеренного использования медикаментозной терапии, топических кортикостероидов или ингибиторов кальциневрина менее 30 г/мес у детей и менее 60 г/мес у пациентов в возрасте 15 лет и старше; контроль над болезнью — в случае значимого применения медикаментозной терапии, включая фототерапию и иммунодепрессанты. Докладчик напомнил о существовании ступенчатого подхода к терапии АтД у детей и подростков в соответствии с обновлением EuroGuiDerm в 2023 г. и возможностью применения современных препаратов системной таргетной терапии на самой верхней, 4-й ступени при лечении тяжелых форм заболевания. В нашем арсенале имеется препарат дупилумаб, который является двойным ингибитором сигнала IL-4 и IL-13 и одобрен для применения у детей с неконтролируемым среднетяжелым и тяжелым АтД в возрасте от 6 мес и старше в России и других странах мира. Н.Н. Мурашкин привел распространенные клинические сценарии из собственной практики эффективного применения данного препарата у пациентов с тяжелым течением АтД уже в младенческом возрасте, возможным высоким риском прогрессирования заболевания в персистирующую форму и развития БА, которые являлись кандидатами на системную таргетную терапию.

В следующем докладе к.м.н., заведующий отделением дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» **Эдуард Тигранович Амбарчян** рассказал о прикладных аспектах фундаментальной науки в практике детского дерматолога и напомнил слушателям о том, что АтД — это многофакторное иммуноопосредованное заболевание с существованием нескольких гипотез патогенеза его формирования. Важную роль в патогенезе АтД играет нарушение регуляции множества структурно-функциональных компонентов эпидермального барьера, а также T2-воспаление, которое приводит к повышению проницаемости кожи и трансэпидермальной потере воды (ТЭПВ), изменению уровней структурных белков, снижению функции плотных контактов, нарушению работы потовых желез, дисбиозу и колонизации *S. aureus*. Докладчик уточнил, что ТЭПВ — это показатель, отражающий количество воды, которую теряет роговой слой кожи на единицу площади кожи. Измерение ТЭПВ проводится путем размещения на поверхности кожи зонда, который способен фиксировать любые изменения

плотности водяного пара на определенном участке кожи с течением времени. При ряде заболеваний кожи, сопровождающихся нарушением целостности кожного барьера, таких как псориаз и АТД, отмечается высокий уровень ТЭПВ. С нарушением целостности эпидермального барьера повышается проникновение бактерий, в том числе *S. aureus*, и аллергенов через него, что приводит к усилению воспаления. Кроме того Э.Т. Амбарчян отметил, что при обострении АТД отмечается снижение разнообразия микробиома кожи, повышается уровень *S. aureus*. Применение топических средств, таких как эмоленты, направленных на восполнение барьерной функции кожи, является важной стратегией предотвращения ухудшения течения заболеваний у пациентов с АТД наряду с использованием топических глюкокортикоидов и ингибиторов кальциневрина. По данным исследования BALISTAD, ингибирование противовоспалительных Т2-цитокинов IL-4 и IL-13 способствует нормализации барьерной функции кожи, сопровождается снижением уровня биомаркеров эпидермальной гиперплазии, нормализацией уровней липидов в роговом слое и ТЭПВ в пораженной и непораженной коже. Кроме того, спикер добавил, что различные исследования, в рамках которых оценивалось влияние терапии дупилумабом на различные компоненты кожного барьера, продемонстрировали повышение уровня экспрессии структурного белка филаггрина, уровня антимикробных пептидов, снижение активности протеаз, повышение разнообразия микробиома кожи, снижение уровня факторов адгезии *S. aureus* (фибриноген и фибронектин), нормализацию функции потовых желез. Спикер привел данные 16-недельного открытого исследования с участием пациентов с АТД в возрасте от 6 до 11 лет ( $n = 23$ ) PELISTAD (PEdiatric skin barrier function and Llipidomics SStudy in patients with Atopic Dermatitis), получавших дупилумаб в соответствии с утвержденными дозами в зависимости от массы тела. Анализ ТЭПВ проводили неинвазивным методом STS (соскобы кожи липкой лентой) у пациентов с АТД и у здоровых добровольцев. Образцы пораженной кожи и кожи без повреждений были взяты у пациентов с АТД. Терапия дупилумабом сопровождалась улучшением ТЭПВ уже к 4-й нед от начала лечения в пораженной и непораженной коже. Докладчик отметил, что в 2017–2018 гг. в качестве системной терапии АТД, по данным исследований, наиболее часто применялся циклоспорин, реже — метотрексат, еще реже — дупилумаб. В 2019 г. увеличилась доля пациентов, получавших дупилумаб после его одобрения для лечения АТД. Э.Т. Амбарчян поделился опытом эффективного применения дупилумаба у пациентов с АТД в отделении дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей в 2021–2023 гг. В 2023 г. 4 ребенка в возрасте 6 мес 5 лет получили терапию данным препаратом с выраженным положительным эффектом. Далее докладчик рассказал, что применение дупилумаба у детей с АТД от 6 мес до 6 лет изучалось в исследовании LIBERTY PRESCHOOL, которое проводилось на протяжении 16 нед терапии и 12 нед последующего наблюдения с участием детей, имеющих вес от 5 кг. Режимы дозирования различались в зависимости от массы тела: в дозе 200 мг каждые 4 нед при массе тела от 5 до 15 кг в сочетании с топическими глюкокортикоидами; от 15 до 30 кг — 300 мг каждые 4 нед в сочетании с топическими глюкокортикоидами. Уже к 4-й нед терапии снижался индекс EASI, увеличилась доля пациентов с улучшением EASI на 75% (EASI 75) по сравнению с исходным уровнем, к 16-й нед этот показатель возрастал и достиг 53%, пока-

затель глобальной оценки исследователя (IGA) также возрастал, у практически 50% пациентов значительно снизился зуд. В течение 16 нед терапия дупилумабом хорошо переносилась и характеризовалась профилем безопасности, соответствующим таковому в других возрастных группах. Лечение дупилумабом не было связано с повышенным общим риском инфекций и сопровождалось значимым снижением негерпетических инфекций кожи по сравнению с плацебо у пациентов в возрасте от 6 мес до 6 лет с АТД среднетяжелого и тяжелого течения. Использование системных противоинфекционных препаратов было значимо ниже при лечении дупилумабом, чем в группе плацебо. Лечение дупилумабом не было связано с повышенным общим риском инфекций и сопровождалось значимым снижением негерпетических инфекций кожи по сравнению с плацебо у пациентов в возрасте от 6 мес до 6 лет с АТД среднетяжелого и тяжелого течения.

Докладчик рассказал еще об одном исследовании — LIBERTY AD PED-OLE (NCT02612454), открытом исследовании эффективности и профиля безопасности терапии дупилумабом у детей в возрасте от 6 мес до < 18 лет с АТД среднетяжелого и тяжелого течения. Для сравнения были включены данные по профилю безопасности терапии дупилумабом на 16-й нед для детей в возрасте от 6 мес до 5 лет, получавших дупилумаб и плацебо, с АТД из программы LIBERTY AD PRESCHOOL. Из 180 пациентов, включенных в открытое продолжение исследования, 122 (67,8%) завершили курс до 16 нед и 30 (16,7%) — до 52 нед. Профиль безопасности терапии дупилумабом при долгосрочном применении в течение 1 года у пациентов со среднетяжелым и тяжелым АТД в возрасте от 6 мес до 6 лет соответствовал известному профилю безопасности дупилумаба у взрослых пациентов с АТД и детей более старшего возраста.

Продолжила симпозиум д.м.н., заведующая отделом клинической иммунологии и аллергологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» **Юлия Григорьевна Левина** и рассказала, что около 20% пациентов детского возраста в развитых странах страдают АТД. Зачастую у детей с АТД отмечается развитие сопутствующих Т2-ассоциированных заболеваний. Докладчик представила данные из регистра PEDISTAD (NCT03687359) — это действующий международный многоцентровой 10-летний наблюдательный регистр в 21 стране у детей < 12 лет с АТД среднетяжелого и тяжелого течения, получающих системную терапию. У пациентов либо отмечался недостаточный контроль заболевания при применении топической терапии, либо применение данной топической терапии было не рекомендовано. Целью исследования было оценить реальное течение заболевания, сопутствующие заболевания, лечение и бремя болезни. Было выявлено, что у 61% детей со среднетяжелым АТД отмечалось как минимум одно сопутствующее Т2-заболевание, наиболее часто (58% пациентов) — пищевая аллергия. Ю.Г. Левина отметила, что часть детей с ранним дебютом АТД до 2 лет перерастают его в дальнейшем. Данные долгосрочных исследований когорты новорожденных детей или детей раннего возраста свидетельствуют о том, что примерно у половины детей с АТД не отмечается развития «атопического марша». Докладчик уточнила, что среди факторов, повышающих риск прогрессирования «атопического марша» от АТД к другим заболеваниям / атопической мультиморбидности, выделяют персистирующее течение АТД; более высокую тяжесть заболевания; ранний возраст дебюта АТД; отягощенный

семейный анамнез; полисенсibilизацию; наличие мутации в гене филаггрина; проживание в городе. Первоначально «атопический марш» был определен как последовательное прогрессирование от АТД до астмы и аллергического ринита, однако он представляет собой одну из множества возможных траекторий развития болезни. Поэтому в настоящее время эксперты постепенно заменяют термин «атопический марш» на «коморбидный (или мультиморбидный) atopический фенотип» — одновременное наличие двух и более сопутствующих аллергических болезней, имеющих в своей основе Th2-воспалительный иммунный ответ со склонностью к выработке специфических IgE-антител. Докладчик привела данные еще одного исследования — PASTURE, проведенного в когорте детей из сельских районов 5 европейских стран (Австрии, Финляндии, Франции, Германии и Швейцарии), предназначенной для оценки факторов риска и профилактики atopических заболеваний. С помощью математического моделирования было выделено 4 наиболее распространенных фенотипа. Ранний транзиторный фенотип имели 9,2% (ранний дебют до 2 лет и отсутствие симптомов после 4 лет); ранний персистирующий — 6,5% (ранний дебют до 2 лет и сохранение симптомов до 6 лет); поздний — 4,8% (дебют после 2 лет); фенотип никогда/нечасто — 79,5% (отсутствие или периодическое появление симптомов). Была выявлена ассоциация фенотипов с развитием других atopических/аллергических заболеваний: «ранний транзиторный» и «ранний персистирующий» были ассоциированы с развитием астмы, причем ассоциация «ранний персистирующий» была наиболее значимой; «ранний персистирующий» и «поздний» были ассоциированы с повышенным риском аллергического ринита, а «ранний транзиторный» — нет; «ранний транзиторный» и «ранний персистирующий» были ассоциированы с пищевой аллергией. Проводилась оценка сенсibilизации к аллергенам в возрасте 1 года: «ранний персистирующий» фенотип был ассоциирован с сенсibilизацией к пищевым аллергенам. Оценка сенсibilизации к аллергенам в возрасте 6 лет выявила, что «ранний персистирующий» фенотип был ассоциирован с сенсibilизацией к респираторным аллергенам; «поздний» — с сенсibilизацией к пищевым аллергенам. Докладчик рассказала о возможных иммунологических механизмах, инициирующих развитие «атопического марша». Так, нарушение целостности кожного барьера, в том числе ввиду расчесывания, приводит к проникновению аллергенов в кожу и активации иммунного ответа. Дендритные клетки презентуют антигены аллергенов наивным Т-клеткам, в результате чего они дифференцируются в Th2-клетки, продуцирующие Т2-цитокины IL-4, IL-5 и IL-13, и способствуют продукции аллерген-специфических IgE, связывающихся на поверхности эффекторных клеток с рецепторами; также появляются Т-клетки памяти, специфичные к аллергену, которые могут мигрировать в другие органы-мишени. Таким образом происходит сенсibilизация пациента к аллергену, и повторное взаимодействие с данным аллергеном может сопровождаться развитием различных atopических заболеваний. Ю.Г. Левина напомнила слушателю о таком редком, но значительно нарушающем качество жизни пациентов заболевании, как эозинофильный эзофагит (ЭоЭ). Пик заболеваемости ЭоЭ наступает после появления АТД, IgE-зависимой пищевой аллергии (IgE-ПА), БА и схож с аллергическим ринитом. В исследовании D.A. Hill и соавт. впервые выявили общепопуляционные закономерности паттернов заболеваемости для АТД, IgE-ПА, астмы, аллергического

ринита и ЭоЭ. Как и в предыдущих исследованиях, было выявлено, что пик заболеваемости для АТД, IgE-ПА, астмы, аллергического ринита и ЭоЭ составлял 3 мес, 1 год, 1,1 года, 2,1 и 2,6 года соответственно. При анализе риска возникновения ЭоЭ в зависимости от наличия различных аллергических болезней было выявлено, что наиболее значимое влияние оказывало наличие IgE-ПА, а также 3 и более аллергических болезней. Спикер отметила, что специалисты во всем мире уделяют большое внимание возможностям терапевтических интервенций для предотвращения развития АТД, более тяжелого его течения, формирования других аллергических болезней. Существуют данные, свидетельствующие о возможном профилактическом применении эмолентов для предотвращения или по крайней мере замедления начала АТД в первый год жизни. Раннее вмешательство и адекватное лечение с использованием топических глюкокортикоидов при АТД могут предотвратить прогрессирование от легкой и временной формы АТД к тяжелым и устойчивым формам, а также в случае уже существующего тяжелого АТД могут способствовать снижению тяжести и устойчивости болезни. Это, в свою очередь, может уменьшить риск развития астмы. Предииктивный индекс астмы (API) предсказывает более высокую вероятность БА при наличии следующих критериев: частые бронхообструкции до 3 лет (ранняя частая одышка) плюс хотя бы 1 основной (установленный диагноз АТД, наличие случаев БА у родителей) или 2 минорных критерия (установленный диагноз аллергического ринита, бронхообструктивный синдром, не связанный с ОРВИ, уровень периферических эозинофилов  $\geq 4\%$ ). Спикер привела данные метаанализа 13 когорт в исследовании L. Maintz и соавт., где было выявлено, что наличие пищевой сенсibilизации в первые 2 года жизни является фактором риска для развития свистящего дыхания / БА (ОШ = 2,9 [2,0–4,0]), АТД (ОШ = 2,7 [1,7–4,4]) и аллергического ринита (ОШ = 3,1 [1,9–4,9]) в возрасте 4–8 лет. Ю.Г. Левина отметила, что в настоящее время исследуются различные стратегии предотвращения развития «атопического марша». Несомненно, поддержание в раннем детском возрасте целостности кожного барьера, нарушение которого потенциально может привести к развитию АТД и, как следствие, из-за транскутанной сенсibilизации к пищевой аллергии и другим аллергическим болезням, вызывает большой интерес у педиатров, аллергологов-иммунологов, дерматологов и других специалистов. Болезнь-модифицирующим эффектом обладают такие терапевтические интервенции, как АСИТ и Т2-таргетная системная терапия. Кроме того, микробиому кожи и слизистых оболочек в настоящее время придается большое значение, и данный фактор, влияющий на развитие АТД и других аллергических болезней, а также на здоровье детей в целом, рассматривают в контексте теории биоразнообразия. В недавнем метаанализе было показано, что длительное воздействие зеленой окружающей среды на ребенка в раннем возрасте снижает риск БА и аллергического ринита в детстве. Данные о возможном влиянии эмолентов на предотвращение развития АТД и других atopических болезней в настоящее время противоречивы. В рамках нескольких пилотных исследований ежедневное применение эмолентов во время неонатального периода приводило к снижению частоты развития АТД у детей из групп высокого риска развития atopических заболеваний (атопические заболевания или АТД у ближайших родственников). Однако по результатам проведения более масштабных клинических исследований, в данной группе

