



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

2025 / том 22 / № 2



Педиатрическая фармакология



Союз
педиатров
России

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.

Выходит один раз в два месяца

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

www.pedpharma.ru

Учредитель

Общероссийская общественная организация
«Союз педиатров России»

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Научные редакторы

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.
Петтозэлло-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., redactorsr@spr-journal.ru

Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@spr-journal.ru
Тел.: +7 (916) 129-35-36

Сенохина 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.

Индексируется в базе данных Scopus с 2024 г.



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

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.

Бакулов А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

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

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

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

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

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

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

Вишнева Е.А. (Москва), д.м.н.

Волгина С.Я. (Казань) д.м.н., проф.

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

Вурал М. (Стамбул, Турция), проф.

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

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

Караченцова И.В. (Москва), к.м.н.

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

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

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

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

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

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

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Местрович Ю. (Сплит, Хорватия), проф.

Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

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

Налётов А.В. (Донецк), 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.

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

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

Поп Т. (Клуж-Напока, Румыния), проф.

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

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

Сибирская Е.В. (Москва), 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.

Тавартиладзе 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.

Хавкин А.И. (Москва), 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

101

Периодическое печатное издание «Педиатрическая фармакология» зарегистрировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и массовых коммуникаций 11 марта 2002 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № 77-12124), перерегистрировано Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия СМИ 15 декабря 2005 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-22767). Редакция несет ответственность за содержание рекламных материалов.

Отпечатано в ООО «ВИВА-СТАР»
107023, г. Москва, Электрозаводская ул.,
д. 20, стр. 8
Тел.: +7 (495) 780-67-05, www.vivastar.ru

Знаком информационной продукции
не маркируется.

Дата выхода в свет 16.04.2025

Тираж 3000 экземпляров.

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



ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 22 / № 2 / 2025

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

116 Л.С. Намазова-Баранова

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

117 О.П. Kovtun, M.A. Ustojanina, C.I. Sologushkin, L.B. Kovальчук, K.Y. Zaslavskaya
ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИРАГЛУТИДА У ПОДРОСТКОВ 12–15 ЛЕТ С ОЖИРЕНИЕМ: ПРОСПЕКТИВНОЕ 24-НЕДЕЛЬНОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

129 Ю.С. Богомолова, Г.В. Санталова
КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СКЛЕРОДЕРМИИ У ДЕТЕЙ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ: ОДНОМОМЕНТОННОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

135 А.И. Хавкин, Н.Д. Одинаева, А.В. Налетов, Е.И. Кондратьева, Н.А. Марченко, А.Н. Мацынин, Е.А. Яблокова, К.Д. Завражная
ЦЕЛИАКИЯ И РАССТРОЙСТВА ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ — ДВУНАПРАВЛЕННАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ

141 Л.А. Катаргина, Т.А. Павленко, О.В. Безнос, Н.А. Осипова, А.Ю. Панова
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ КАК ОСНОВА РАЗРАБОТКИ НОВЫХ ПУТЕЙ ПРОФИЛАКТИКИ СЛЕПОТЫ И СЛАБОВИДЕНИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

147 А.А. Баранов, Г.В. Волынец, Н.Н. Власов, Л.Г. Горячева, М.М. Гурова, В.А. Грешнякова, А.Н. Завьялова, Н.В. Евдокимова, М.Ю. Комиссарова, Л.С. Намазова-Баранова, В.П. Новикова, Е.В. Павловская, Н.В. Рогозина, Т.В. Строкова, А.Н. Сурков, А.И. Хавкин
ПРОЕКТ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ (НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ)

164 Н.А. Дайхес, А.А. Баранов, Ю.В. Лобзин, Л.С. Намазова-Баранова, Р.С. Козлов, Д.П. Поляков, О.В. Карнеева, А.В. Гуров, Д.А. Тулупов, С.В. Рязанцев, Т.И. Гаращенко, И.А. Ким, И.В. Андреева, М.Д. Бакрадзе, А.С. Полякова, Е.А. Вишнева, Л.Р. Селимзянова, В.К. Татченко, Т.В. Куличенко
СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ТОНЗИЛЛИТОМ И ФАРИНГИТОМ

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

178 Н.П. Шимкова, М.А. Снегуренко, Е. Юнкевич, Н.В. Климина, А.А. Шепина, Л.Е. Ларина
ГЛИКОГЕНОЗ IV ТИПА В КОМПАУНД-ГЕТЕРОЗИГОТНОМ СОСТОЯНИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

184 Е.А. Коваленкова, С.А. Коваленкова, Д.С. Крутиков
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА РЕТТА: ОПЫТ НАБЛЮДЕНИЙ ЗА РЕБЕНКОМ СТАРШЕГО ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

189 Т.И. Данилко, Е.С. Хохрина, О.К. Киселевич, А.Н. Юсубова
СОЧЕТАННЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ ГОРТАНИ И ЛЕГКИХ У РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА

194 Д.А. Бурляй, А.Ю. Бабко, Н.Ф. Ждановская, Э.С. Григорян, А.С. Нечаева, О.Б. Гордеева, А.В. Доброток
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА С НЕТИПИЧНЫМ НАЧАЛОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ

198 С.А. Рагимова, Д.А. Сухоручкин, А.Ю. Шуткова, Е.В. Туш, Е.Е. Яцышина, М.А. Суслова, О.В. Халецкая
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ МИОПАТИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ФЕРМЕНТА ТИМИДИНКИНАЗЫ-2 У РЕБЕНКА ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

215 ТЕЗИСЫ КОНКУРСА НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

220 XXVI КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»

240 РЕЗОЛЮЦИЯ I ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ В ПЕДИАТРИИ»

242 СИМПОЗИУМ «ЗАЩИТА ОТ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ НА СТРАЖЕ СОХРАНЕНИЯ ДЕТСКОГО ЗДОРОВЬЯ»