пациентов снижение риска развития АтД при применении эмолентов не отмечалось. В рамках рандомизированного клинического исследования Barrier Enhancement for Eczema Prevention (BEEP) 1394 новорожденных из группы высокого риска ежедневно применяли или не применяли эмоленты в течение 1 года — по результатам оценки на 1, 2, 3, 4 и 5-й год не отмечалось значимых различий в частоте развития или степени тяжести АтД между группами. В рамках рандомизированного клинического исследования Preventing Atopic Dermatitis and ALLergies in Children (PreventADALL) 2397 новорожденных были рандомизированы в 4 группы: применение эмолентов, раннее введение наиболее частых аллергенов, обе терапевтические интервенции или отсутствие вмешательства. Ни в одной из групп не отмечалось снижения риска АтД к возрасту 12 мес, оценка в отношении пищевой аллергии будет проведена в возрасте 3 лет. В исследовании, где применялся пимекролимус у 1091 ребенка с ранним дебютом АтД, не было выявлено снижения риска развития атопических заболеваний по сравнению с группой детей, которые применяли только плацебо при обострении АтД. Однако в среднем через 2,8 года после начала исследования во всей когорте частота развившейся астмы и аллергического ринита была ниже в сравнении с данными других исследований — как в активной группе, так и в группе плацебо (37% имели одну и более сопутствующую патологию, включая астму — у 10,7%, аллергический ринит — у 22,4%, подтвержденную пищевую аллергию — у 15,9%). Таким образом, полученные результаты могут быть связаны с фактом применения лечения в рамках исследования, а также с тем, что у пациентов преимущественно были легкая и среднетяжелая формы АтД. В 2023 г. были опубликованы результаты исследования 650 японских младенцев в возрасте 7–13 нед с АтД, проводилось сравнение проактивной терапии топическими глюкокортикоидами на пораженной и непораженной коже и реактивного использования топических глюкокортикоидов до 28 нед жизни: было продемонстрировано снижение аллергии на куриное яйцо (оральный провокационный тест) в группе проактивной терапии по сравнению с реактивным применением топических глюкокортикоидов (31,4% против 41,9%,  $p = 0,0028$ ), однако следует отметить, что в группе проактивной терапии отмечалось снижение массы тела (средняя разница  $-422$  г) и роста (средняя разница  $-0,8$  см) в возрасте 28 нед. Согласно результатам метаанализа, опубликованного в 2022 г., профилактическое применение эмолентов с первых 6 нед жизни снижало риск развития АтД в группах высокого риска, но не в общей популяции. Значительная польза была достигнута при непрерывном профилактическом применении смягчающих средств до момента оценки АтД, но не при прекращении лечения на какое-то время. Профилактические смягчающие средства, используемые в младенчестве, могут отсрочить проявления АтД, а не предотвратить его развитие. Японское исследование среди 459 детей также не выявило различий в частоте развития АтД в возрасте 1 года при 6-месячном лечении эмолентами и/или пероральным приеме синбиотиков. Пациентам с наличием сенсibilизации к аллергенам клещей домашней пыли и пыльцевым аллергенам, контакт с которыми вызывает обострение АтД и/или респираторные проявления — аллергический ринит, БА, рекомендуется АСИТ аллергенами клещей домашней пыли и/или пыльцевыми аллергенами. АСИТ используется у детей старше 5 лет, подростков и взрослых, если IgE-обусловленная аллергия играет ведущую

роль в патогенезе АтД. Показания, выбор метода и противопоказания к АСИТ определяет врач аллерголог-иммунолог. АСИТ назначают только после купирования обострения АтД с помощью адекватной наружной терапии, а также санации очагов хронической инфекции и лечения сопутствующих заболеваний. Появление терапевтических опций, способных воздействовать на Т2-воспаление, может представлять перспективную стратегию для предотвращения развития сопутствующих атопических заболеваний, что дополнительно подтверждается результатами исследований, свидетельствующими о значимой активации Th2-ассоциированных сигнальных путей в непораженной и пораженной коже и сыворотке крови детей раннего возраста с АтД (95% младше 2 лет) с дебютом АтД в течение последних 6 мес. Метаанализ G.P. Geba и соавт. показал, что таргетная терапия ГИБП дупилумаб снижает риск возникновения новых или ухудшения ранее существовавших аллергических состояний среди пациентов с АтД в крупной базе данных — 12 клинических исследований в популяции с высокой степенью атопии. Полученные данные предоставили важные доказательства того, что дупилумаб может быть эффективным в снижении бремени аллергии у этих пациентов с течением времени и, возможно, обладает болезнью-модифицирующим эффектом, замедляя прогрессирование «атопического марша». Требуются специальные более масштабные исследования, включающие больший спектр возрастных групп пациентов и пациентов с разной степенью тяжести заболевания, для подтверждения данных эффектов.

Следующий доклад представила главный внештатный детский аллерголог Минздрава Нижегородской области, заведующая аллергологическим отделением Нижегородской областной детской клинической больницы **Елена Владимировна Тимофеева**. Докладчик привела клинический пример девочки 6 лет, поступившей в клинику с жалобами на распространенные высыпания и сильный мучительный зуд для принятия решения о назначении таргетной биологической терапии. АтД дебютировал в 1,5 года, до 4 раз в год девочка госпитализировалась в стационар и получала системные глюкокортикоиды, кроме того, в лечении применялись топические комбинированные препараты, эмоленты, антигистаминные препараты. Из коморбидных состояний у девочки присутствовал сезонный аллергический риноконъюнктивит. Кожные проявления усиливались при употреблении яиц, молока, курицы, орехов, выявлена поливалентная сенсibilизация к пыльцевым, эпидермальным и пищевым аллергенам. Индекс SCORAD при поступлении составлял 74,2 балла, зуд по ВАШ — 8–9 баллов, эозинофилы в крови — 170 кл/мкл, общий IgE — 408 МЕ/мл. Был выставлен диагноз: «Атопический дерматит, детская форма, распространенный, тяжелое течение. Поллиноз: аллергический риноконъюнктивит, сезонный, период ремиссии». В апреле 2021 г. инициирована терапия дупилумабом, нагрузочная доза 600 мг, в дальнейшем 300 мг каждые 28 дней. Через месяц после начала терапии отмечалась выраженная положительная динамика, индекс SCORAD снизился до 10 баллов, зуд по шкале ВАШ — до 2–3 баллов, симптомы поллиноза в апреле-мае отсутствовали. В течение первого года лечения было несколько перерывов в терапии в связи с различными обстоятельствами. Регулярно терапия проводилась с января 2022 г. В декабре уровень эозинофилов вырос до 780 кл/мкл, что не сопровождалось никакими клиническими симптомами и не влияло на эффективность лечения. Докладчик также привела

данные из различных исследований о случаях увеличения уровней эозинофилов при применении дупилумаба в исследованиях АтД в педиатрической популяции различного возраста, клинических симптомов при этом также не зафиксировано. После нарушения диеты в феврале 2022 г. отмечалось ухудшение состояния. С середины 2022 г. девочка переведена на лечение по региональной льготе, после соответствующего обучения вводила препарат самостоятельно, отмечалась выраженная положительная динамика с долгосрочным контролем при оценке состояния в январе 2024 г. Спикер поделилась опытом работы центра иммунобиологической терапии для детей с аллергическими заболеваниями на базе НОДК, где лечение получают 104 пациента. В заключение докладчик сделала вывод,

что внедрение в клиническую практику ГИБП позволило пациентам с АтД тяжелого течения существенно улучшить качество и активность жизни за счет достижения контроля над заболеванием и нивелирования бремени его симптомов; значимым остается вопрос организации регулярного мониторинга результатов таргетной биологической терапии для пациентов, получающих препарат по региональной льготе и находящихся на самостоятельном введении препарата.

Таким образом, применение таргетной терапии биологическим препаратом дупилумаб, одновременно воздействующим на два цитокина Т2-иммунного ответа, IL-4 и IL-13, позволяет с помощью одной молекулы решить проблемы терапии сразу нескольких atopических заболеваний.

## Симпозиум «Вакцинация от ВПЧ — будущее без рака шейки матки»

В рамках XXV Конгресса педиатров России с международным участием была организована III Всероссийская вакцинальная ассамблея "Защита поколения". 2 марта 2024 г. на Ассамблее был организован симпозиум «Вакцинация от ВПЧ — будущее без рака шейки матки», посвященный вопросам вакцинопрофилактики вируса папилломы человека (ВПЧ), состоявшийся при поддержке компании «Нанолек».

Открыла симпозиум приветственным словом академик РАН, д.м.н., профессор, президент Союза педиатров России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России **Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова**. Академик особо подчеркнула, что, несмотря на проводимую эффективную иммунизацию против ВПЧ по всему миру, в обществе все еще сохраняются сомнения в необходимости проведения данной вакцинации. Было отмечено, что на фоне пандемии COVID-19 снизилась приверженность вакцинации в целом. Например, в США, где по национальному календарю показана иммунизация от ВПЧ подростков в возрасте 11–12 лет, охват вакцинацией доходит лишь до 20–23%. В нашей стране около 40 субъектов в настоящее время уже имеют прививку против ВПЧ в региональных календарях иммунизации. В Челябинской области стартовавшая программа вакцинации пришлось на непростое время пандемии COVID-19, что не помешало ей достичь высокого охвата благодаря использованию различных подходов повышения приверженности вакцинации. Л.С. Намазова-Баранова призвала другие российские регионы объединить усилия и присоединиться к практике вакцинации против ВПЧ и подчеркнула несомненную важность вакцинации именно подростков.

Первый доклад в рамках симпозиума был представлен членом-корреспондентом РАН, д.м.н., профессором, главным детским гинекологом Минздрава России **Еленой Витальевной Уваровой** по теме «Стратегия профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний у подростков». Как отметила докладчик, «кажется, что все, что можно, о вакцинации против ВПЧ уже доказано и обосновано, но все равно со стороны родителей и самих подростков порой сохраняются предубеждения и сомнения». Елена Витальевна, как специалист в области детской и подростковой гинекологии, обратила внимание на проблему, которая является предметом обсуждения и исследования не только педиатров.

Как известно, в нашей стране планируется включение в национальный календарь профилактических прививок (НКПП) вакцины против ВПЧ, поэтому мы должны знать о ней как можно больше. Именно с ВПЧ сопряжены такие заболевания, как рак шейки матки, рак вульвы, влагалища, в возрастной категории от 15 до 45 лет. Типы ВПЧ высокой степени онкогенного риска обуславливают развитие рака шейки матки (РШМ) практически в 100% случаев, рака вульвы/влагалища — в 40% случаев, рака анального канала — в 90% случаев, рака полового члена — в 40% случаев, раковые заболевания головы и шеи — в 26% случаев. На долю двух высокоонкогенных типов ВПЧ (16 и 18) приходится до 70% случаев РШМ (60,6% случаев — 16-й тип и 10,2% — 18-й тип), до 80% рака вульвы и влагалища, 87% — анального рака, 95% — рака ротовой полости, 89% — рака ротоглотки,

63% — рака полового члена. При этом 16-й тип имеет самый высокий канцерогенный потенциал. Примерно в 90% случаев плоскоклеточной карциномы выявляются 16, 18, 45, 31, 33, 52 и 58-й типы ВПЧ. От момента инвазии вируса до развития рака проходит каких-то 5–8 лет, порой незаметных.

По данным статистики, в России от РШМ ежедневно умирают 17 женщин, в год — более 6 тыс. Если показатели заболеваемости будут сохраняться на текущем уровне, то ежегодный прирост умирающих от РШМ женщин превысит 2700. Без принятия срочных мер, направленных на борьбу с РШМ, уровень заболеваемости, по данным отечественных экспертов, к 2030 г. превысит заболеваемость конца XX в. в 2 раза, смертность от РШМ вырастет более чем в 1,5 раза.

Для предотвращения возникновения РШМ большое значение имеют раннее выявление и ликвидация предраковых состояний. Однако в России частота выявления патологии шейки матки во время профилактических осмотров не превышает 25%. Экспертами доказано, что самая эффективная скрининговая программа не может повлиять на распространение инфекции, которая остается ведущей причиной развития онкологической патологии среди женщин. Поэтому только профилактика с помощью вакцинации против ВПЧ высокого онкогенного риска дает обоснованную надежду на успехи в борьбе с РШМ.

В 2020 г. ВОЗ провозгласила Глобальную стратегию элиминации РШМ, согласно которой в борьбе с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями необходимо достичь следующих показателей до 2030 г.: 90% завершённой схемы вакцинации против ВПЧ девочек к 15 годам, проведение скрининга 70% женщин в возрасте до 45 лет, обеспечение адекватного противоракового лечения 90% женщин с заболеваниями шейки матки; таким образом смертность и заболеваемость получит контроль.

В России зарегистрированы вакцины против ВПЧ — двух- и четырехвалентная.

По данным на март 2024 г. 137 стран внедрили вакцину от ВПЧ в свои календари иммунизации, в 59 странах проводят вакцинацию девочек и мальчиков.

В Российской Федерации вакцинация против ВПЧ-ассоциированных заболеваний проводится в рамках действия региональных программ и календарей прививок. В 13 регионах страны проводится иммунизация как девочек, так и мальчиков.

Согласно Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней в Российской Федерации в 2026 г. планируется внедрение в НКПП вакцинации против ВПЧ, поэтому основная задача специалистов в сфере здравоохранения — правильно донести информацию до родителей и подростков о необходимости проведения своевременной иммунизации.

Следующий доклад — на тему «Результаты вакцинации против ВПЧ. Мифы и факты» — представила д.м.н., профессор **Сусанна Михайловна Харит**.

Автор также подчеркнула, что пандемия COVID-19 привела к тому, что многие люди до сих пор испытывают сомнения в необходимости проведения вакцинации в целом.

В нашей стране сохраняются возражения по поводу вакцинации против ВПЧ. Основные причины недоверия к данной вакцинации: недостаточная осведомленность медицинских работников о необходимости своевременной иммунизации именно среди подростков, недостаток знаний о вирусе и ассоциированных с ним заболеваниях; боязнь поствакцинальных осложнений и так далее.

Согласно позиции ВОЗ, вакцинация против ВПЧ должна внедряться в национальные программы иммунизации всех стран. Основной целевой группой рассматриваются девочки от 9 до 14 лет. Курс вакцинации рекомендуется провести до начала сексуальной активности, т.е. до того, когда подростки могут подвергнуться воздействию инфекции. Поэтому оптимальный возраст вакцинации — до начала половой жизни, а именно — 11–12 лет.

Наиболее часто среди населения бытуют следующие заблуждения по поводу вакцинации против ВПЧ:

- вакцинация подростков от ВПЧ способствует более раннему возрасту начала половой жизни;
- вакцинация от ВПЧ вызывает аутоиммунные заболевания, бесплодие, аллергии, рак.

По результатам многочисленных проведенных исследований, нет различий в уровне заболеваемости различными формами хронических заболеваний, в том числе аутоиммунных, между привитыми и непривитыми.

Последние метаанализы показывают, что нет взаимосвязи между вакцинацией и преждевременной недостаточностью яичников. Это заболевание, причины которого могут быть разнообразны, редко встречается у молодых женщин. Никакой связи вакцинации против ВПЧ с влиянием на фертильность, развитием аутоиммунных заболеваний или смерти также не установлено. Частота встречаемости данных сообщений не отличалась от таковой для общей популяции.

На сегодняшний день в мире использовано более 500 млн доз вакцины от ВПЧ. Как и у всех вакцинных препаратов, на введение вакцины от ВПЧ отмечаются местные реакции умеренной степени выраженности. Каждый год ВОЗ публикует резюме экспертов о побочных явлениях после иммунизации и клинической эффективности вакцинации. Очень важно, чтобы вакцинация была эффективна и безопасна, поэтому заключение экспертов формируется на основании популяционных исследований во всем мире.

Существуют ли альтернативы ВПЧ-вакцинации?

Какое-то время считалось, что лучшая профилактика — это защита путем контрацепции и целомудренного поведения, но такая «защита» не увенчалась успехом, лишь незначительно снизила заболеваемость. Регулярные скрининги и диспансеризация для женщин очень важны, но недостаточны для профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний, а для мужчин скрининг вообще не предусмотрен.

В настоящее время насчитывается уже 17 лет с момента внедрения иммунизации от ВПЧ, вакцинация доказала свою эффективность и безопасность, иммуногенность сохраняется на протяжении длительного времени, и главное — снижается распространение инфекции.

Глобальный анализ рентабельности вакцин против ВПЧ свидетельствует о том, что вакцинация девочек-подростков является наиболее экономически эффективным средством в сравнении с избирательной вакцинацией или иммунизацией других целевых групп населения.

В завершение симпозиума выступил к.м.н. **Константин Дмитриевич Ермоленко** с докладом «Диалог врача с родителями о вакцинации против ВПЧ».

Докладчик отметил, что Российская Федерация рассценивается как страна с невысокой приверженностью вакцинации. Важно помнить, что вакцинация не завершается в детском возрасте, особенно если это касается профилактики инфекций, передающихся половым путем, опасность заражения которыми присутствует всю жизнь. Поэтому очень важна тактика медицинского персонала в рамках повышения информированности населения о возможности профилактики инфекций посредством вакцинации.

К сожалению, в нашей стране до сих пор сохраняется большой процент сомневающихся по вопросам иммунизации. Среди причин недоверия к профилактическим прививкам Константин Дмитриевич выделил антивакцинальные движения, набирающие обороты в социальных сетях, дефицит объективной информации, недоверие к медицине в целом, что требует незамедлительного принятия действенных мер. По мнению автора, врач должен вызывать уважение, преподносить достаточно простую, структурированную и понятную информацию. Лектор считает важным выражать свою уверенность, что вакцинация необходима; грамотно, четко давать ответы на интересующие пациентов вопросы, для чего следует хорошо владеть информацией. В ходе общения с пациентом важно не пренебрегать страхом пациентов; благодарить пациентов и хвалить за любые стремления в направлении вакцинации. В разговоре очень полезно использовать такие фразы, как «спасибо, что пришли вовремя», «отлично, что соблюдаете график прививок». Константин Дмитриевич рекомендовал выстраивать и поддерживать с пациентом доверительные взаимодействия, основанные на взаимном уважении, на протяжении всего разговора стараться сохранять зрительный контакт. Даже если пациент отказался от проведения прививок, лучше спокойно, четко объяснить необходимость вакцинации — это поможет ему со временем осознать моменты, которые вызывали сомнения.

Докладчик считает, что действенным способом будет подключить личный опыт. Все медицинские сотрудники должны отзываться одинаково хорошо по вопросам вакцинопрофилактики, сами прививаться, и, конечно, должна быть четко и правильно организована работа кабинетов вакцинации, а именно доступна информация о времени, порядке и месте проведения профилактических прививок, должны своевременно обновляться актуальные данные о наличии вакцинных препаратов.

В ходе работы научно-практического симпозиума участники сошлись во мнении, что успешная коммуникация между врачом и пациентом, несомненно, приводит к усилению приверженности вакцинации и своевременной профилактике инфекционных заболеваний среди населения.

Профилактика папилломавирусной инфекции должна включать в себя санитарно-просветительную работу среди населения с использованием средств массовой информации, целенаправленное консультирование подростков в школах, проведение среди родителей и учителей информационно-образовательных мероприятий, посвященных роли ВПЧ в развитии РШМ, и вакцинопрофилактику подростков до начала взрослой жизни (как минимум девочек). Вакцинопрофилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний должна стать доступным и неотъемлемым компонентом в комплексе медицинских мероприятий по профилактике папилломавирусной инфекции среди подростков.

# Симпозиум

## «Управляемые инфекции в условиях мегаполиса. Перспективы модернизации регионального календаря профилактических прививок»

На XXV Конгрессе педиатров России с международным участием в рамках III Всероссийской вакцинальной Ассамблеи «Защищая поколения» проводился симпозиум «Управляемые инфекции в условиях мегаполиса. Перспективы модернизации регионального календаря профилактических прививок».

Заседание началось с выступления академика **Юрия Владимировича Лобзина**, который отметил, что результатом ограничительных мер, вызванных новой коронавирусной инфекцией, стало сокращение передачи вирусов и бактерий и уменьшение их циркуляции; снизился охват вакцинацией, увеличилась доля восприимчивых к инфекционным заболеваниям, что явилось следствием возвращения вакциноуправляемых инфекций. В 2023 г. отмечались резкий скачок заболеваемости в отношении кори и коклюша, а также отрицательная динамика по уровню заболеваемости ветряной оспой (ВО), гриппом и генерализованными формами менингококковой инфекции (ГФМИ) в сравнении с 2022 г.

В прошлом году рост заболеваемости коклюшем превысил доковидный уровень в 3,7 раза. При этом болели в основном непривитые дети до года и школьники, у которых отсутствует иммунитет.

Основными причинами роста заболеваемости коклюшем в настоящее время являются:

- 1) низкий и недостаточный охват вакцинацией;
- 2) рост количества отказов от проведения профилактических прививок;
- 3) снижение защитного иммунитета с течением времени;
- 4) неполная регистрация случаев коклюша у школьников старших классов и взрослых;
- 5) совершенствование методов лабораторной диагностики;
- 6) высокая изменчивость возбудителя.

В информационном письме главного детского инфекциониста Минздрава России «Диагностика и лечение коклюша» от 09.02.2024 говорится, что «На сегодняшний день взять коклюш под контроль поможет своевременная диагностика, изоляция заболевших, а также ... своевременное проведение ревакцинации в рекомендованные сроки». В связи с этим на заседании проблемной комиссии по иммунопрофилактике при Минздраве России также обсужден вопрос расширения категорий для ревакцинации против коклюша, а именно подчеркнута необходимость введения:

- 1) второй ревакцинации против коклюша в 6–7-летнем возрасте в комбинации с вакцинами против дифтерии и столбняка;
- 2) третьей ревакцинации против коклюша в возрасте 14 лет вместе с ревакцинацией против дифтерии и столбняка;
- 3) дополнительной вакцинации против коклюша лицам старше 18 лет каждые 10 лет с момента последней

ревакцинации в комбинации с иммунизацией против дифтерии и столбняка.

Стратегия контроля коклюшной инфекции (КИ) включает в себя максимальный своевременный охват прививками детей первых двух лет жизни в сроки, декретированные национальным календарем профилактических прививок (НКПП), проведение догоняющей иммунизации детей, не привитых своевременно, а также возрастные ревакцинации против коклюша в 7, 14 лет и каждые 10 лет с момента последней ревакцинации.

В соответствии с информационным письмом «О необходимости улучшения диагностики и своевременной вакцинопрофилактики коклюша» от 30.01.2024 утверждены схемы догоняющей вакцинации и ревакцинации против коклюша, дифтерии, столбняка с учетом использования вакцин, зарегистрированных на территории нашей страны.

Еще одна инфекция, являющаяся актуальной проблемой для здравоохранения, — менингококковая (МИ), которая занимает первое место в структуре причин смерти детей от инфекционных заболеваний, а также второе место по частоте смертельных исходов после внебольничной пневмонии.

До 15% пациентов, перенесших ГФМИ, погибают, несмотря на адекватную терапию, у 20% выживших наблюдаются долгосрочные осложнения. В Российской Федерации необходимо регистрировать статистические данные о последствиях перенесенной ГФМИ, о лицах, нуждающихся в помощи после перенесенного заболевания. Это поможет адекватной реабилитационной помощи переболевшим и лицам, ухаживающим за ними.

Сотрудниками Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России (ДНКЦИБ) в 2012–2021 гг. на базе 14 центров и в 6 округах России проводился анализ клинических проявлений, осложнений острого периода и исходов ГФМИ у детей. По результатам проведенных исследований, каждый пятый пациент был госпитализирован только на вторые сутки или позже, лишь 77% пациентов были госпитализированы в первые сутки после манифестации заболевания. Осложнения в остром периоде встречались в 46,7% случаев, в большинстве случаев (более 60%) наблюдалось сочетание осложнений. Наиболее часто встречалась церебральная недостаточность (19,6%), проявляющаяся в легкой степени. Доля грубых нарушений в виде выраженного психоневрологического дефицита, формирования сенсоневральной тугоухости, требующих хирургических/ортопедических вмешательств, состав-

ляла соответственно 0,7, 0,6 и 0,8%. Доля выраженной органной недостаточности — 1,3%.

Учитывая полученные данные, можно ориентироваться на эти показатели при прогнозировании осложнений после перенесенной ГФМИ.

Профессор Ю.В. Лобзин подчеркнул, что МИ является жизнеугрожающим заболеванием, в связи с чем необходимо принимать все возможные меры для своевременной полноценной помощи заболевшим и для профилактики заболевания с использованием всех доступных средств, наиболее эффективным из которых является вакцинопрофилактика.

В заключение своего выступления докладчик обратил внимание на то, что прививки против ротавирусной инфекции (РИ), ВО, МИ и коклюша в школьном возрасте не входят в перечень обязательных в рамках НКПП, в связи с чем необходимо модернизировать календарь прививок и расширить возможности региональных программ иммунизации.

Продолжила симпозиум профессор, д.м.н. **Людмила Николаевна Мазанкова** с докладом «Менингококковая инфекция была, есть и будет, если не вакцинировать».

МИ остается одной из самых драматических и актуальных проблем здравоохранения, медицинская и социальная значимость которой обусловлена преимущественным поражением детей, подростков и молодых взрослых, а также развитием тяжелых ГФМИ, высокой летальностью и значительным числом случаев инвалидизации после перенесенного заболевания. МИ сохраняла свою актуальность и в период пандемии COVID-19, несмотря на тенденцию к снижению заболеваемости, что обусловлено преимущественным поражением детей раннего возраста и высокой летальностью в этой когорте заболевших.

МИ относится к повсеместно распространенным бактериальным заболеваниям, ее возбудителем являются представители различных серогрупп *N. meningitidis*. Одна из особенностей заболевания — непредсказуемость и изменчивость эпидемиологического процесса с вероятностью резкого подъема уровня заболеваемости при накоплении в циркуляции гипервирулентных штаммов возбудителя.

В 2017–2018 гг. отмечался рост ГФМИ, вызванных штаммом менингококка W, а уже в 2019 г. вакцинация против МИ вошла в региональный календарь профилактических прививок (РКПП) как реакция на данную эпидемиологическую обстановку. В период ограничительных мероприятий в связи с распространением вируса SARS-CoV-2 отмечалось снижение заболеваемости МИ, а уже в 2022 г. — увеличение летальности, преимущественно во взрослой популяции. В связи с этим были усилены мероприятия по вакцинации против МИ, что привело к снижению заболеваемости на 37% во взрослой популяции и на 35,5% — в детской.

По результатам анализа заболеваемости МИ, в г. Москве данный показатель вырос в 2 раза в 2022 г. с последующей тенденцией к снижению в 2023 г. Профессор Л.Н. Мазанкова отметила, что 61,5% заболевших — выходцы из стран ближнего зарубежья (Таджикистан, Узбекистан, Киргизия). Доминирующими штаммами в серологическом пейзаже были менингококки серогрупп A и W. Уровень летальности по причине ГФМИ составил 16%.

Во время пандемии новой коронавирусной инфекции сочетанные формы МИ встречались достаточно часто. В недавнем прошлом (январь 2022 г.) ребенок 7 лет на седьмой день COVID-19 заболел МИ, что привело к инфекционно-токсическому шоку и летальному исходу.

В недавнем времени были выпущены рекомендации «Клинико-лабораторные особенности коинфекции COVID-19 и менингококковой инфекции», в которых описаны 8 случаев смешанной инфекции. Из них двое пациентов находились в состоянии средней тяжести и 6 пациентов — в тяжелом состоянии. Летальный исход наблюдался в 37,5% случаев.

Другое исследование, о котором говорилось в предыдущем докладе, проводилось под руководством профессора Ю.В. Лобзина. В подавляющем большинстве случаев заболевание было представлено одной из трех клинических форм: менингококцемия, менингит либо сочетание менингита с менингококцемией. Наличие осложнений острого периода ГФМИ наблюдалось у 47,6% больных, переносящих различные формы заболеваний; в большинстве случаев имело место сочетание нескольких интра- и экстракраниальных осложнений.

Докладчик наметила основные проблемы, связанные с оказанием помощи детям с ГФМИ и касающиеся всех аспектов диагностики: клинической, инструментальной и лабораторной. Ошибки клинической диагностики ГФМИ до появления характерной геморрагической сыпи могут объясняться неспецифическими проявлениями и атипичным дебютом заболевания. Не у всех пациентов наблюдались «классические» симптомы, характерные для ГФМИ. Фебрильный характер лихорадки к моменту госпитализации отмечен только у 64,9% детей, у 1/4 температура не превышала 38,5%. При этом наличие сыпи фиксировалось в 88,2% случаев, причем только в 15% случаев сыпь была геморрагической, у большинства детей характер сыпи был смешанным, а у части из них геморрагические элементы появлялись на 2-е сут от начала заболевания.

Даже при наличии всего симптомокомплекса, характерного для ГФМИ, около 25% пациентов направлялись в стационар спустя сутки и более после появления первых симптомов. Более трети пациентов (38,4%) первично госпитализировались в непрофильные отделения с подозрением на острые респираторные или кишечные инфекции, васкулит, «острый живот» и т.д.

Среди наблюдаемых больных преобладали дети раннего возраста (средний возраст составил 27,4 мес). Наиболее частыми осложнениями после перенесенного заболевания являлись септический шок (30,4%), отек головного мозга (15,7%), синдром Уотерхауза – Фридериксена (6,6%) и кардит (2,9%).

Вниманию участников симпозиума был представлен клинический случай МИ у ребенка 2 лет 8 мес, у которого в первый день заболевания появилась боль в правой ноге, на следующий день повысилась температура тела до 38,2 °С, отмечалось резкое снижение аппетита, пациент перестал ходить. Врачами СМП был выставлен диагноз «острая респираторная вирусная инфекция» (ОРВИ), назначено симптоматическое лечение. На 4–5-й день болезни температура тела нормализовалась, однако ребенок стал запрокидывать голову, жаловался на боль в правой руке и ноге. В поликлинике по месту жительства врач заподозрил МИ, в связи с чем пациент был направлен в профильное учреждение.

При осмотре больного обращала на себя внимание звездчатая и петехиальная сыпь на коже нижних конечностей, ягодиц и верхних конечностей. При попытке поставить ребенка на ноги пациент поджимал правую ногу, голова была запрокинута. Отмечалась ригидность затылочных мышц, при пальпации — болезненность в области лучезапястного сустава справа. Гиперестезии, парезов и параличей выявлено не было. По результатам

лабораторных исследований подтверждена МИ, назначена антибактериальная и симптоматическая терапия.

В заключение докладчик отметила, что МИ характеризуется непредсказуемостью эпидемиологической картины и появлением новых штаммов возбудителя, обладающих гипервирулентными свойствами. Также профессор Л.Н. Мазанкова обратила внимание и на тот факт, что 60% летальных случаев от МИ составляет досудочная летальность в результате развития гипертоксической «молниеносной» формы заболевания, что в ряде случаев не позволяет провести своевременные диагностические, терапевтические и реанимационные мероприятия. В связи с этим крайне важно защитить ребенка от этой грозной инфекции как можно раньше.