245 СИМПОЗИУМ «НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЗАЩИТЫ ПРОТИВ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ — ИННОВАЦИИ В ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКЕ». НОВАЯ ВАКЦИНА ПРОТИВ *N. MENINGITIDIS* СЕРОГРУПП А, С, В, Y, КОНЬЮГИРОВАННАЯ СО СТОЛБНЯЧНЫМ АНАТОКСИНОМ, MENACWY-TT

251 ФОКУС НА РАННЮЮ ДИАГНОСТИКУ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА У ДЕТЕЙ (СИМПОЗИУМЫ «ВЫЯВИТЬ И НЕ УПУСТИТЬ: В ФОКУСЕ ДЕТИ С ИММУНООПОСРЕДОВАННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ» И «НОВАЯ ГЛАВА В ИЗУЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА: КУРС НА РАННЮЮ ДИАГНОСТИКУ»)

254 СИМПОЗИУМЫ «ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ ДЕТЕЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ. НОВЫЕ АЛГОРИТМЫ» И «СЛОЖНЫЙ ПАЦИЕНТ НА ПРИЕМЕ У ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА: ЛАВИРИНТ ДИАГНОЗОВ»

257 СИМПОЗИУМ «ЦИФРОВАЯ ЭРА ДИАГНОСТИКИ ОРФАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ ИЗ ПРАКТИКИ»

259 СИМПОЗИУМ «СИНДРОМ ХАНТЕРА — НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ»

261 РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ: КАК ПОВЫСИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАДИЦИОННЫХ ПОДХОДОВ К ТЕРАПИИ?

265 СИМПОЗИУМЫ «ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ОРИ: ИНТЕГРАЦИЯ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ИММУНОТЕРАПИИ» И «ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ О ТОНЗИЛЛИТАХ»

269 СИМПОЗИУМ «ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ — СКРЫТЫЕ УГРОЗЫ И ОЧЕВИДНЫЕ ПРОБЛЕМЫ»

НОВОСТИ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

271 FDA ОДОБРИЛО НОВУЮ КОМБИНИРОВАННУЮ МЕНИНГОКОККОВУЮ ВАКЦИНУ

271 FDA ОДОБРИЛО НОВЫЙ АНТИБИОТИК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИМП

271 FDA ОДОБРИЛО ПЕРВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЮДЕЙ С СИНДРОМОМ ПРАДЕРА – ВИЛЛИ

ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

272 ПАМЯТИ ЕВГЕНИИ ИВАНОВНЫ ШАБУНИНОЙ (22.03.1942–22.02.2025)

Pediatric Pharmacology



The Union
of Pediatricians
of Russia

The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003

Issued once in two months

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

www.pedpharma.ru

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

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

Deputy editors-in-chief

Saygitov R.T., MD, PhD

Research editors

McIntosh E.D.G., MD, PhD

Pettoello-Mantovani M., MD, PhD, professor

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

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

Associate Editor

Pankova A.R.

Art director

Arkhutik A.B.

Publishing editor

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

Advertising department

Ivanichkina N.Yu., rek@spr-journal.ru
Phone: +7 (916) 129-35-36

Senyukhina A.B., rek1@spr-journal.ru
Phone: +7 (499) 132-02-07

Designer

Ignashchenko F.A.

Proof-reader

Petrov 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.

The journal is indexed in Scopus since 2024

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



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

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

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

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

Karachentsova I.V. (Moscow), MD, PhD

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

Khavkin A.I. (Moscow), 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

Nalyotov A.V. (Donetsk), 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

Polyakov 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

Sibirskaya E. (Moscow), MD, 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

109

Mass media registration certificate dated
December 15 2005.

Series ПИ № ФС77-22767 Federal service for surveillance
over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

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

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

Printed at LCC VIVASTAR
20, build. 8., Elektrozavodskaya St.,
107023, Moscow,
tel.: +7 (495) 780-67-05, www.vivastar.ru

Signed for printing 16.04.2025
Circulation 3000 copies.
Subscription indices are in catalogue
Ural-Press Okrug — 88005. Free price.



PEDIATRIC PHARMACOLOGY. 2025;22(2)

CONTENT

EDITOR'S NOTE

116 Leyla S. Namazova-Baranova

ORIGINAL ARTICLES

117 Olga P. Kovtun, Margarita A. Ustiuzhanina, Svyatoslav I. Solodushkin, Lyudmila V. Kovalchuk, Kira Ya. Zaslavskaya
**EFFICACY AND SAFETY OF LIRAGLUTIDE IN ADOLESCENTS AGED 12–15 YEARS WITH OBESITY:
A PROSPECTIVE 24-WEEK OBSERVATIONAL**

129 Juliya S. Bogomolova, Galina V. Santalova
**CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF SCLERODERMA IN CHILDREN OF THE SAMARA REGION:
A SINGLE-STAGE RETROSPECTIVE STUDY**

REVIEW

135 Anatoly I. Khavkin, Nuriniso D. Odinaeva, Andrew V. Nalyotov, Elena I. Kondratyeva, Nataliya A. Marchenko,
Alexander N. Matsynin, Ekaterina A. Yablokova, Kristina D. Zavrazhnaya
CELIAC DISEASE AND EATING DISORDERS ARE A BIDIRECTIONAL RELATIONSHIP OF DISEASES

141 Lyudmila A. Katargina, Tatiana A. Pavlenko, Olga V. Beznos, Natalya A. Osipova, Anna Yu. Panova
**EXPERIMENTAL SIMULATION IN OPHTHALMOLOGY AS A BASIS FOR THE DEVELOPMENT OF NEW WAYS
TO PREVENT BLINDNESS AND LOW VISION IN PREMATURE INFANTS: LITERATURE REVIEW**

CLINICAL RECOMMENDATIONS

147 Alexander A. Baranov, Galina V. Volynets, Nikolay N. Vlasov, Larisa G. Goryacheva, Margarita M. Gurova,
Vera A. Greshnyakova, Anna N. Zavyalova, Nina V. Evdokimova, Marina Yu. Komissarova, Leyla S. Namazova-Baranova,
Valeriya P. Novikova, Elena V. Pavlovskaya, Natalya V. Rogozina, Tatiana V. Strokova, Andrey N. Surkov, Anatoly I. Havin
**DRAFT CLINICAL GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF METABOLICALLY ASSOCIATED FATTY LIVER
DISEASE IN CHILDREN (NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE)**

164 N.A. Dayhes, A.A. Baranov, Yu.V. Lobzin, L.S. Namazova-Baranova, R.S. Kozlov, D.P. Polyakov, O.V. Karneeva, A.V. Gurov,
D.A. Tulupov, S.V. Ryazantsev, T.I. Garashchenko, I.A. Kim, I.V. Andreeva, M.D. Bakradze, A.S. Polyakova, E.A. Vishneva, L.R. Selimzyanova,
V.K. Tatochenko, T.V. Kulichenko
MODERN CLINICAL GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ACUTE TONSILLITIS AND PHARYNGITIS

SHORT REPORTS

178 Nikol P. Shimkova, Mariya A. Snegurenko, Eva Yunkevich, Nataliya V. Klimina, Anastasiya A. Shepina, Lyubov E. Larina
GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE IB IN THE COMPOUND HETEROZYGOUS STATE: CASE REPORT

184 Ekaterina A. Kovalenkova, Sofya A. Kovalenkova, Dmitry S. Krutikov
CLINICAL CASE OF RETT SYNDROME: THE EXPERIENCE OF OBSERVING OLDER PRESCHOOLER

189 Tatiana I. Daniilko, Ekaterina S. Hohrina, Olga K. Kiselevich, Anna N. Yusubova
COMBINED TUBERCULOSIS OF THE LARYNX AND LUNGS IN A TENDER-AGE INFANT

194 Denis A. Burlyay, Alexander Yu. Babko, Nadezhda F. Zhdanovskaya, Emma S. Grigoryan, Anna S. Nechaeva, Olga B. Gordeeva, Albina V. Dobrotok
HEMORRHAGIC VASCULITIS WITH ATYPICAL ONSET: CLINICAL CASE

198 Svetlana A. Ragimova, Danila A. Sukhoruchkin, Alla Yu. Shutkova, Elena V. Tush, Elena E. Yacishina, Marina A. Suslova, Olga V. Khaletskaya
**MITOCHONDRIAL MYOPATHY ASSOCIATED WITH THYMIDINE KINASE-2 ENZYME DEFICIENCY IN A CHILD
OF THE FIRST YEAR OF LIFE: CASE REPORT**

INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA

220 XXVI CONGRESS OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION "ACTUAL PROBLEMS OF PEDIATRICS"

240 ALL-RUSSIAN CONFERENCE "CLINICAL PHARMACOLOGY IN PEDIATRICS"

242 SYMPOSIUM "PROTECTION FROM RESPIRATORY INFECTIONS ON THE PROTECTION OF CHILDREN'S HEALTH"

245 SYMPOSIUM "NEW POSSIBILITIES OF PROTECTION AGAINST MENINGOCOCCAL INFECTION IN THE RUSSIAN FEDERATION —
INNOVATIONS IN VACCINE PREVENTION". NEW VACCINE AGAINST *N. MENINGITidis* SEROGROUPS A, C, W, Y, CONJUGATED
WITH TETANIC ANATOXIN, MENACWY-TT

251 FOCUS ON EARLY DIAGNOSIS OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS CHILDREN (SYMPOSIA "IDENTIFY AND DO NOT MISS
SYMPOSIA: THE FOCUS IS ON CHILDREN WITH IMMUNE-MEDIATED DISEASES" AND "A NEW CHAPTER IN THE STUDY OF TYPE 1
DIABETES MELLITUS: EARLY DIAGNOSIS COURSE")

254 SYMPOSIA "MEDICAL PERIODIC HEALTH EXAMINATION OF CHILDREN IN THE RUSSIAN FEDERATION. NEW ALGORITHMS"
AND "A DIFFICULT PATIENT AT A GASTROENTEROLOGIST'S APPOINTMENT: A MAZE OF DIAGNOSES"

257 SYMPOSIUM "THE DIGITAL ERA OF ORPHAN DISEASE DIAGNOSIS IN PEDIATRICIAN'S PRACTICE:
CLINICAL EXAMPLES FROM PRACTICE"

259 SYMPOSIUM "HUNTER SYNDROME — NEW TREATMENT OPTIONS FOR PATIENTS WITH NEUROPATHIC FORM"

261 RESOLUTION OF THE PANEL OF EXPERTS ON FOOD ALLERGY: HOW CAN THE EFFECTIVENESS
OF TRADITIONAL APPROACHES TO THERAPY BE IMPROVED?

265 SYMPOSIA "INDIVIDUAL TREATMENT STRATEGIES FOR ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS:
INTEGRATION OF SYMPTOMATIC THERAPY AND IMMUNOTHERAPY" AND "FREQUENTLY ASKED QUESTIONS ABOUT TONSILLITIS"

269 SYMPOSIUM "IRON DEFICIENCY CONDITIONS IN CHILDREN — HIDDEN THREATS AND OBVIOUS PROBLEMS"

NEWS OF PEDIATRIC PHARMACOLOGY

271 THE FDA HAS APPROVED A NEW COMBINED MENINGOCOCCAL VACCINE

271 THE FDA HAS APPROVED A NEW ANTIBIOTIC FOR THE TREATMENT OF UTIS

271 THE FDA HAS APPROVED THE FIRST DRUG FOR PEOPLE WITH PRADER – WILLI SYNDROME IN MEMORY OF A COLLEAGUE

IN MEMORY OF

272 IN MEMORY OF EVGENIYA I. SHABUNINA (22.03.1942–22.02.2025)

Обращение к читателям



Дорогие друзья, уважаемые коллеги!