В настоящее время существует возможность защиты от 4 серогрупп менингококка с 9 мес жизни (двукратная вакцинация с интервалом в 3 мес), а в возрасте двух лет иммунизация проводится однократно.

В своем докладе «Коклюш — старая инфекция, новые проблемы» д.м.н. **Ольга Петровна Попова** обратила внимание на то, что в последнее время отмечается значительный рост заболеваемости коклюшем в г. Москве, при этом показатель заболеваемости в 2023 г. увеличился в 8,4 раза и составил 64,08 случая на 100 тыс. населения в детской популяции, а среди взрослых вырос в 19 раз (9,13 на 100 тыс. населения). При этом имеет место гиподиагностика коклюша у взрослых, обусловленная недостаточной настороженностью врачей. По данным ВОЗ, коклюш остается одной из определяющих детскую смертность причин, особенно у детей раннего возраста.

Вакцинопрофилактика коклюша является многогранной проблемой и требует совершенствования, так как ранее применявшиеся схемы вакцинации не решили вопроса окончательно. Поствакцинальный иммунитет к коклюшу снижается через 5–10 лет, большинство матерей не имеют антител к коклюшу и не могут передать их новорожденным трансплацентарно для защиты ребенка от этой инфекции в первые месяцы жизни. Напомним, что вакцинация беременных — это не только профилактическая мера, но и выход для решения другой проблемы — предупреждения тяжелых форм коклюша у детей раннего возраста за счет создания у них пассивного иммунитета.

Высокая заболеваемость коклюшем связана с отказом от вакцинации, ограниченной продолжительностью и напряженностью поствакцинального иммунитета, изменением антигенной структуры циркулирующих штаммов *B. pertussis* и, как следствие, недостаточной эффективностью современных вакцин.

Коклюш является опасным не только в связи с увеличением числа заболеваемости, но и по причине увеличения числа тяжелых форм, ведущих к летальному исходу.

Профессор О.П. Попова привела данные о возрастной структуре больных, госпитализированных в инфекционную клиническую больницу № 1 г. Москвы по поводу КИ в 2023 г. Преобладающей группой (50% из общего количества) были дети первого года жизни, из них у 1/3 наблюдались тяжелые формы заболевания.

Тяжесть течения коклюша также определялась сочетанной инфекцией, самым неблагоприятным сочетанием является КИ и цитомегаловирусная. Могут утяжелять течение коклюша сочетания с микоплазменной, хламидийной, пневмоцистной и коронавирусной инфекциями. Сочетание коклюша с сезонными ОРВИ в клинической практике составляет более 50% случаев. При этом наложение ОРВИ усиливает клинические проявления

коклюша и является причиной развития бронхолегочных осложнений. Проблема микст-инфекции — основная проблема гиподиагностики коклюша.

Основными ошибками в клинической диагностике коклюша являются:

- 1) недооценка возрастных особенностей течения коклюша;
- 2) несвоевременная оценка клинических критериев тяжести, особенно у детей в возрасте до 1 года;
- 3) несвоевременная оценка микст-инфекций, обуславливающих осложненное течение коклюша;
- 4) не принимается во внимание возможность установления клинического диагноза.

Как подчеркнула докладчик, чем раньше ребенок поступит на госпитализацию в связи с КИ, тем выше шанс благоприятного исхода.

Коклюш характеризуется высоким индексом контагиозности, в связи с чем известны и «семейные» очаги коклюша, когда в одной семье четверо детей перенесли коклюш в сочетании с ОРВИ в среднетяжелой форме, двое из них — с развитием обструктивного бронхита.

К сожалению, и в наши дни существуют мифы в отношении коклюша. Считается, что дети старшего возраста и взрослые не болеют коклюшем, поскольку вакцинация от коклюша способна защитить в течение всей жизни.

Напомним, что КИ у детей старшего возраста встречается в 25,2% случаев среди диагностированных случаев, из них в 37,7% случаев — дети от 7 до 11 лет, в 62,3% случаев — от 12 до 17 лет.

Во второй части своего доклада О.П. Попова отметила, что, согласно позиции ВОЗ, вакцинация беременных женщин является экономически эффективной стратегией для защиты младенцев, не достигших возраста вакцинации. Учитывая тяжелое течение коклюша и наличие летальных исходов у детей первых месяцев жизни, целесообразно проведение вакцинации беременным с целью создания у новорожденного пассивного иммунитета.

В настоящее время 45 стран мира проводят вакцинацию беременных во II и III триместре беременности ацеллюлярными вакцинами.

Лектор поделилась результатами серологического скрининга новорожденных, проводившегося в 2022 г. на базе кафедры детских инфекционных болезней РМАНПО для оценки наличия/отсутствия антител к антигенам коклюшного микроба у 52 младенцев. В ходе наблюдения было получено, что у 9 детей выявлены противокклюшные IgG-антитела, незначительно превышающие пороговый уровень (> 18 Ед/мл), а у 3 антитела определялись в пределах 45–70 Ед/мл, что свидетельствовало о перенесенной КИ у матери.

Профессор отметила, что коклюш является важной проблемой инфектологии с сохранением актуальности всех аспектов, требующих своевременных научно-практических решений. Мировой опыт борьбы с заболеваемостью коклюшем убедительно доказал, что специфическая профилактика заболевания является достаточно эффективным средством борьбы с этой инфекцией только при условии проведения иммунизации в полном объеме в соответствии с требованиями ВОЗ.

Завершился симпозиум докладом **Людмилы Михайловны Большаковой** «Опыт реализации регионального календаря профилактических прививок г. Москвы и перспективы развития», в котором лектор напомнила, что национальный календарь прививок — это документ, разработанный и утвержден-

ный Министерством здравоохранения Российской Федерации. В рамках НКПП установлены сроки иммунизации и типы вакцин, которые используются для вакцинации населения в массовом порядке и из средств федерального бюджета.

В настоящее время НКПП включает в себя защиту от 12 инфекционных заболеваний. Распоряжением правительства Российской Федерации от 15 сентября 2020 г. и 18 февраля 2023 г. разработан план мероприятий по реализации Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 г. Согласно Стратегии, в 2025 г. в НКПП будет внесена вакцинация против МИ, РИ, а также произойдет расширение контингентов по вакцинации против пневмококковой инфекции. Двумя годами позже — в 2026 и 2027 гг. — в календарь будет внесена вакцинация против вируса папилломы человека (ВПЧ) и ВО соответственно.

Известно, что органы местного самоуправления имеют право издавать правовые акты, содержащие нормы по охране здоровья в соответствии с нормативно-правовыми актами федерального уровня. Именно РКПП — это инструмент реализации основных стратегий вакцинопрофилактики, который направлен на обеспечение инфекционной безопасности населения России в «переходный» период. В целях своевременной и качественной реализации Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней необходимо активизировать в регионах работу по разработке и внедрению РКПП с приоритетным включением актуальных для профилактики инфекций и нозологических форм, а также групп риска.

Далее в своем докладе лектор рассказала о региональном календаре г. Москвы, который постоянно совершенствуется. Если в 2001 г. календарь включал в себя защиту от 10 инфекций, то в настоящее время (с учетом эпидемиологической ситуации и финансовых возможностей) имеет в своем составе защиту от 17 инфекционных заболеваний.

Учитывая тот факт, что Москва — это мегаполис с высокой миграцией и плотностью населения, с большой вероятностью распространения инфекционных заболеваний воздушно-капельным путем и показателями заболеваемости выше среднестатистических по России, в 2023 г. финансирование РКПП увеличилось в 12 раз.

Вакцинация против РИ включена в РКПП г. Москвы в 2014 г. для детей раннего возраста с целью поэтапного достижения охвата до уровня 90–95%.

Иммунизация против вирусного гепатита А (ВГА) включена в Московский РКПП в 2009 г. для детей с 3–6 лет жизни. Целью программы является широкомасштабная иммунизация с ежегодным увеличением охвата вакцинацией детей 3–6 лет перед посещением детского дошкольного коллектива.

ВО на сегодняшний день остается «недоуправляемой» инфекцией, поскольку заболеваемость остается высо-

кой. ВО включена в РКПП г. Москвы с 2009 г. для детей в возрасте 1–6 лет. Целью вакцинации является поэтапное достижение охвата прививками до уровня 85–90%.

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) является высококонтагиозным заболеванием и введена в календарь профилактических прививок для девочек 12–13 лет с 2009 г., в последней версии календаря (Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 18.11.2019 № 975) иммунизация проводится двукратно с интервалом в 6 мес. За 14 лет использования вакцины против ПВИ охват вакцинацией увеличился в 10,5 раз. Однако целью программы профилактики ПВИ является поэтапное увеличение охвата иммунизацией до 70%, расширение подлежащих контингентов за счет проведения гендерно-нейтральной вакцинации и более раннего старта вакцинации (с 9 лет).

После включения в РКПП г. Москвы вакцины против МИ ежегодно профилактическую прививку получают 140–170 тыс. детей в возрасте 3–6 лет перед поступлением в детские общеобразовательные организации. Более 38% детей с 3–9-летнего возраста привиты против МИ (по состоянию на февраль 2024 г.). Однако, учитывая высокую заболеваемость МИ, с 2024 г. в рамках РКПП планируется вакцинация детей начиная с возраста 9 мес до 6 лет.

Кроме того, в ближайшее время планируется поэтапное расширение РКПП в отношении МИ. На первом этапе — вакцинация детей с 9 мес до 6 лет с использованием конъюгированных вакцин; на втором этапе — достижение уровня охвата вакцинацией не менее 50–70% среди детей с 9 мес до 6 лет; на третьем — вакцинация подростков 13–17 лет как группы риска в связи с повышенным уровнем носительства возбудителей МИ.

В завершение симпозиума Л.Н. Большакова остановилась на основных перспективах развития РКПП:

- 1) поэтапное увеличение охвата вакцинацией против РИ детей первого года жизни до 90–95%;
- 2) увеличение охвата вакцинацией против ВО детей с 12-месячного возраста и охвата вакцинацией против ВГА детей с 3 до 6 лет жизни перед поступлением в детские дошкольные образовательные организации;
- 3) расширение контингентов, подлежащих вакцинации против МИ, за счет вакцинации детей начиная с 9-месячного возраста, которые имеют повышенный риск заболеваний, связанных с МИ, и рассмотрение возможности иммунизации подростков;
- 4) расширение контингентов, подлежащих вакцинации против ВПЧ, за счет включения в программу иммунизации девочек и мальчиков с 9-летнего возраста с поэтапным достижением 70% охвата вакцинацией;
- 5) рассмотрение возможности перехода к использованию вакцины АаКДС для третьей ревакцинации в рамках РКПП.

## Симпозиум «Малые дозы в большой педиатрии»

*В рамках научной программы XXV Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» 2 марта 2024 г. при поддержке ООО «Хеель Рус» состоялся симпозиум «Малые дозы в большой педиатрии», на котором отечественные эксперты обсудили эффективность и безопасность гомеопатических препаратов, применяемых у детей, в соответствии с современными принципами доказательной медицины.*

Открывая заседание, к.б.н. **Елена Владимировна Вербицкая** отметила, что практикующие врачи ожидают получить от лекарственных средств прежде всего доказанную эффективность и действенность, безопасность, а также препараты должны иметь понятные показания и противопоказания, четкие правила дозирования и др. Однако более 50% лекарственных средств назначаются нерационально, что приводит к неправильному применению препаратов пациентами. При этом 10% от всех госпитализаций связаны с побочным действием лекарств, а 80–90% лекарственных средств, применяемых в педиатрии, не проходят клинических исследований в детской популяции. Поэтому одной из основных проблем в педиатрической практике является применение лекарств off-label (вне инструкции). Помимо этого, не менее важной проблемой является режим дозирования препаратов. По данным различных авторов, 90% лекарственных средств в неонатологии назначается вне инструкции, 45% — в стационарах разного профиля и 10–20% — в амбулаторных условиях. Е.В. Вербицкая подчеркнула, что проблема назначения лекарственных средств off-label актуальна не только на территории Российской Федерации, но и в других странах мира. Согласно базе данных [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), на 2022 г. зарегистрировано более 429 тыс. различных клинических исследований, из которых всего лишь 6,7% проводится у детей. Со временем этот показатель увеличивается, но не так активно, как хотелось бы. Также Е.В. Вербицкая добавила, что зачастую в педиатрической практике при назначении препаратов используется метод экстраполяции, когда опыт применения тех или иных лекарственных средств из взрослой популяции переносится на детскую, основываясь не на клинических исследованиях, а на субъективном опыте врача. При этом экстраполяция не может быть использована в случаях, когда течение заболевания или ответ на медицинское вмешательство у детей отличаются от таковых у взрослых. Также она отметила, что при помощи экстраполяции нельзя прогнозировать нежелательные явления от проводимой терапии.

Говоря о фармакометрике, Е.В. Вербицкая обратила внимание, что у детей она тоже отличается по многим параметрам, таким как метаболизм, всасывание, распределение и выведение. В связи с этим применение лекарственных средств у детей требует особого внимания и правильного расчета дозировки. Также она добавила, что для принятия решения о назначении какого-либо препарата необходимо опираться на принципы доказательной медицины, и уточнила, что в настоящее время доказательная медицина претерпевает изменения, так как меняются типы клинических исследований. Появляются адаптивные методы, мастер-протоколы, исследования по разработке

биомаркеров и другие современные направления. Одним из таких перспективных методов является RWD/RWE (Real World Data / Real World Evidence) — данные реального мира и доказательства реального мира.

В заключение Е.В. Вербицкая подчеркнула необходимость проведения грамотных и надежных клинических исследований, в том числе методологически правильно спланированных исследований RWD/RWE, на основании которых могут быть получены убедительные доказательства эффективности и безопасности лекарственных препаратов.

Продолжая дискуссию, профессор, д.м.н. **Лилия Евгеньевна Зиганшина** выступила с докладом об иерархии доказательств эффективности лекарственных препаратов. Докладчик уточнила, что в некоторых странах, в частности в Европе, после регистрации лекарственного средства фармакологические компании берут на себя ответственность проводить постмаркетинговые исследования, которые позволяют оценить безопасность. Однако в 70% случаев постмаркетинговые исследования даже не были начаты в течение 5 лет после регистрации (по данным на 2007 г.).

В качестве информативной базы Л.Е. Зиганшина привела в пример Кокрейновскую библиотеку, в которой можно найти достоверную медицинскую информацию, отвечающую современным требованиям. Обращаясь к исторической справке, Лилия Евгеньевна отметила, что данная организация названа в честь Арчибальда Кокрейна, шотландского врача, который в 1972 г. издал основополагающую книгу «Эффективность и результативность: случайные размышления о системах здравоохранения» (Effectiveness and Efficiency: Random reflections on Health Services). По словам Л.Е. Зиганшиной, в основе Кокрейновской методологии лежит не только метаанализ, но и методы, которые позволяют управлять смещением или систематической ошибкой. В связи с тем, что метаанализ — это статистический инструмент, который не всегда бывает точным, Кокрейновские систематические обзоры делают большой акцент на критической оценке и управлении смещением.

Докладчик напомнила, что доказательная медицина начинается с оценки эффективности лечения, которая проводится методами наблюдения (обсервационные исследования) и эксперимента (клинические исследования). Также Л.Е. Зиганшина добавила, что случайность в исследованиях играет большую роль, поскольку она может демонстрировать различия между группами, когда реальных различий нет, или, наоборот, не демонстрирует различия между группами, когда они в действительности есть. По мнению автора доклада, одним из методов преодоления проблемы случайности является увеличение размера выборки. Так, в 2006 г. была предложена

иерархия доказательств дизайнов клинических исследований, которая состояла из девяти уровней. Возглавляла эту иерархию систематический обзор с метаанализом и рандомизированные клинические исследования. В 2016 г. американский врач Мохаммед Хасан Мурад с коллегами предложил новую иерархию доказательств, которая отделила систематические обзоры с метаанализом и сделала акцент на методологии систематических обзоров, позволяющих детальнее изучить проведенные исследования, дать им критическую оценку и получить возможность управлять смещением.