Главным событием конца февраля — начала марта текущего года, конечно, стал наш очередной Конгресс педиатров России, собравший более 26 тысяч участников из 52 стран. Обо всех деталях вы можете прочитать в подробном постстрелизе этого знакового для всех детских врачей нашей страны (и не только, судя по числу иностранных участников!) события.

Огромное количество научных диспутов и выступлений на самые актуальные темы сегодняшнего детского здравоохранения, панельные встречи с экспертами и разбор конкретных клинических случаев, лекции маститых академиков и выступления молодых ученых, социальная педиатрия и психология-педагогика, жаркие споры хирургов о наилучших оперативных подходах и презентация самых современных технологий — вот далеко не полный список того, чем запомнился Конгресс. Ну и общением, безусловно! Ведь ежегодный слет педиатров — это и место встречи старинных друзей, и площадка, где можно познакомиться с новыми коллегами, обсудить волнующие темы и наметить планы на будущее, да и просто приятно и с пользой для профессии провести время. Но три дня пролетели, а в памяти остались незабываемые впечатления и желание идти дальше, к вершинам нашей уникальной профессии...

И поскольку жизнь не стоит на месте, мы подготовили для вас свежую порцию полезной информации: научные статьи (про новые подходы к ведению детей с ожирением, целиакией, склеродермией, метаболически ассоциированной жировой болезнью печени, острыми тонзиллитом и фарингитом, гликогенозом, синдромом Ретта, туберкулезом, геморрагическим васкулитом, митохондриальной миопатией и др.), постстрелиз Конгресса, заметки о прошедших в его рамках симпозиумах, новости о зарегистрированных препаратах и вакцинах для детей и т.д.

Наслаждайтесь новым номером журнала! И да, думайте над предложениями для Конгресса следующего года, ведь мы уже начали подготовку к нему!

С уважением,

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

Dear friends and esteemed colleagues,

The main event at the end of February and beginning of March this year was, of course, our regular Congress of Pediatricians of Russia, which brought together more than 26,000 participants from 52 countries. You can read all the details in the full post-release of this landmark event for children's doctors in our country (and beyond, judging by the number of international participants).

A huge number of scientific debates and presentations on the most pressing topics of today's children's healthcare, panel meetings with experts and analysis of specific clinical cases, lectures by venerable academics and speeches by young scientists, social pediatrics and psychology-pedagogy, heated debates between surgeons about the best operational approaches and the presentation of the most modern technologies — this is just a partial list of what we will remember about the Congress. And of course, the discussions! After all, the annual meeting of pediatricians is not only a gathering of old friends but also a platform to meet new colleagues, explore exciting topics, make future plans, and spend time both enjoyably and productively for the profession. Three days flew by, leaving us with unforgettable impressions and a renewed drive to reach new heights in our unique profession.

And since life never stands still, we have prepared a new batch of useful information for you: scientific articles on new approaches to managing children with obesity, celiac disease, scleroderma, metabolically associated fatty liver disease, acute tonsillitis and pharyngitis, glycogenosis, Rett syndrome, tuberculosis, hemorrhagic vasculitis, mitochondrial myopathy, and more; the Congress post-release; notes on the symposiums held within its framework; news about newly registered drugs and vaccines for children — and much more.

Enjoy the new issue of the magazine! And by the way, start thinking about suggestions for next year's Congress — preparations are already underway!

With respect,

**Editor-in-Chief, Member of the RAS, Professor, Honoured Scientist of the Russian Federation,
Head of the Department of Faculty Pediatrics at the Institute of Maternity and Childhood
of 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**

О.П. Ковтун¹, М.А. Устюжанина¹, С.И. Солодушкин^{1, 2}, Л.В. Ковальчук³, К.Я. Заславская³

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

² Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Российская Федерация

³ ООО «ПРОМОМЕД ДМ», Москва, Российская Федерация

⁴ Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, Саранск, Российская Федерация

Эффективность и безопасность применения лираглуттида у подростков 12–15 лет с ожирением: проспективное 24-недельное наблюдательное когортное исследование

Автор, ответственный за переписку:

Устюжанина Маргарита Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет

Адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, тел.: +7 (343) 214-86-52, +7 (922) 218-60-86, e-mail: ustmargarita@mail.ru

Обоснование. Проблема ожирения у детей остается актуальной для современного здравоохранения. Необходимы эффективные модели лечения этого заболевания с включением новых терапевтических средств, в том числе агонистов рецепторов ГПП-1, таких как лираглуттид (разрешен с 12 лет). Однако его безопасность и эффективность в педиатрии пока недостаточно изучены и требуют дальнейшего исследования. **Цель исследования** — оценить эффективность и безопасность агониста рецепторов ГПП-1 лираглуттида — раствора для подкожного введения в педиатрической практике при коррекции массы тела у детей с ожирением в возрасте 12–15 лет в сочетании с персонализированной диетой и расширением физической активности. **Методы.** В когортное исследование, проведенное на базе ДГКБ № 11 (г. Екатеринбург) с марта по октябрь 2024 г., включались дети 12–15 лет с экзогенно-конституциональной формой ожирения ($SDS\ IMT \geq 2,0$) при подтвержденной неэффективности коррекции образа жизни в течение более года. Продолжительность наблюдения составила 24 нед и включала 9 визитов. Основной критерий эффективности — изменение $SDS\ IMT$ к 24-й нед. Безопасность оценивалась по частоте и тяжести нежелательных явлений, а также по влиянию на линейный рост. **Результаты.** Дети групп исследования были сопоставимы по всем характеристикам ($p > 0,05$). Основной группе назначался лираглуттид — аналог ГПП-1 — в дозе 3,0 мг подкожно ежедневно. В течение первого месяца доза была титрована до максимальной согласно инструкции, затем препарат применялся еще 20 нед. На 24-й нед зафиксировано значимое снижение $SDS\ IMT$ в основной группе по сравнению с контролем (терапевтический эффект): $-0,343$ (95% ДИ: от $-0,501$ до $-0,185$), $p < 0,001$.

Заключение. Полученные результаты подтверждают потенциал применения лираглуттида в составе комплексной терапии у подростков с ожирением и обосновывают целесообразность его дальнейшего изучения в педиатрической практике.

Ключевые слова: подростки, дети, ожирение, лираглуттид, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, лечение

Для цитирования: Ковтун О.П., Устюжанина М.А., Солодушкин С.И., Ковальчук Л.В., Заславская К.Я. Эффективность и безопасность применения лираглуттида у подростков 12–15 лет с ожирением: проспективное 24-недельное наблюдательное когортное исследование. Педиатрическая фармакология. 2025;22(2):117–128. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i2.2871>

ОБОСНОВАНИЕ

Мировым сообществом ситуация с распространением детского ожирения рассматривается как одна из главных угроз здоровью общества. Детское ожирение — хроническое рецидивирующее заболевание, требующее особой медицинской помощи и специальных стратегий лечения, одобренных отечественными и международными клиническими руководствами [1–3]. Наличие ожирения у детей сопряжено не только с высоким риском его сохранения во взрослом возрасте [4], но и с развитием серьезных сопутствующих заболеваний уже в подростковом периоде, включая артериальную гипертензию, нарушение липидного обмена, сахарный диабет 2-го типа, ортопедические осложнен-

ния и психологические проблемы [2]. Это подчеркивает необходимость разработки и внедрения эффективных методов лечения.

Назначение мер, направленных на изменение образа жизни в пользу здорового питания и регулярной физической активности, является ключевым компонентом в лечении ожирения у детей и подростков [2]. Тем не менее, эффект этих вмешательств в отношении изменения индекса массы тела (ИМТ) и его стандартного отклонения ($SDS\ IMT$) остается почти незначимым. Для достижения заметных результатов требуется длительное комплексное воздействие [1], что в условиях оказания первичной медико-санитарной помощи почти никогда не представляется возможным.

Согласно действующим клиническим рекомендациям по лечению ожирения у детей на территории России, при неэффективности мероприятий, направленных на изменение образа жизни детей, длительностью более 1 года может быть назначена фармакотерапия [2, 5]. Однако медикаментозное лечение ожирения у детей ограничено. Одним из препаратов, разрешенных для этой цели в нашей стране, является агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) лираглутид [2, 6]. Лираглутид связывается и активирует рецепторы ГПП-1, являясь физиологическим регулятором аппетита и потребления пищи [6], а также способствует увеличению уровня инсулина после еды, уменьшая при этом выделение глюкагона и замедляя процесс опорожнения желудка [7, 8].

Эффективность и безопасность применения лираглутида у детей с 12 лет с ожирением изучена в трех международных рандомизированных исследованиях [5, 9, 10], в том числе и у детей с 6 до 12 лет [11]. С 2021 г. на территории России лираглутид разрешен к применению у детей с 12 лет [12]. В 2023 г. стал доступен отечественный фармацевтический препарат лираглутида (лекарственное средство Энлигрия) [6], имеющий биоэквивалентный состав [13] с оригинальной молекулой и полученный с помощью химического синтеза.

Этот метод обеспечивает ряд преимуществ относительно лекарственного препарата, произведенного биотехнологическим путем. Химический синтез позволяет получить продукт высокой чистоты за счет исключения случайной замены аминокислот, характерной для жизнедеятельности микроорганизмов. Это гарантирует отсутствие любых примесей клеток-продуцентов, таких как белки, ферменты и фрагменты ДНК и РНК, что повышает безопасность продукта и снижает риск

возможной иммуногенности, уменьшая вероятность неэффективной терапии [13].

Однако применение лираглутида в педиатрической практике требует дополнительного тщательного изучения, поскольку информация о его безопасности и эффективности у данной возрастной группы ограничена, поэтому была обоснована необходимость проведения наблюдательной программы мониторинга эффективности и безопасности применения лираглутида у детей с ожирением в клинической практике. Исследование в реальных условиях может позволить собрать данные о фактических результатах применения лираглутида в условиях амбулаторного центра в России, включая его влияние на снижение массы тела, изменение метаболических параметров и нежелательные реакции. Это важно для формирования более полных рекомендаций по его применению у детей. Кроме того, мониторинг помогает выявить индивидуальные особенности ответа на терапию, что может способствовать персонализированному подходу в лечении ожирения у детей. Таким образом, результаты программы станут основой для дальнейших клинических исследований и разработки дополнительных рекомендаций по использованию лираглутида в педиатрии, что является важным шагом в борьбе с детским ожирением.

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность ГПП-1 лираглутида (лекарственное средство Энлигрия) — раствора для подкожного введения в педиатрической практике при коррекции массы тела у детей с ожирением в возрасте 12–15 лет в сочетании с персонализированной диетой и расширением физической активности.

Olga P. Kovtun¹, Margarita A. Ustiuzhanina¹, Svyatoslav I. Solodushkin^{1, 2}, Lyudmila V. Kovalchuk³, Kira Ya. Zaslavskaya⁴

¹ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

² Ural Federal University, named after the first President of Russia, B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russian Federation

³ PROMOMED DM LLC, Moscow, Russian Federation

⁴ N.P. Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

Efficacy and Safety of Liraglutide in Adolescents Aged 12–15 Years with Obesity: a Prospective 24-week Observational

Background. The problem of childhood obesity remains relevant for modern healthcare. Effective treatment models for this disease are needed with the inclusion of new therapeutic agents, including GLP-1 receptor agonists such as liraglutide (approved from the age of 12). However, its safety and efficacy in pediatrics have not yet been sufficiently studied and require further research.