В завершение своего доклада Л.Е. Зиганшина отметила, что, прежде чем начинать какое-либо исследование, необходимо провести систематический обзор исследований, проводившихся ранее, а в некоторых случаях систематическую ошибку можно исключить без проведения рандомизированных исследований. Также она добавила, что систематические обзоры Кокрейновской библиотеки, управляющие смещением, позволяют принимать правильные решения в здравоохранении, медицинской науке и в образовании.

Обсуждение продолжила профессор, д.м.н. **Елена Валериевна Мелехина**, которая подробно представила основные принципы доказательной медицины и различные этапы разработки клинических рекомендаций. Также она обратила внимание на то, что все проекты клинических рекомендаций публикуются на сайте профессиональных сообществ, где различные специалисты имеют возможность принять участие в их обсуждении.

Далее Е.В. Мелехина напомнила о шкале оценки достоверности доказательств, которая на сегодняшний день имеет пять уровней. Под самым слабым уровнем достоверности доказательств подразумеваются обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов. На следующем уровне базируются несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев и исследование «случай – контроль». На третьем уровне достоверности доказательств стоят нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные. Далее следуют отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, исключая метаанализ. А возглавляет шкалу систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа. Спикер отметила, что для каждого уровня достоверности доказательств имеется уровень убедительности рекомендаций.

Затем выступил академик РАН, профессор, д.м.н. **Александр Васильевич Горелов**, который, резюмируя сообщения коллег, рассказал о правовых аспектах применения лекарственных средств, а именно гомеопатических препаратов, и напомнил, что гомеопатия разрешена на законодательном уровне — приказом Минздравмедпрома Российской Федерации от 29 ноября 1995 г. № 335 «Об использовании метода гомеопатии в практическом здравоохранении», Федеральным законом от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», а также информационным письмом Комитета Государственной Думы Федерального Собрания Российской Федерации по охране здоровья «О правомерном назначении врачами гомеопатических лекарств» (письмо № ТФС-3/221 от 18 сентября 2017 г.). Данные законодательные документы говорят о соответствии гомеопатических препаратов тем же требованиям в сфере обращения, что и лекарственные средства из других групп.

Профессор А.В. Горелов уточнил, что на данном симпозиуме будут обсуждаться эффективность и безопасность многокомпонентных гомеопатических препаратов, производимых компанией «Хеель Рус», с учетом принципов доказательной медицины, некоторые из которых включены в отечественные клинические рекомендации, например по острому синуситу и среднему отиту, и большинство из которых в настоящее время входят в перечень ключевых препаратов, используемых спортсменами сборных команд Российской Федерации.

А.В. Горелов добавил, что, согласно данным первого Глобального саммита ВОЗ по народной медицине, который был проведен в августе 2023 г., для миллионов людей во всем мире первым источником помощи при возникновении проблем, влияющих на их здоровье и благополучие, является народная медицина. При этом 40% фармацевтических препаратов имеют в своей основе натуральные компоненты, а целый ряд важнейших лекарственных средств являются производными от средств народной медицины. Более того, в марте 2022 г. в ответ на возросшую актуальность и востребованность народной медицины ВОЗ создала первый глобальный центр по народной медицине.

Далее профессор, д.м.н. А.В. Горелов перешел от общих вопросов к частным и рассказал о наиболее часто используемых в педиатрической практике гомеопатических препаратах компании «Хеель Рус». Так, например, Вибуркол, зарегистрированный в Российской Федерации как гомеопатический лекарственный препарат, не имеет возрастных ограничений и может быть применен в составе комплексной терапии при лечении респираторных заболеваний у детей, а также для снятия клинических проявлений при прорезывании молочных зубов. К вопросу о Вибурколе профессор, д.м.н. **Олег Витальевич Калужин** добавил, что, согласно инструкции, на один суппозиторий приходится 1,1 мг *Chamomilla recutita* (ромашка аптечная) в первом десятичном разведении (D1), что имеет ключевое значение в реализации биологических и фармацевтических эффектов. В состав ромашки аптечной входят биологически активные терпеноиды, фенольные соединения и флавоноиды, благодаря которым она обладает большим перечнем биологических и фармакологических эффектов. Далее профессор, д.м.н. Е.В. Мелехина продемонстрировала результаты постмаркетинговых клинических исследований препарата Вибуркол, которые показали противовоспалительное действие препарата у группы детей и младенцев ( $n = 321$ ) с симптомами респираторной инфекции и с лихорадкой, а также его хорошую переносимость. По данным нерандомизированного многоцентрового проспективного наблюдательного когортного исследования, Вибуркол показал снижение выраженности проявлений симптомов острой респираторной инфекции у детей с рождения. На сегодняшний день препарат Вибуркол имеет пятый, четвертый и третий уровни достоверности доказательств.

Обсуждая эффективность Эуфорбиума композитума Назентропфена С, профессор, д.м.н. А.В. Горелов отметил, что на этапе доклинических исследований у препарата была выявлена способность ингибировать репликацию вирусов, а именно респираторно-синцитиального (РС) вируса и вируса простого герпеса первого типа, на 30–40%. Помимо этого, на культурах цельной крови было показано, что различные компоненты препарата могут влиять на активность интерферона альфа и ряд других цитокинов. В клинических плацебо-контролируемых исследованиях выявлено, что Эуфорбиум композитум эффективно уменьшает симптомы сину-

сита, а также улучшает проходимость носовых ходов. Клинические наблюдательные исследования продемонстрировали сопоставимую эффективность данного препарата с другими сосудосуживающими средствами, однако переносимость его была значительно лучше. Также он добавил, что Эуфорбиум композитум разрешен у детей с 4 лет и может использоваться более 2 нед.

Профессор, д.м.н. О.В. Калюжин подчеркнул, что в состав Эуфорбиума композитума входят *Euphorbium* (молочай) и *Pulsatilla pratensis* (прострел луговой) в концентрациях, допустимых для расчетов. Молочай — это растение, применяемое в лечебных целях со времен до нашей эры, и сегодня по-прежнему к данному растению сохраняется большой научный интерес, возраставший с каждым годом. В результате исследований было выявлено, что биологические свойства молочая варьируют от антиоксидантных, антимикробных, противовирусных, пестицидных, ранозаживляющих, антивозрастных и гипогликемических эффектов до ингибирующих активность целевых ферментов, таких как холинэстераза и ксантиноксидаза. Также молочай включает в себя биологически активные битерпеноиды, тритерпены, стиролы, сесквитерпены и фенольные соединения. Именно эти компоненты в измеримых концентрациях реализуют лиганд-рецепторное взаимодействие и обеспечивают биологические и фармакологические эффекты.

Профессор, д.м.н. Е.В. Мелехина представила результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования с участием 3000 пациентов, продемонстрировавшие эффективность Эуфорбиума композитума при различных нозологиях. Данный препарат имеет третий и второй уровни достоверности доказательств.

Далее обсуждались эффективность и безопасность гомеопатического препарата Энгистол в форме подъязычных таблеток. Академик РАН, профессор, д.м.н. А.В. Горелов продемонстрировал доклинические исследования, которые показали воздействие Энгистола на продукцию интерферона гамма и альфа, стимуляцию гранулоцитарного фагоцитоза и противовирусного ответа лейкоцитов и нейтрофилов, снижение репликации некоторых вирусов в инфицированных клетках, повышение фагоцитарной активности и количества активных макрофагов, а также снижение секреции провоспалительных цитокинов. В клинических плацебо-контролируемых исследованиях было отмечено улучшение дыхательной функции и повышение активности гранулоцитов у больных бронхиальной астмой. По результатам клинических наблюдательных исследований, более высокий процент пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями достиг улучшения симптомов в первые 3 дня от начала приема Энгистола по сравнению со стандартной терапией, также была выявлена тенденция к более быстрому снижению симптоматики и частоты РС-инфекции у новорожденных. Профессор, д.м.н. О.В. Калюжин добавил, что одним из компонентов данного препарата является *Vincetoxicum hirundinaria* (ластовень лекарственный) в шестом десятичном разведении (D6), и даже при таком значительном разведении нанограммовые концентрации обеспечивают пикограммовые концентрации в тканях, способствуя лиганд-рецепторному взаимодействию. При этом в состав ластовня лекарственного входят такие биологически активные компоненты, как липофильные соединения и флавоноиды, которые наделяют лекарственное средство иммуностимулирующим и иммуномодулирующим свойствами, а также хлорогеновая кислота, дериваты катехина и антофин, которые обеспечивают препарату антиоксидантную и противовоспалительную

эффективность. Также докладчик рассказал о некоторых экспериментальных исследованиях, подтверждающих дозозависимость биологической и фармакологической активности препарата. На модели РС-вирусной инфекции было продемонстрировано, как дозозависимость Энгистола усиливает фагоцитарную функцию альвеолярных макрофагов ( $p < 0,001$ ). С увеличением концентрации Энгистола усиливается противовоспалительный эффект, о чем говорит снижение выработки IL-1B, IL-6, TNF- $\alpha$  (значения  $p$  варьировали от  $< 0,05$  до  $< 0,001$ ) и хемоаттрактанта кератиноцитов ( $p < 0,05$ ). По данным лабораторных исследований было выявлено, что Энгистол стимулирует высвобождение IFN- $\alpha$ . Помимо этого, при исследовании *in vitro* наблюдалось уменьшение измеренных методом ИФА концентраций вирусных белков аденовируса 5-го типа на 73% и вируса простого герпеса 1-го типа на 80%, а также было продемонстрировано подавление образования бляшек РС-вируса. Однако при увеличении степени разведения Энгистола его способность подавлять репликацию вирусов снижалась, что подтверждает дозозависимость. Таким образом, можно сделать следующий вывод: чем выше доза Энгистола, тем выше терапевтический эффект. В завершение О.В. Калюжин еще раз обратил внимание, что четкая дозозависимость говорит о наличии лиганд-рецепторного взаимодействия.

Продолжая дискуссию, профессор, д.м.н. Е.В. Мелехина представила данные клинического исследования по изучению эффективности применения Энгистола у детей с РС-вирусной инфекцией, согласно которым было выявлено повышение уровня фагоцитарной активности ( $p = 0,008$ ), которое коррелирует не только с быстрым выздоровлением, но и со снижением риска повторного заболевания через 6 мес после перенесенной инфекции. Так, при контрольном наблюдении через 6 мес более чем у 40% детей, получавших Энгистол, отмечался рецидив РС-инфекции, что было значительно меньше, чем у детей, получавших плацебо (более 80%). По результатам двойного слепого плацебо-контролируемого исследования отмечено, что добавление препарата Энгистол к стандартной схеме лечения способствует ускорению регресса симптомов с 5-го дня терапии в сравнении с плацебо ( $p = 0,058$ ). Учитывая результаты многочисленных клинических исследований, препарат Энгистол имеет второй уровень достоверности доказательств.

Подводя итог обсуждения эффективности гомеопатических средств, профессор, д.м.н. О.В. Калюжин на примере препарата Траумель С продемонстрировал, от чего зависит их биологическая и клиническая эффективность. Так, например, согласно инструкции, Траумель С зарегистрирован как гомеопатическое средство, в состав которого входит 14 различных компонентов, которые имеют измеряемую концентрацию в итоговом продукте. Большинство компонентов подвержено вторичному десятичному разведению, при этом даже такое разведение позволяет измерить концентрацию активного компонента и оценить его эффективность.

В завершение симпозиума отечественные эксперты пришли к выводу, что многокомпонентные гомеопатические препараты компании Хеель известны и применяются в клинической практике давно, в том числе в аллопатической медицине, благодаря своему высокому профилю эффективности и безопасности, а также определяемому содержанию активных компонентов в составе. Возможно рекомендовать проведение рандомизированных клинических исследований совместно с клиницистами и фармакологами для усиления доказательной базы.

## Симпозиум «Дефицит магния в педиатрической практике: версии и контраверсии»

3 марта 2024 г. в рамках XXV Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» состоялся симпозиум «Дефицит магния в педиатрической практике: версии и контраверсии».

В симпозиуме приняли участие д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующая отделом научно-информационного развития НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» **Виля Ахтямовна Булгакова** и к.м.н., руководитель 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» **Георгий Арчилович Каркашадзе**.

Открывая симпозиум, В.А. Булгакова отметила, что состояние здоровья детей, особенно в условиях снижения численности детского населения, является актуальной медико-социальной проблемой. Однако за последние пятьдесят лет во всем мире отмечается рост числа хронических заболеваний и инвалидности среди детей и подростков, в основном из-за болезней органов дыхания, метаболических нарушений и ожирения, психических расстройств и нарушений нервного развития. В Российской Федерации, по данным лонгитюдных исследований, за последнее десятилетие в два раза увеличилось число школьников с хроническими заболеваниями и функциональными нарушениями. А по данным Роспотребнадзора, большая часть нарушений здоровья связана с нерациональным питанием детей, избыточным потреблением соли, сахара, мучных продуктов, недостаточным потреблением овощей и фруктов. Как известно, рациональное питание детей — один из основных факторов, определяющих сохранение их здоровья и высокие адаптивные возможности. Между тем, по данным различных исследований, лишь у небольшой части детского населения Российской Федерации питание можно считать оптимальным и сбалансированным: с одной стороны, дети едят вдоволь, а с другой — недоедают. Почему так? Дело в том, что изменение рациона питания современного человека привело к появлению новых микронутриентных дефицитов («скрытый голод»). А длительный дефицит микронутриентов сопровождается формированием болезней. К числу самых значимых микронутриентов в отношении возможного дефицита их поступления с пищей относится магний. По данным эпидемиологических исследований, частота встречаемости дефицита магния в популяции в мире достигает 46%. По данным исследования в Российской Федерации, дефицит магния обнаружен у 58% детей, уровень магния на нижней границе нормы — у 12% детей; таким образом, практически две трети детского населения имеют проблемы с содержанием магния в организме. Недостаточность магния в организме обуславливает большое число расстройств и ассоциируется с соматическим и психоневрологиче-

ским здоровьем детей и подростков. Одно из ведущих мест в структуре признаков магниевого дефицита занимают нервно-психические нарушения и низкая стрессоустойчивость.

В докладе, посвященном взаимосвязи стресса и дефицита магния у детей разного возраста, Г.А. Каркашадзе отметил, что стрессовые расстройства и психическое напряжение не являются редкостью в педиатрической практике и встречаются у детей разных возрастных групп с примерной частотой от 12 до 20%. Г.А. Каркашадзе напомнил, что учение о стрессе разработал и сформулировал Ганс Селье, канадский ученый австро-венгерского происхождения, еще в 1936 г. При этом он рассматривал стресс как ответ на любые предъявленные организму требования и считал, что с какой бы ситуацией ни столкнулся организм, с ней можно справиться двумя типами реакций: активной (борьбой) и пассивной (бегством от трудностей или готовностью их терпеть).

Стресс — неспецифическая реакция организма на ситуацию, которая требует большей или меньшей функциональной перестройки организма, соответствующей адаптации к данной ситуации. Как правило, со словом «стресс» связаны только негативные ассоциации. Однако Г. Селье писал: «Весьма важно и его стимулирующее, созидательное, формирующее влияние в процессе обучения и работы. Но стрессовые воздействия не должны превышать адаптационные возможности человека, в противном случае могут возникнуть ухудшение самочувствия и даже заболевания — соматические или невротические».

Именно поэтому выделяют два вида стресса: позитивный (эустресс), вызванный положительными эмоциями, мобилирующий организм на целеустремленность, продуктивные действия, достижения поставленных целей, и негативный, разрушительный (дистресс), с которым организм не может справиться, что повлечет за собой серьезные последствия.

У детей часто эмоциональные переживания носят позитивный характер, однако стрессорный фактор способен стать причиной и отрицательных эмоций, что нередко приводит к невротическим и психосоматическим расстройствам. Это возникает, когда сила отрицательных эмоций достигает такой степени, что нарушает психику, поведение и образ жизни ребенка.

Г.А. Каркашадзе напомнил, что физиологическую систему активируют не только физические факторы, но и даже просто мысли о них. Также докладчик рекомендовал рассматривать в основе стрессовой уязвимости взаимодействие и взаимовлияние нескольких факторов, таких, например, как: 1) интенсивность стрессора; 2) генетика стресс-реагирования; 3) личностные установки (характер); 4) состояние организма; 5) внешняя

среда. Известно, что уровень кортизола при стрессе связан с геном транспортера серотонина *HTTLPR*.

Г.А. Каркашадзе привел данные зарубежных исследований, согласно которым генетическая предрасположенность к нарушению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (с геном транспортера серотонина *HTTLPR*), выраженная в уровне кортизола в бодрствующем состоянии, выявляется у людей уже в возрасте 9 лет. На примере посттравматического синдрома (ПТСР) показано, что генетическое влияние на когнитивные способности до контакта со стрессором объяснило 5% вариаций ПТСР, но все 100% взаимосвязи между когнитивными способностями и ПТСР объяснялись общими генами.

Докладчик напомнил, что имеют значение и стресс-индуцированные эпигенетические феномены. Накопление стресса усваивается как приобретенная информация, обозначаемая термином «эпигенетическая память», и может передаваться по наследству. Так, более чем у трети беременных женщин (35,64%) имеется тревожно-амбивалентное материнское отношение к будущему ребенку; женщинам с подобным типом переживания во время беременности свойственны тревоги, страхи, беспоконство; эта подгруппа характеризуется пониженной или, наоборот, повышенной ценностью вынашиваемого ребенка. Высокая частота патологических состояний у беременных — гипертонии, гиперлипидемии, ожирения, диабета 2-го типа — наряду с тревожным реагированием во время беременности влияют на постнатальный период жизни ребенка, в том числе связаны и с расстройствами его стрессового реагирования.

В типологию стрессового реагирования вносит вклад и стиль воспитания — тревожные родительские установки и гиперопека. Установлено, что у детей, которые выросли в неполной семье, уровень метилирования гена рецептора кортизола более высокий, чем у детей, которые выросли в полной семье.

Причины формирования хронического стресса у детей многообразны. Специфические стрессовые расстройства могут зависеть также и от возраста детей: до 2 лет — разлука с близкими, частые переезды; 3–6 лет — трансформация нормотипичных страхов в невротические; нарушение детских-родительских отношений, расстройства адаптации в детском саду; 7–9 лет — школьная дезадаптация; 10–13 лет — школьная неуспешность, нарушение отношений со сверстниками; 14–17 лет — конфликты с родными и сверстниками, подготовка к экзаменам, зависимости, неуспешность в среде сверстников.

Г.А. Каркашадзе отметил, что проявления стрессовой дезадаптации у детей дошкольного возраста часто неспецифичны. Например, у детей первого года жизни после воздействия стрессора могут возникнуть нарушения засыпания и поддержания сна, срыгивания, вялый аппетит, изменения частоты стула — эти симптомы способны продолжаться от нескольких дней до 4 нед. У детей от 1 года до 3 лет нарушения засыпания, частые просыпания, капризы, непослушание, возбудимое поведение, аффективно-респираторные пароксизмы, задержка речевого развития, речевые запинки, особенности поведения (отрешенность, замкнутость, страх контактов с малознакомыми людьми, патологическая привязанность к родителю, провокации и пр.) могут длиться от недели до нескольких месяцев. Детей от 3 до 7 лет беспокоят частые просыпания, усиление страхов, парасомнии, заикание, мутизм, невротические реакции, невротические тики, невротический энурез,

тревожно-фобические расстройства, апатия, особенности поведения; продолжительность от нескольких недель до 6–12 мес.

Докладчик также отметил, что терапевтические подходы к коррекции стрессовых расстройств напрямую зависят от их причины и клинических проявлений. В стратегии терапии выделяют общеукрепляющие мероприятия, психотерапию, симптоматические и патогенетические методы лечения. К патогенетической терапии относятся антидепрессанты, психостимуляторы, транквилизаторы, однако их применение в педиатрической практике крайне ограничено и может быть назначено только психоневрологом по особым показаниям.

Г.А. Каркашадзе подчеркнул, что препаратами выбора при стрессовых расстройствах у детей являются лекарственные средства, содержащие магний. Он также отметил, что магнийсодержащие препараты могут назначаться широким кругом врачей-специалистов, в том числе и педиатрами. Известно, что стресс и дефицит магния являются взаимосвязанными процессами, усугубляющими друг друга. Магний регулирует выработку катехоламинов, кроме того, он ограничивает возбудимость глутаматных (NMDA) рецепторов гиппокампа. Соответственно, дефицит магния снижает стрессоустойчивость организма. В частности, обусловленный дефицитом магния избыток катехоламинов потенцирует вазоконстрикторную реактивность, что приводит к повышению артериального давления. Причем стресс и дефицит магния взаимозависимы. Выброс адреналина и норадреналина при стрессе усиливает выведение магния из клеток, повышая одновременно его концентрацию в моче. Таким образом, образуется порочный круг дефицита магния, который стабильно поддерживает низкую стрессоустойчивость. На практике низкая стрессоустойчивость у детей реализуется в различного рода нарушениях поведения, вегетативных и психосоматических расстройствах, артериальной гипертензии, частых острых респираторных заболеваниях. Проявления стресса в виде агрессивности и гневливости также могут быть обусловлены дефицитом магния. Дефицит магния может вести к повышенной тревожности, депрессивному кругу расстройств. С позиций лучшей усвояемости и клинической эффективности наиболее приемлемыми для коррекции дефицита магния являются препараты, в которых магний представлен в виде органических солей (цитрат, лактат, пидолат). Так, абсорбция на уровне желудочно-кишечного тракта для лактата и цитрата магния составляет до 30–40%, в то время как для сульфата и оксида магния она приблизительно равна 5%.

В комбинированных препаратах дополнительно к органическим солям магния используется пиридоксин. Таков, например, Магне В<sub>6</sub>. Пиридоксин улучшает всасывание органических солей магния, повышает проницаемость клеточной мембраны для магния, увеличивая таким образом его внутриклеточную концентрацию. Существуют несколько комбинированных (магний и пиридоксин) лекарственных форм, которые отличаются составом органических солей магния, содержанием магния и формой вещества. Г.А. Каркашадзе обратил внимание, что важно знать об индивидуальных различиях этих препаратов для выбора оптимальной формы в каждом конкретном случае. Проведенные исследования показали, что при приеме жидкой (ампулированной) формы препарата Магне В<sub>6</sub> достигаются максимально быстрое насыщение магнием и его более высокая концентрация в плазме крови, а прием таблетированной формы обеспечивает пролонгированное удержание высоких

концентраций магния в эритроцитах. Таким образом, ампульная форма более эффективна в ситуациях относительно острых и выраженных падений концентрации магния, а таблетированная — в ситуациях относительно стабильного хронического дефицита микронутриента. Помимо стандартной таблетированной формы, в которой содержится лактат магния и пиридоксин, перспективно применение усиленной (форте) формы, в которой содержание магния и пиридоксина в два раза выше (соответственно, уменьшается число принимаемых таблеток), а в качестве органической соли используется цитрат. Цитраты помогают расщеплять жиры, ускоряют обмен веществ и устраняют чувство голода, поэтому предпочтительны в случаях ожирения. Кроме того, они участвуют в синтезе коллагена типа I, поэтому особенно показаны при выраженных соединительнотканых дисплазиях. Суточная потребность в магнии естественным образом увеличивается с возрастом: в 1 год — 75 мг/сут, в 3 года — 80 мг/сут, в 8 лет — 130 мг/сут, в 13 лет — 240 мг/сут, в 18 лет — 360 (девушки) и 410 мг/сут (юноши).

Ведущие отечественные исследователи рекомендуют назначать препараты магния исходя из расчета 5–15 мг/кг/сут. Хотя механический пересчет может создать иллюзию значительного превышения суточной потребности, следует учесть, что в организме усваивается лишь 30–40% препаратного магния. Кроме того, несмотря на важность одновременной коррекции пищевого рациона, не следует забывать, что речь идет о повышенных потребностях в магнии при его дефиците. Конкретная дозировка в пределах выбранного интервала 5–15 мг/кг/сут определяется с учетом выраженности дефицита магния и гипомagneмиеми, остроты состояния, наличия или отсутствия возможности коррекции пищевого рациона. Кратность приема — 2–3 раза в день. Рекомендуемая длительность курсов лечения составляет от 1 до 3 мес, продолжительность лечения зависит от скорости восполнения дефицита магния и купирования клинической симптоматики. В наиболее традиционных случаях хронического дефицита магния оптимальным для стойкого купирования симптоматики представляется двухмесячный курс. Месячный курс достаточен при острых состояниях (стрессы) и транзиторных дефицитах магния, например обусловленных временной сменой пищевого рациона или преходящим расстройством пищеварения. Преимуществом предназначенных для перорального приема препаратов Магне В<sub>6</sub> по сравнению с инъекционными препаратами (сернокислая магнезия) является практически полное отсутствие побочных эффектов.

Г.А. Каркашадзе заметил, что педиатрам приходится гораздо чаще сталкиваться со стрессорными проблемами у детей, чем врачам других специальностей. Педиатру важно не только своевременно распознать причину стресса, но и профилактировать его хронизацию с психологическими и соматическими последствиями. В настоящее время препараты магния в комбинации с пиридоксином составляют основу лечебных и реабилитационных мероприятий при стрессах у детей.

В.А. Булгакова продолжила симпозиум докладом по теме диагностики дефицита магния у детей и современных возможностей коррекции. Она напомнила, что принципиальное значение, которое магний имеет для терапии и профилактики, обусловлено фундаментальной ролью, которую этот макроэлемент играет в поддержании многочисленных биохимических процессов, протекающих в организме человека.

Магний — эссенциальный макроэлемент, определяющий жизнедеятельность всего организма на уровне клетки. Таких базовых макроэлементов в организме человека 4: натрий, калий, кальций и магний.

Магний в организме:

1) участвует в синтезе АТФ в митохондриях и энергообмене в клетках и тканях всего организма;

2) являясь природным антагонистом кальция, регулирует трансмембранный потенциал клетки и тем самым стабилизирует клеточную мембрану, а также препятствует развитию эндотелиопатии и тромбообразования;

3) регулирует работу более 800 ферментов, в том числе является кофактором ферментов, вовлеченных в метаболизм углеводов, и кофактором для нейроспецифических белков, играет роль в их экспрессии и тем самым принимает участие в реализации функций гематоэнцефалического барьера;

4) играет базовую роль в нейропротекции и нейропластичности на уровне клетки, стабилизируя работу ГАМК-рецепторов путем блокирования входа ионов кальция внутрь клетки, что защищает головной мозг от избытка возбуждающих аминокислот («эксайтоксичности») при патологии центральной нервной системы и болевых синдромах;

5) играет определяющую роль в синтезе нейромедиаторов, участвующих в регуляции настроения, активности, памяти, внимания, пищевого поведения, цикла «сон – бодрствование»;

6) стабилизирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и определяет адаптацию организма к различным стрессорным воздействиям;

7) нормализует процессы синтеза и распада катехоламинов;

8) участвует в утилизации свободных радикалов и продуктов их окисления.

Известно, что магний оказывает существенное влияние на иммунологический ответ как врожденной, так и адаптивной иммунной системы; участвует в активации макрофагов, адгезии и фагоцитарной активности лейкоцитов, пролиферации лимфоцитов и связывании эндотоксина с моноцитами, TCR-опосредованной активации T-клеток, снижении выработки провоспалительных цитокинов; играет важную роль в формировании соединительной ткани. При его дефиците синтез белков в соединительной ткани замедляется, активность матриксных металлопротеиназ увеличивается и внеклеточная матрица прогрессивно деградирует, так как структурная поддержка ткани (в частности, коллагеновые волокна) разрушается быстрее, чем синтезируется. Магний является кофактором в некоторых этапах метаболизма витамина D, таких как соединение витамина D со связывающим белком, синтез 25-гидроксивитамина D (25-(OH)D) и 1,25-гидроксивитамина D (1,25-(OH)2D), синтез 25-гидроксилазы и экспрессия рецептора витамина D. Дефицит магния также может приводить к снижению количества доступных рецепторов витамина D в целевых клетках. Поэтому концентрации 1,25(OH)2D в сыворотке крови часто остаются низкими у пациентов с дефицитом магния, несмотря на потребление витамина D.

Магний не синтезируется в организме — потребность в нем обеспечивается при употреблении качественной воды и продуктов, богатых этим жизненно необходимым макроэлементом. Согласно Нормам физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации (2021), у взрослых физиологическая потребность в магнии составляет 420 мг/сут, у детей — от 55 до 400 мг/сут.

В.А. Булгакова напомнила, что дефицит магния — это состояние, характеризующееся снижением концентрации магния в организме человека ниже оптимальных значений, что приводит к повышению риска развития различных заболеваний. Дефицит магния также представляет собой сниженную концентрацию внутриклеточного магния. Хронический дефицит магния отражает снижение уровня магния в клетках и костях, причем часто сопровождается нормальной концентрацией магния в крови, что нередко становится причиной ложного суждения об отсутствии дефицита магния. В докладе были представлены основные причины развития дефицита магния у детей:

- недостаточное поступление (диетические ограничения, термическая обработка продуктов, избыток углеводов, жиров, фосфатов и кальция в рационе, чрезмерное употребление сладких газированных напитков);
- повышенная потребность (стресс, физическое перенапряжение, гиподинамия, эмоциональные нагрузки, периоды роста и после вирусных и бактериальных заболеваний);
- нарушение абсорбции магния в кишечнике, связанное с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (хронический гастродуоденит, дисбактериоз кишечника, синдром мальабсорбции и др.);
- повышенное выведение почками при заболеваниях мочевой системы; нарушения регуляции обмена магния;
- эндокринная патология (гипертиреозидизм, гиперпаратиреозидизм, гиперальдостеронизм, диабет);
- терапия лекарственными препаратами (глюкокортикоиды, цитостатики, аминогликозиды, сердечные гликозиды, мочегонные препараты).