The aim of the study is to evaluate the efficacy and safety of the GLP-1 receptor agonist liraglutide, a solution for subcutaneous administration in pediatric practice for body weight correction in children with obesity aged 12–15 years in combination with a personalized diet and increased physical activity. **Methods.** The cohort study conducted on the basis of Children's City Hospital No. 11 (Yekaterinburg) from March to October 2024 included children aged 12–15 years with an exogenously constitutional form of obesity (SDS BMI ≥ 2.0) with confirmed ineffectiveness of lifestyle correction for more than a year. The follow-up period was 24 weeks and included 9 visits. The main criterion of effectiveness is the change in SDS BMI by the 24th week. Safety was assessed by the frequency and severity of adverse events, as well as by the effect on linear growth. **Results.** The children of the study groups were comparable in all characteristics ($p > 0.05$). The main group was prescribed liraglutide — an analog of GLP-1 — at a dose of 3.0 mg subcutaneously daily. During the first month, the dose was titrated to the maximum according to the instructions, then the drug was used for another 20 weeks. At week 24, a significant decrease in SDS BMI was recorded in the main group compared with the control (therapeutic effect): -0.343 (95% CI: -0.501 to -0.185), $p < 0.001$. **Conclusion.** The results obtained confirm the potential of usage of the liraglutide as part of complex therapy in adolescents with obesity and substantiate the expediency of its further study in pediatric practice.

Keywords: adolescents, children, obesity, liraglutide, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, treatment

For citation: Kovtun Olga P., Ustiuzhanina Margarita A., Solodushkin Svyatoslav I., Kovalchuk Lyudmila V., Zaslavskaya Kira Ya. Efficacy and Safety of Liraglutide in Adolescents Aged 12–15 Years with Obesity: a Prospective 24-week Observational Cohort Study. *Pediatriccheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(2):117–128. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i2.2871>

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое открытое 24-недельное неинтervенционное (наблюдательное) когортное проспективное исследование.

Условия проведения исследования

Для проведения исследования был организован амбулаторный центр на базе Детского городского кардиологического центра Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Детская городская клиническая больница № 11 города Екатеринбурга» (главный врач — к.м.н. А.С. Соколова).

Исследование было выполнено с марта по октябрь 2024 г.

Включение участников продолжалось в течение 2 нед. Длительность наблюдения за каждым пациентом составила не менее 6 мес (24 нед) и включала 9 визитов.

Критерии соответствия

Критерии включения пациентов в исследование:

1) установленный диагноз экзогенно-конституционального ожирения (SDS ИМТ для данного возраста и пола $\geq 2,0$ SDS ИМТ), код по МКБ: E66.0, масса тела более 60 кг и неэффективность мероприятий, направленных на формирование здорового образа жизни, длительность которых составила не менее 1 года;

2) дети (мальчики и девочки) в возрасте 12–15 лет включительно;

3) наличие письменного информированного согласия законного представителя пациента и ребенка (с 15 лет);

4) способность родителя пациента заполнять «Дневник пациента» и доступность для телефонного контакта;

5) возможность проведения под кожных инъекций в домашних условиях.

Критерии невключения пациентов

в исследование:

1) пациенты с гипоталамическим, ятрогенным, моногенным, синдромальным ожирением, а также при нейроэндокринных заболеваниях (гиперкортицизме, гипотиреозе и др.);

2) участвующие в иных клинических исследованиях в период проведения данного исследования;

3) медуллярный рак щитовидной железы в семейном анамнезе.

Критерии исключения пациентов

из исследования:

1) отзыв информированного добровольного согласия законного представителя или ребенка старше 15 лет;

2) развитие серьезного нежелательного явления (СНЯ).

Согласно протоколу наблюдательного исследования, СНЯ — смертельное или угрожающее жизни нежелательное явление (НЯ), которое приводит к стойкой или значимой нетрудоспособности или инвалидности, сопровождается необходимостью госпитализации, продления текущей госпитализации либо представляет собой врожденный дефект/порок развития, злокачественное новообразование в результате передозировки. Другие значимые с медицинской точки зрения явления, которые не могут привести к смерти, не являются угрожающими жизни и не требуют госпитализации, могут быть признаны СНЯ, если, на основании соответствующего медицинского заключения, они могут подвергать паци-

ента или участника исследования риску и могут повлечь за собой необходимость медицинского или хирургического вмешательства для предотвращения одного из перечисленных выше исходов.

Описание критериев соответствия

(диагностические критерии)

Диагноз «простое (конституционально-экзогенное) ожирение» устанавливался согласно диагностическим критериям, описанным в клинических рекомендациях «Ожирение у детей», учитывающим SDS ИМТ по нормам ВОЗ (2009) [2]. Все участники исследования (40 подростков) были разделены на 2 группы: основная ($n = 20$) и группа сравнения ($n = 20$).

После прохождения первичного обследования — в случае соответствия критериям включения и отсутствия критериев невключения, при условии подписания информированного добровольного согласия — пациенты включались в наблюдательное исследование. При этом основной группе назначался лираглутид (Энлигрия) — раствор для подкожного введения с 0,6 мг подкожно, постепенно доходя до максимально переносимой дозы (3,0 мг подкожно), и проводилась активная модификация образа жизни (персонализированная диетотерапия, расширение физической активности). В контрольную группу также были включены 20 детей с 12 до 15 лет с ожирением, которые прошли такое же обследование, но получали в качестве лечебной технологии только диетотерапию и физические нагрузки. При этом частота наблюдения детей (количество визитов в центр) была одинаковой.

Назначение препарата предлагалось родителям / законным представителям на этапе включения, пока сохранялись доступные места в программе лекарственного сопровождения. После исчерпания лимита по количеству включений в основную группу новым участникам предлагалось участие в программе динамического наблюдения с той же частотой визитов, но без назначения лекарственной терапии (контрольная группа, $n = 20$).