В.А. Булгакова подчеркнула, что последствия дефицита магния у детей представлены широким спектром долгосрочных патологических соматических, психологических и поведенческих состояний, а также низкой стрессоустойчивостью. При длительном, многократно повторяющемся или хроническом стрессе развиваются или обостряются психосоматические заболевания. Распространенность последних у детей в Российской Федерации высока и составляет от 30 до 68% от числа всех детей и подростков, обращающихся в детские поликлиники. В.А. Булгакова отметила, что дефицит магния не имеет патогномичных клинических признаков. Однако полисимптомность этого состояния позволяет на основании клинической картины с большой долей вероятности заподозрить дефицит магния у ребенка. Ранние проявления дефицита магния обычно включают в себя нервно-мышечные и нервно-психические изменения. Наиболее частые клинические признаки связаны с повышенной возбудимостью, тремором, головными болями, судорогами, усталостью и астенией. Клиническая картина длительного дефицита магния может варьировать от неспецифических симптомов до возникновения и/или усугубления прогрессирования широкого спектра заболеваний, таких как, например, сердечно-сосудистая патология, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа и другие. В ряде российских исследований продемонстрировано, что недостаточность магния соответствует повышению риска таких состояний, как избыточная масса тела, нарушения сна, судороги, миопия, ишемический инфаркт мозга, эссенциальная первичная артериальная гипертензия, пролапс митрального клапана, острая реакция на стресс, нестабильная стенокардия, предменструальный синдром, инсулиннезависимый

сахарный диабет, пароксизмальная тахикардия, и ряда других патологий. В то же время, как заметила В.А. Булгакова, диагностика дефицита магния представляет определенные трудности. Диагностировать дефицит магния непросто как по клиническим признакам, что связано с полисимптомностью проявлений, которые обусловлены участием макронутриента в регуляции многих физиологических процессов человеческого организма, так и по анализу крови, который дает неполную информацию о содержании микроэлемента. Оценка статуса магния лабораторными методами затруднена, так как основная часть находится внутриклеточно или в костях. Уровни в сыворотке мало коррелируют с общим уровнем магния в организме или его концентрациями в определенных тканях. Тем более, что существуют механизмы поддержания гомеостаза крови, и при реальном дефиците магния может происходить его усиленное выведение из костей в кровь и поддержание содержания в крови на приемлемом уровне. Ввиду этого в научных исследованиях используют и другие показатели: содержание магния в эритроцитах, лимфоцитах и волосах, его экскреция с мочой. Однако эти методики не получили широкого внедрения в медицинскую практику. Таким образом, учитывая все вышеперечисленное, повсеместно распространенная лабораторная диагностика уровня магния в сыворотке крови может неполностью отражать реальное его содержание в организме. В этих условиях особое значение приобретает клиническая диагностика симптомов дефицита магния.

Начальные признаки дефицита магния в организме проявляются:

- сердцебиением, аритмией, тахикардией, гипотонией или гипертензией;
- нарушениями ритма сердца, синдромом вегетативной дисфункции;
- бессонницей, тяжелым пробуждением, плаксивостью;
- состоянием беспокойства, тревожным возбуждением, нервозностью, страхом, нарушением кожной чувствительности (гиперестезией);
- быстрой утомляемостью, частыми головными болями, трудностями с концентрацией внимания;
- внезапными головокружениями, потерей равновесия, утренней усталостью, даже после долгого сна, ощущением тяжести в теле;
- выпадением волос, ломкостью ногтей;
- чувствительностью к изменениям погоды;
- сниженной температурой тела, холодными руками и ногами, покалыванием в ногах, спазмами;
- подергиванием век.

При прогрессировании гипомagneмии могут беспокоить острые, спазматические боли в желудке, нередко сопровождающиеся диареей; функциональные и хронические заболевания желудочно-кишечного тракта; бронхоспазм, ларингоспазм; спазмы мышц, мышечные подергивания (тетания), тремор, боль при потягивании или напряжении мышц; анемия. На ЭКГ дефицит магния манифестирует замедлением атриовентрикулярной проводимости, расширением комплекса QRS, удлинением интервала QT, неспецифическим снижением интервала ST, уплощением зубца T и формированием выраженной волны U.

Далее В.А. Булгакова подчеркнула, что восполнение дефицита магния должно быть комплексным, включая потребление продуктов и минеральной воды, богатых магнием, и прием магниесодержащих препаратов. При выборе продуктов, содержащих магний, следует учи-

тывать не только его содержание в продукте, но и биодоступность. Свежие фрукты, овощи, зелень (салат, укроп, петрушка, сельдерей и др.), орехи содержат максимальные концентрации активного магния. Однако при заготовке продуктов для хранения (консервирование, сушка, замораживание) содержание магния практически не изменяется, но его биодоступность резко снижается. Кроме того, дети крайне редко используют минеральные воды для питья, поэтому этот резерв терапии практически выпадает.

В.А. Булгакова отметила, что восполнить дефицит магния только магнийсодержащими продуктами практически невозможно. С учетом ранних и отдаленных последствий дефицита магния медикаментозная дотация магния необходима и производится путем назначения магнийсодержащих препаратов. При выборе лекарственных препаратов, содержащих магний, также следует оценивать их биодоступность, которая зависит от лигандной композиции, т.е. от субстанции, в которую входит ион магния. Ранее для восполнения дефицита магния применялись оксид и неорганические соли (сульфат, хлорид), имеющие низкую биодоступность (всего 4%) и обладающие побочным действием. В настоящее время отдается предпочтение органическим солям (лактату, цитрату, пидолату) с более высокой биодоступностью (от 37 до 43%), значительно быстрее восполняющим дефицит магния и практически не вызывающим нежелательных эффектов. Кроме того, доказано, что для потенцирования реабсорбции органических солей магния в кишечнике и равномерного распределения магния в средах организма необходима их комбинация с пиридоксином (витамином В<sub>6</sub>). Пиридоксин является фармакокинетическим и фармакодинамическим синергистом магния, служит основным природным «фиксатором препаратов магния» в организме человека — приводит к значительному повышению содержания ионов магния в плазме и эритроцитах, сокращает магниурию. В.А. Булгакова подчеркнула, что для восполнения дефицита магния у детей рекомендуется использовать лекарственные препараты, а не биологически активные добавки. Она также напомнила, что высвобождение магния и пиридоксина из оригинального препарата и дженерика отличается, о чем свидетельствуют исследования на биологи-

ческую эквивалентность воспроизведенного препарата к оригинальному. Лекарственные формы оригинального магнийсодержащего препарата в комбинации с пиридоксином (Магне В<sub>6</sub>) позволяют применять индивидуальный подход к терапии. Раствор для приема внутрь в ампулах объемом 10 мл содержит две соли магния (лактат и пидолат), что эквивалентно 100 мг иона магния + 10 мг витамина В<sub>6</sub>. Раствор назначается детям всех возрастов начиная с 1 года из расчета 10–15 мг/кг/сут (по магнию). Преимуществом ампульной формы являются достаточно быстрое восполнение дефицита магния, а также точность дозирования. Таблетированные формы Магне В<sub>6</sub> — обычная форма таблетки, содержащая 470 мг лактата магния (эквивалентно содержанию 48 мг ионов магния) и пиридоксина гидрохлорида 5 мг, и форма форте с цитратной солью магния (эквивалентно 100 мг иона магния) +10 мг витамина В<sub>6</sub> — применяются у детей с 6 лет из расчета 10–30 мг/кг/сут. Целесообразно для более быстрого восполнения дефицита магния терапию начинать с раствора (в течение 8–10 дней) с последующим переходом на прием таблетированной формы продолжительностью не менее 4 нед. Рекомендуемая длительность курсов лечения составляет от 1 до 3 мес, продолжительность лечения зависит от скорости восполнения дефицита магния и купирования клинической симптоматики.

В завершение участники симпозиума отметили, что ключевые положения, представленные в докладах, могут быть использованы педиатрами в повседневной практике для более эффективного ведения пациентов. Для большинства нозологий дефицит магния является далеко не единственным этиопатогенетическим фактором. Соответственно, в представлении клинициста данные о дефиците магния следует ассоциировать не только с конкретными нозологиями, но и с его поиском во всем широком спектре патологических состояний, где имеются симптомы возбуждения и стресса (включая нарушения поведения и сна, головные боли, судороги, спазмы и множество других патологических явлений). В современном обществе врачу следует формировать у пациентов полезную привычку принимать микронутриенты (в частности, магний и витамин В<sub>6</sub>) как эффективные физиологические средства сохранения здоровья и профилактики различных заболеваний.

## Симпозиум

# «Что выбрать педиатру: лечить самому или отправить к узкому специалисту?»

*В рамках научной программы XXV Конгресса педиатров России эксперты уделили особое внимание рутинным, но не менее важным вопросам в практике врача-педиатра с позиции доказательной медицины, а именно особенностям профилактики и лечения ОРВИ, кашля, бактериальных инфекций кожи и др. 3 марта 2024 года в рамках симпозиума «Что выбрать педиатру: лечить самому или отправить к узкому специалисту?» докладчиками были подробно разобраны такие понятия как мукозальный иммунитет, кашель как защитный рефлекс, микробиота, резистом и антибиотикорезистентность.*

**В**озможности влияния на мукозальный иммунитет верхних дыхательных путей средствами ирригационной терапии осветила **Наталья Георгиевна Колосова**, к.м.н., врач-педиатр, пульмонолог Клиники детских болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Давно известно, что верхние дыхательные пути являются для респираторных инфекций основными входными воротами, которые крайне важно уметь защищать. Докладчик отметила, что частые острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) вызывают тревогу у родителей и являются основным поводом для обращения к педиатру. Представлен анализ мониторинга этиологии респираторных вирусных инфекций на основании результатов ПЦР: в сезоне 2023/24 гг. преобладали риновирусы, коронавирус, который перешел в разряд респираторных и стал сезонным, метапневмовирусы, аденовирусы и др.

Лектор отметила, что мукозальный иммунитет и реснитчатый респираторный эпителий дыхательных путей человека позволяют очищать верхние и нижние дыхательные пути от различных твердых частиц и микроорганизмов. В слизистой оболочке респираторного тракта вырабатываются различные вещества, которые также способствуют этой защите. Биология слизистой оболочки дыхательных путей включает в себя двунаправленную миграцию микробов, отсутствие физических барьеров на всем протяжении респираторного тракта, изменение температуры от верхних отделов к нижним, бактериостатический эффект сурфактанта. Поверхность мерцательных клеток покрыта ресничками, совершающими движения с частотой 15–20 колебаний в секунду. Такая двигательная активность ресничек обеспечивает движение секрета слизи и осевших на ней частиц, в том числе микроорганизмов, в сторону носоглотки. Наталья Георгиевна особо подчеркнула, что любые воспалительные патологические изменения в респираторном тракте, например инфекционные и аллергические процессы, нарушают работу мукоцилиарного клиренса. В результате происходит гиперсекреция вязкой слизи, которая затрудняет движение ресничек и нарушает мукоцилиарный клиренс. Это приводит к стазу секрета, что является благоприятной средой для присоединения бактериальной флоры. Вместе с тем повреждение

реснитчатого эпителия происходит под воздействием как самих патогенов, так и тех веществ, которые выделяются при воспалении респираторного тракта — медиаторов воспаления. В результате часть ресничек погибает, часть перестает двигаться за счет отека слизистой оболочки, повышенной экссудации и изменения реологических свойств слизи, что также приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса.

Микробиоценоз человека является самообновляющейся структурой и зависит от условий его жизни. Микробная иммиграция и микробная элиминация происходят практически постоянно. Вместе с тем то, какие микроорганизмы будут влиять на работу нижних дыхательных путей, зависит от множества факторов: состояния респираторного эпителия, влияния pH среды, температуры, концентрации различных провоспалительных цитокинов и т.д. Нарушение баланса может способствовать активации патогенных микроорганизмов, особенно бактериальной флоры. Происходит это вследствие изменения местного и системного иммунного ответа, а также условий среды. В результате активация условно патогенных микроорганизмов, например пневмококка, может привести к возникновению пневмонии.

Далее докладчик напомнила слушателям, что нос является первым органом на пути различных микроорганизмов. Поэтому ринит и риносинусит присутствуют практически при любой острой респираторной инфекции, особенно у детей дошкольного возраста. Симптомы ринита отмечаются уже в первые дни болезни с максимальной выраженностью к 4–5-му дню и затем постепенно угасают. Основными симптомами ринита являются затрудненное дыхание, ринорея или стекание слизи по задней стенке глотки, чихание, кашель.

Существуют следующие группы лекарственных препаратов, которые используются для лечения ринита: увлажняющие средства, назальные деконгестанты, мукоактивные средства, комплексные растительные препараты, топические антибактериальные и противовирусные препараты. В результате перед педиатром встает вопрос, назначать ли эти средства одновременно и какому ребенку — какой препарат. Наталья Георгиевна предлагает в данном вопросе в первую очередь ориентироваться на клинические рекомендации. В них указано, что первым средством для лечения ринита остается

ирригационно-элиминационная терапия, которая заключается во введении в полость носа солевых растворов, нормализующих pH среды, обеспечивающих отток секрета из полости носа и даже околоносовых пазух. Применение солевых растворов встречается практически во всех руководствах, где упомянуто лечение острого ринита и риносинусита, например в Европейских рекомендациях по лечению острого риносинусита (EPOS). В клинических рекомендациях Российской Федерации по лечению острого синусита применение солевых изотонических и гипертонических растворов стоит на первом месте. Необходимо различать растворы с разной концентрацией соли: изотонический раствор оказывает легкое терапевтическое действие и направлен в основном на промывание полости носа и восстановление pH среды; гипертонические растворы могут оказывать в том числе противоотечное действие за счет осмотического компонента, а также усиливать секрецию и улучшать отток отделяемого из носа.

Несомненно, что ирригационная терапия на сегодняшний день является неотъемлемой частью лечения острых ринитов как инфекционной, так и аллергической природы. Положительное влияние морской воды на движение ресничек было показано во многих исследованиях. Ирригационная терапия морской водой поставляется в слизистую оболочку необходимые ионы для правильной и эффективной работы реснитчатого эпителия. Также в исследованиях было показано, что за счет содержания в ней йода и хлорида натрия морская вода обладает антисептическими свойствами. Ионы цинка и селена способствуют выработке лизоцима, интерферонов, иммуноглобулинов, которые повышают местную иммунную защиту.

Наталья Георгиевна рассказала о проведенном в России клиническом исследовании препарата Аквалор протект, который содержит, помимо очищенной морской воды, экстракт бурых водорослей, способствующий созданию оптимальных условий для работы мукоцилиарного клиренса, обеспечивающий увлажнение и регенерацию слизистой оболочки, уменьшающий воспаление в ней. Основа препарата — океаническая морская вода, полученная с побережья Франции, Берега розового гранита, которая содержит особую концентрацию солей — 15 г/л, т.е. представляет собой слабогипертонический раствор. Фукоиданы — полисахариды, входящие в состав бурых водорослей, — давно известные вещества, которые индуцируют созревание дендритных клеток и продукцию цитокинов, оказывают стимулирующее действие на работу нейтрофилов, усиливают функциональную активность макрофагов, что повышает местную иммунную защиту. Также уменьшается синтез воспалительных цитокинов и стимулируется синтез противовоспалительных цитокинов и оксида азота. Кроме того, данный препарат активизирует дефензины — пептиды иммунной системы, обладающие антисептическими свойствами, способные убивать бактерии, грибы и вирусы как на слизистой оболочке, так и внутриклеточно. Противовирусное действие связано с разрушением мембран вирусов.

По данным исследования, Аквалор протект приводил к более высокому высвобождению β-дефензина по сравнению с контролем. Проведено также наблюдательное исследование в Университетской детской клинической больнице Первого МГМУ им. И.М. Сеченова под руководством Н.А. Геппе в период сезона ОРВИ среди детей

от 1 до 7 лет, где в группе контроля использовался другой препарат на основе морской воды, не содержащий экстракт бурых водорослей (Аква Марис), а в основной группе — Аквалор протект в режиме до и после посещения дошкольного учреждения в виде 3 циклов по 15 дней в течение 3 мес. Было показано, что в группе Аквалор протект статистически значимо снижались количество респираторных инфекций, их продолжительность и тяжесть. Также выявлено, что именно в данной группе детям реже назначались антибактериальные препараты — всего одному ребенку против 12 детей, которые получали спрей обычной морской воды. Параллельно проводилось наблюдательное исследование Аквалор протект у детей от 1 года до 7 лет с инфекционным риносинуситом, где в группе сравнения дети также получали спрей морской воды без экстракта бурых водорослей. Препараты назначались только на время ОРВИ, дети наблюдались в течение 7 сут после болезни. Было показано, что динамика субъективных симптомов у пациентов, применявших Аквалор протект, статистически значимо была более быстрой в отношении заложенности носа, отека, гиперемии слизистой оболочки носа.

В заключение докладчик резюмировала, что результаты исследований свидетельствуют, что экстракт бурых водорослей, содержащийся в препарате Аквалор протект, оказывает более выраженное профилактическое и лечебное действие в отношении респираторных инфекций по сравнению с другими препаратами на основе морской воды, не содержащими экстракт бурых водорослей. При использовании Аквалор протект не было выявлено нежелательных явлений, связанных с применением препарата, отмена не потребовалась ни одному ребенку в процессе исследований.

Следующий доклад — «У ребенка сухой кашель: о чем должен помнить педиатр» — представила **Ольга Витальевна Зайцева**, д.м.н., профессор кафедры Университета медицины. Докладчик акцентировала внимание педиатров на одном из главных вопросов в повседневной практике врача: всегда ли нужно лечить кашель и какой специалист должен лечить кашель. Врачам хорошо известно, что кашель — это защитный рефлекс, направленный на удаление всего, что попадает в дыхательные пути, в том числе и инфекционных возбудителей. Если кашель не удаляет микроорганизмы, то возникает воспаление, которое является основой различных заболеваний. В патогенезе возникновения воспаления дыхательных путей играют роль вирусы и бактерии, аллергены, поллютанты, курение и другие факторы. В результате возникающий кашель не выполняет свою защитную функцию, а бокаловидные клетки выделяют так много вязкой слизи, что все это приводит к вторичному воспалению в респираторном тракте.

Лектор отметила, что у маленьких детей кашель часто бывает неэффективным за счет снижения кашлевого рефлекса, гиперпродукции слизи, неглубокого дыхания, в результате чего может не выполнять защитную функцию. Кашель является симптомом многих заболеваний, в основном, конечно, это острые респираторные инфекции — воспаление верхних и нижних дыхательных путей, но далеко не всегда. Причин кашля много.

Затяжной кашель (более 4 нед), как и острый, чаще всего обусловлен заболеванием верхних дыхательных путей. При осмотре такого ребенка зачастую обнаруживается постназальный затек. Следующей причиной

длительного кашля является рефлюкс-индуцируемый бронхоспазм. Также длительный кашель в редких случаях могут вызывать гельминтозы, например токсокароз и аскаридоз, когда возникает ночной периодический кашель. Кашель является симптомом бронхиальной астмы. Вместе с тем у маленьких детей бывает очень непросто поставить данный диагноз, например, при рецидивирующем бронхообструктивном синдроме, обязательно нужна дифференциальная диагностика. COVID-19 очень часто протекает с длительно сохраняющимся кашлем. Далее Ольга Витальевна представила результаты проведенного в Российской Федерации исследования, где оказалось, что у тех детей, которые перенесли ПЦР-положительный COVID-19, через 6 мес все еще сохранялся кашель. Докладчик акцентировала внимание педиатров на возникновении гиперреактивности бронхиального дерева после ОРВИ у часто болеющих детей, которая может сохраняться до 2 мес, проявляясь сухим, длительным, изнуряющим кашлем, усиливающимся после физической нагрузки и при вдыхании поллютантов. Также лектор обратила особое внимание на необходимость проводить дифференциальную диагностику неожиданно возникшего кашля как симптома вдыхания инородного тела. В приведенном докладчиком клиническом примере у девочки, вдохнувшей монетку, не было выраженной клиники кашля из-за сниженного у детей кашлевого рефлекса. Только спустя 4–5 дней отмечалось ухудшение состояния. Несомненно, осматривая ребенка с длительным кашлем, нужно помнить и о туберкулезе, так как в нашей стране он фиксируется достаточно часто, а также о наследственных заболеваниях, таких как муковисцидоз. Несмотря на введенный неонатальный скрининг, часть пациентов остаются без диагноза.

Далее профессор О.В. Зайцева подробно осветила принципы терапии кашля. Бесспорно, что вначале необходимо установить правильный диагноз и определить характер мокроты. Существуют различные препараты для лечения кашля: фитопрепараты, увеличивающие количество мокроты, муколитики, разжижающие бронхиальный секрет, мукоурегуляторы, которые воздействуют на железистую клетку, а также противокашлевые препараты. При влажном кашле дополнительные лекарства назначать не следует. Несомненно, самым тяжелым видом кашля для пациента является сухой непродуктивный кашель с приступами. В настоящее время фиксируется много коклюша, в том числе у привитых детей, когда отмечаются сухой мучительный кашель, головная боль, рвотные позывы, слабость. Докладчик привела статистику по коклюшу в России, где было показано, что данной инфекцией болеют в основном дети школьного возраста. Однако особенно тяжело коклюш протекает у младенцев, в том числе с тяжелыми осложнениями. В таких случаях показано назначение противокашлевых препаратов. Также сухой кашель могут вызывать атипичные инфекции — *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*. Известно, что каждые 3–4 года случаются вспышки микоплазменной инфекции. Диагностика атипичных инфекций бывает затруднительной.

Непродуктивный кашель совершенно очевидно не является защитным рефлексом, он травмирует слизистую оболочку и усугубляет гиперреактивность бронхов. В результате возникает порочный круг, из-за чего дети плохо спят, у них снижена спортивная активность. Ольга Витальевна напомнила, что влажный кашель не нужно

лечить; в случае с сухим навязчивым, мучительным кашлем, в том числе после операции, следует назначать противокашлевые препараты. Противопоказаниями к назначению противокашлевых препаратов являются продуктивный кашель, отек легких, инородное тело, аспирация. Один из самых часто назначаемых противокашлевых препаратов — бутамирата цитрат (например, препарат Омнитус). Это препарат центрального действия, который не относится к опиоидам и не вызывает привыкания. Именно этим объясняются его высокая безопасность, эффективность и быстрое улучшение качества жизни ребенка. Показаниями к применению является сухой кашель любой этиологии, в том числе послеоперационный, за исключением инородного тела. Механизм действия препарата хорошо изучен: бутамират высвобождается от цитрата в желудке, затем всасывается в кровь, после чего очень быстро проникает в ЦНС, где действует на определенные центры, и по рефлекторной дуге достигает кашлевых рецепторов в дыхательных путях — кашель прекращается. Препарат начинает работать через 30 мин после употребления внутрь. У препарата Омнитус есть 3 лекарственных формы, на которые лектор обратила особое внимание: капли, сироп и таблетки. У сиропа или капель продолжительность действия более короткая. Действие таблеток очень длительное из-за особенностей строения лекарственной формы с модифицированным высвобождением вещества, их достаточно применять 2 раза в день. Капли разрешены с 2 мес, что свидетельствует о высокой безопасности препарата. С 3 лет может быть назначен сироп, с 6 лет — таблетки. Ольга Витальевна отметила большой опыт применения, высокую эффективность и безопасность препарата Омнитус, показанную в клинических исследованиях. В заключение докладчик еще раз акцентировала внимание на том, что нужно лечить не кашель, а заболевание. Кашлем нужно научиться эффективно управлять!

Следующий доклад, крайне актуальный для врачей всех специальностей, под названием «**Нарушение микробиоты и резистоста кишечника во время антибактериальной терапии. Возможности пробиотической коррекции**», прочитал д.м.н. **Денис Валериевич Усенко**. Докладчик начал с базовых эффектов воздействия антибактериальных препаратов на организм человека — подавления нормальной микрофлоры и создания условий для активации условно патогенной микрофлоры. Несомненно, микробиом кишечника — самый большой и разнообразный, однако его изменение на фоне антибактериальной терапии влияет на микробиом других локусов. Практически все антибиотики попадают в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), выводятся с калом, желчью и вследствие этого влияют на микрофлору кишечника. При этом существует связь микробиоты ЖКТ и респираторного тракта.

Известно, что нет ни одного стерильного отдела в респираторном тракте, а роль микробиоты заключается в «обучении» иммунной системы. В исследованиях продемонстрирована сложная кооперативная и ингибирующая динамика между бактериями респираторного микробиома и патогенами (пневмококком, золотистым стафилококком, моракселлой и др.). Если в данную «конструкцию» вмешиваются антибактериальные препараты, то защитная функция сменяется формированием дисбиоза, в том числе стойкого, что ведет к ослаблению функционирования местной

иммунной системы. В итоге может формироваться хронический очаг инфекции.

Лектор привлек особое внимание слушателей к тому, что микробиота кишечника является второй по скорости реагирования после микробиоты ротоглотки. Благодаря современным омиксным технологиям и секвенированию микробима стало понятно, что на фоне применения антибиотиков в ротоглотке повышается разнообразие микробов. Если говорить о ее качестве, то начинают преобладать пневмотропные бактерии: пневмококки и стафилококки. В дальнейшем велик шанс заселения различных локусов слизистой оболочки патогенными бактериями, особенно в условиях стационара. В результате антибактериальной терапии кишечник становится резервуаром, где начинают обитать антибиотикорезистентные бактерии, которые могут негативно влиять на человека. Денис Валериевич подчеркнул, что дисбиоз после применения антибактериальных препаратов развивается не только в кишечнике, но и в респираторном тракте, где также формируется резистентная микрофлора. По данным исследований, прогнозируется рост смертей от антибиотикорезистентных инфекций во всем мире к 2050 г. Основными причинами роста приобретенной антибиотикорезистентности являются необоснованное назначение антибактериальных препаратов, раннее прекращение их применения, неправильные схемы применения, неправильная утилизация. Помимо негативного влияния на нормальную микрофлору, антибиотики увеличивают спектр генов антибиотикорезистентности у бактерий, как это было показано в исследованиях в самом начале эпидемии COVID-19 после применения макролидов и фторхинолонов. У пациентов с тяжелым течением данной инфекции была обнаружена кишечная микрофлора в дыхательных путях, выявлены провоспалительные цитокины, связанные с данным фактом. Применение пробиотиков длительностью не менее 28 дней может подавить гены антибиотикорезистентности, контролировать резистом кишечника. К тому же оказалось, что пробиотики снижают циркуляцию вируса SARS-CoV-2 в организме. Уже в 2020 г. в китайские рекомендации по лечению COVID-19 были внесены пробиотики.

Докладчик акцентировал внимание на том, что положительными эффектами пробиотиков являются снижение риска развития и продолжительности антибиотик-ассоциированной диареи, а также в целом снижение антибиотикорезистентности. Денис Валериевич призвал стремиться сохранять и защищать здоровый микробиом у пациентов. Для этого предлагается рационально применять антибактериальные препараты, вовремя рекомендовать пациентам пробиотики. Далее лектор рассказал про Probielle baby, содержащий 2 пробиотических штамма, которые не конкурируют между собой: LGG и *B. lactis* BS-01. К тому же данный пробиотик содержит витамин D в дозе 60 МЕ.

Почему для создания пробиотика были выбраны именно указанные штаммы бактерий? LGG наиболее изучены и достоверно восстанавливают протективную функцию микрофлоры, поддерживают целостность слизистой оболочки кишечника, оказывают иммуностимулирующее действие, значительно снижают выраженность антибиотик-ассоциированной диареи. *B. lactis* BS-01 влияет на репликацию вирусов, может быть использован в терапии вирусных, бактериальных, грибковых или протозойных заболеваний. Второй пробиотик, о котором

рассказал Денис Валериевич, — Probielle Bio, разрешенный к применению у детей с 3 лет. В нем специально подобран комплекс пробиотиков под названием HOWARU, включающий в себя *L. acidophilus*, *L. paracasei* и 2 штамма *B. lactis*: BI-07 и BI-04. Данный пробиотик рекомендован к применению при приеме антибиотиков и включен Всемирной организацией гастроэнтерологов в соответствующие рекомендации. В исследованиях показано, что комбинация Howaru в 2 раза снижает частоту возникновения антибиотик-ассоциированной диареи, а также ее продолжительность, снижает риск развития клостридиальной инфекции. В заключение докладчик выразил надежду, что российские педиатры вместе с назначением местных или системных антибактериальных препаратов будут всегда назначать своим пациентам пробиотики с доказанной эффективностью.

Продолжила тему бактериальных инфекций, но уже кожи, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии Российского университета дружбы народов **Ольга Борисовна Тамразова**. Ее доклад был посвящен **ведению инфицированных состояний кожи у детей**. Профессор начала с того, что большинство высыпаний на коже не требуют каких-либо обследований. Были продемонстрированы фотографии пациентов с атопическим дерматитом и явлениями вторичного инфицирования, фолликулита и буллезного импетиго. Импетиго является одним из самых частых состояний детского возраста с пиком возникновения в возрасте от 2 до 5 лет и представляет собой поверхностную пиодермию, самой частой причиной которой являются *S. aureus* и  $\beta$ -гемолитический стрептококк. Наиболее распространено импетиго в летний период, неблагополучные семьи — дополнительный фактор риска развития данного состояния.

В патогенезе некоторых инфицированных дерматозов важную роль играют не только бактериальные, но и аллергические факторы. Например, золотистый стафилококк выступает одним из значимых факторов в патогенезе атопического дерматита. Он продуцирует токсин, который является суперантигеном и поддерживает аллергическое воспаление в коже, является причиной вторичной инфекции, а также вырабатывает экзогенные протеазы, усиливая эксероз кожи и зуд. Возможна и другая траектория развития кожной бактериальной инфекции: возникновение первичного неинфекционного поражения кожи, например ожога, и дальнейшее формирование хронического воспалительного процесса, например в виде микробной экземы. Во всех этих случаях применения отдельно антибиотика или только топического глюкокортикоида (ГК) в качестве противовоспалительного средства будет недостаточно, важно комплексное лечение.

Ольга Борисовна предложила начинать лечение диагностированного первичного или вторичного инфицирования кожи с широко известного топического антибактериального средства — мази Левомеколь, в состав которой входят хлорамфеникол, метилурацил и макрогол. Метилурацил активирует фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов, ускоряет грануляционное созревание тканей и регенерацию. Хлорамфеникол — антибиотик широкого спектра, оказывающий бактериостатическое действие в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. Вспомогательное вещество макрогол, содержа-

щееся в Левомеколе, делает препарат водорастворимым и удобным в применении. Данный препарат разрешен с 1 года. Показания к применению: инфицированные раны различной локализации. Далее докладчик продемонстрировала фото пациентов с успешным применением препарата Левомеколь в лечении поверхностной пиодермии, инфицированного хейлита, atopического дерматита с присоединением вторичной инфекции.

Профессор О.Б. Тамразова также продемонстрировала данные исследования мази Левомеколь, которую применяли 2 раза в день совместно с тГК в группе 30 детей с 1 года до 18 лет с инфицированными дерматозами. Исследование было проведено в ДГКБ им. З.А. Башляевой в 2022 г. На разных этапах проводились бактериологическое, планиметрическое исследование, оценка IGA. В результате исследования отмечена выраженная эффективность терапии на 3–5-й день

у всех пациентов, что было продемонстрировано на фото. Отмечены следующие плюсы при использовании мази Левомеколь: возможность регулирования кратности нанесения, очередности нанесения, экономическая выгода в виде невысокой стоимости препарата.

В заключение Ольга Борисовна резюмировала, что импетиго и вторичная инфекция при atopическом дерматите часто встречаются в практике врачей-педиатров, дерматологов, аллергологов-иммунологов. Необходимо проводить тщательную дифференциальную диагностику данных состояний. Лектор также отметила, что в терапии сочетанных дерматозов, ассоциированных с бактериальной инфекцией, можно применять мазь Левомеколь совместно с тГК разной потенции для достижения наилучших результатов терапии, сохраняя высокий уровень безопасности, а также приверженность лечению у пациентов.