Подбор участников в группы

Группы исследования (основная и контрольная) составили по 20 детей с ожирением в возрасте 12–15 лет. Критерии подбора пар в исследовании не использовались.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Первичной конечной точкой было изменение показателя SDS ИМТ от исходного уровня на 24-й нед.

Дополнительные показатели исследования

Вторичными конечными точками эффективности были:

- изменение ИМТ от исходного уровня (%);
- процент участников, у которых наблюдалось снижение ИМТ не менее чем на 5% и не менее чем на 10%;
- абсолютное и относительное изменение массы тела;
- глюкоза, инсулин, липидный профиль, аланин-аминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, С-реактивный белок, С-реактивный белок (высокочувствительный метод), а-амилаза.

Конечные точки безопасности:

- НЯ, которые были зарегистрированы в период лечения (с 0-й по 24-ю нед);
- эпизоды гипогликемии, оцененные в 3 раундах биохимического исследования крови (0-я — 12-я — 24-я нед);

- изменение показателя стандартного отклонения роста по сравнению с группой контроля.

Анализ дополнительных показателей исследования являлся запланированным (т.е. зафиксированным в протоколе исследования еще до его начала) и проводился для сравнения результатов настоящего исследования с оригинальным.

Методы измерения целевых показателей

В исследовании применялись проспективно собранные данные.

Антропометрические характеристики детей оценивались с помощью откалиброванного оборудования обученным персоналом. Рост измерялся в сантиметрах, масса тела — в килограммах. Стандартизация оценки изменения SDS ИМТ проводилась за счет использования унифицированного подхода к оценке SDS ИМТ и его расчета [14].

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Неприменимо.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Расчет выборки предварительно не проводился, число детей, включенных в группы исследования, определялось количеством препарата, которое могли предоставить для реализации наблюдательной программы.

Статистические методы

Для анализа данных исследования применяли программное обеспечение SPSS (IBM SPSS Statistics 20.0, SPSS Inc., IBM Corp., Армонк, Нью-Йорк, США), библиотеки pandas и matplotlib для Python, а также библиотеку scipy.

Количественные непрерывные данные описывались как среднее арифметическое и стандартное отклонение. Для данных, относящихся к порядковой и номинальной шкалам, использовались частота (%) и абсолютное количество переменной (*n*).

Статистические тесты, применяемые для анализа данных

Для проверки нормальности распределения исходных количественных данных в группах использовался одновыборочный критерий Колмогорова – Смирнова. Для тех признаков, которые были распределены нормально, средние в группах сравнивались с использованием *t*-теста Стьюдента для независимых групп. В противном случае (при ненормальном распределении признаков) применяли тест Манна – Уитни. Для бинарных переменных при сравнении частот в группах исследования использовали точный тест Фишера. Для оценки частоты признака в группах, имеющих более двух градаций (стадия развития по Таннеру), строились таблицы сопряженности и оценивался уровень значимости (с поправками для номинальных переменных ϕ и V Крамера) χ^2 Пирсона.

Первичная гипотеза (о превосходстве лираглутида над немедикаментозными мерами воздействия для снижения массы тела у детей подросткового возраста) была проверена с использованием одномерного дисперсионного анализа (модель анализа ковариации, ANCOVA). Гипотеза тестировалась с учетом группы исследования, пола, начальной базовой гликемической категории, стадии полового созревания по Таннеру в качестве фик-

сированных эффектов и начального ИМТ и возраста в качестве ковариат. Превосходство действия лираглутида резюмировали, если верхний предел доверительного интервала (ДИ) терапевтического эффекта был меньше 0. Вторичные конечные точки эффективности анализировались таким же методом.

Этическая экспертиза

Локальный независимый этический комитет ГАУЗ СО «ДГКБ № 11» от 23.01.2024 (выписка из протокола № 86) принял к рассмотрению и утвердил протокол исследования «Наблюдательная программа мониторинга эффективности и безопасности применения лираглутида у детей с ожирением в рутинной клинической практике». Все законные представители участников исследования подписывали информированное согласие и согласие на обработку персональных данных.

Описание медицинских вмешательств

немедикаментозной природы

Каждому ребенку индивидуально составлялся план управления массой тела путем расчета энергетических трат, которые состояли из:

- оценки основного обмена натощак после 12-часового голодания в течение 15 мин методом непрямой калориметрии (система для кардиореспираторного тестирования Fitmate, Cosmed, Италия);
- подсчета количества «съеденных калорий» методом оценки дневника питания ребенка за 3 последних дня;
- персонализированной диеты, составленной путем индивидуального расчета питания с умеренным ограничением калорийности рациона для создания отрицательного энергетического баланса (350–400 ккал/сут) и точным определением необходимого количества потребляемого белка (г/сут).

Расширение физической активности предполагало посещение ребенком структурированных занятий лечебной физкультурой (3 курса по 12 занятий длительностью по 45 мин), а также контроль ежедневных физических нагрузок умеренной и высокой интенсивности в общей сложности не менее 60 мин в день [15].

Дети основной и контрольной групп исследования посетили 6 индивидуальных занятий с психологом, которые были организованы в качестве программы реабилитации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Описание последовательности формирования выборки исследования представлено на рис. 1.

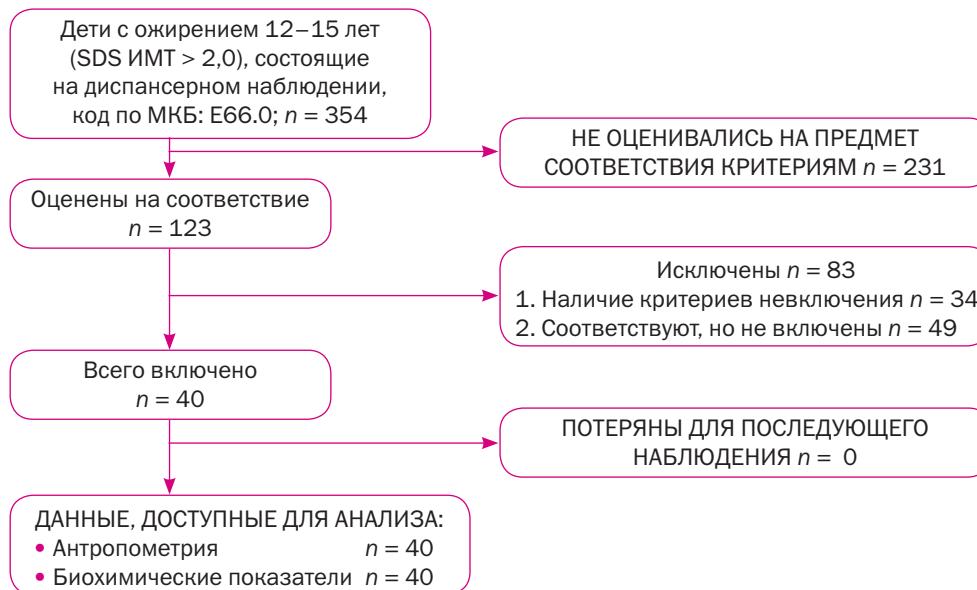
Характеристики выборки (групп) исследования

Сравнение лиц, включенных и не включенных в исследование, не проводилось по причине отсутствия описания характеристик лиц, не включенных в исследование.

Исходные характеристики пациентов не отличались в двух группах исследования ($p > 0,05$) (табл. 1).

Основные результаты исследования

Все участники исследования основной группы ($n = 20$) достигли максимальной дозы лираглутида 3,0 мг (лекарственное средство Энлигрия) в течение первых 4 нед исследования, далее получали препарат на протяжении еще 20 нед. Все участники исследования (основная и контрольная группы) прошли контрольные обследования на 12-й и 24-й нед от начала инициации исследо-

**Рис. 1.** Формирование выборки исследования**Fig. 1.** Formation of the survey sample**Таблица 1.** Сравнение групп исследования по исходным характеристикам**Table 1.** Comparison of study groups by baseline characteristics

Характеристики пациентов	Основная группа (n = 20), $m \pm \sigma$	Группа контроля (n = 20), $m \pm \sigma$	p
Мужской пол, n (%)	10 (50)	14 (70)	0,333
Возраст	$13,66 \pm 1,16$	$14,20 \pm 0,89$	0,127
Стадия развития по Таннеру, n (%)			
2	5 (25)	2 (10)	
3	1 (5)	4 (20)	0,207
4	3 (15)	6 (30)	
5	11 (55)	8 (40)	
Рост, м	$1,67 \pm 0,08$	$1,69 \pm 0,09$	0,342
Рост, SDS	$1,18 \pm 1,07$	$0,96 \pm 1,06$	0,520
Масса тела, кг	$91,61 \pm 18,18$	$96,36 \pm 20,29$	0,441
SDS IMT	$2,99 \pm 0,58$	$3,00 \pm 0,73$	0,939
Систолическое АД, мм рт. ст.	$123,50 \pm 9,70$	$125,25 \pm 7,79$	0,533
Диастолическое АД, мм рт. ст.	$74,15 \pm 7,80$	$74,45 \pm 6,75$	0,897
Глюкоза, ммоль/л	$5,46 \pm 0,52$	$5,17 \pm 0,40$	0,061
Инсулин, мМЕ/мл	$22,94 \pm 14,58$	$26,34 \pm 12,95$	0,174
Индекс HOMA	$5,58 \pm 3,64$	$6,15 \pm 3,36$	0,341
Холестерин, ммоль/л	$3,93 \pm 0,43$	$4,09 \pm 0,80$	0,142
Триглицериды, ммоль/л	$1,00 \pm 0,44$	$1,23 \pm 0,56$	0,114
ХС-ЛПНП, ммоль/л	$2,79 \pm 0,57$	$2,99 \pm 0,90$	0,134
ХС-ЛПВП, ммоль/л	$1,00 \pm 0,18$	$1,01 \pm 0,18$	0,862
АЛТ, Ед/л	$18,80 \pm 7,96$	$21,40 \pm 10,33$	
АСТ, Ед/л	$20,25 \pm 3,32$	$22,85 \pm 6,17$	
СРБ, мг/л	$2,37 \pm 0,99$	$2,43 \pm 0,85$	0,989
СРБ (высокочувствительный метод), МЕ/л	$11,40 \pm 1,76$	$11,60 \pm 1,37$	0,414
α -Амилаза, Е/л	$38,06 \pm 12,53$	$33,62 \pm 10,65$	0,221

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; АД — артериальное давление; HOMA — homeostasis model assessment (индекс инсулинерезистентности); ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; СРБ — С-реактивный белок.

Note. BMI — body mass index; ABP — arterial blood pressure; HOMA — homeostasis model assessment; LDL-C — low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C — high-density lipoprotein cholesterol; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; CRP — C-reactive protein.

вания. Для анализа основных результатов анализировались данные клинико-лабораторного обследования, полученные на 24-й нед исследований (рис. 2).

Использование лираглутида превосходило эффект от немедикаментозных методов в отношении изменения SDS ИМТ на 24-й нед с расчетной разницей лечения $-0,343$ (95% ДИ: от $-0,501$ до $-0,185$ SDS; $p < 0,001$) (рис. 2А, табл. 2).

Дополнительные результаты исследования

В основной группе исследования установлено большее относительное изменение ИМТ (%), чем в контрольной, с расчетной разницей в лечении $-8,096$ (95% ДИ: от $-11,149$ до $-5,042$). На 24-й нед лечения снижение ИМТ не менее чем на 5% наблюдалось у всех детей основной группы исследования (100%) и у 4 (20%) участников контрольной группы. У 11 детей (55%) основной

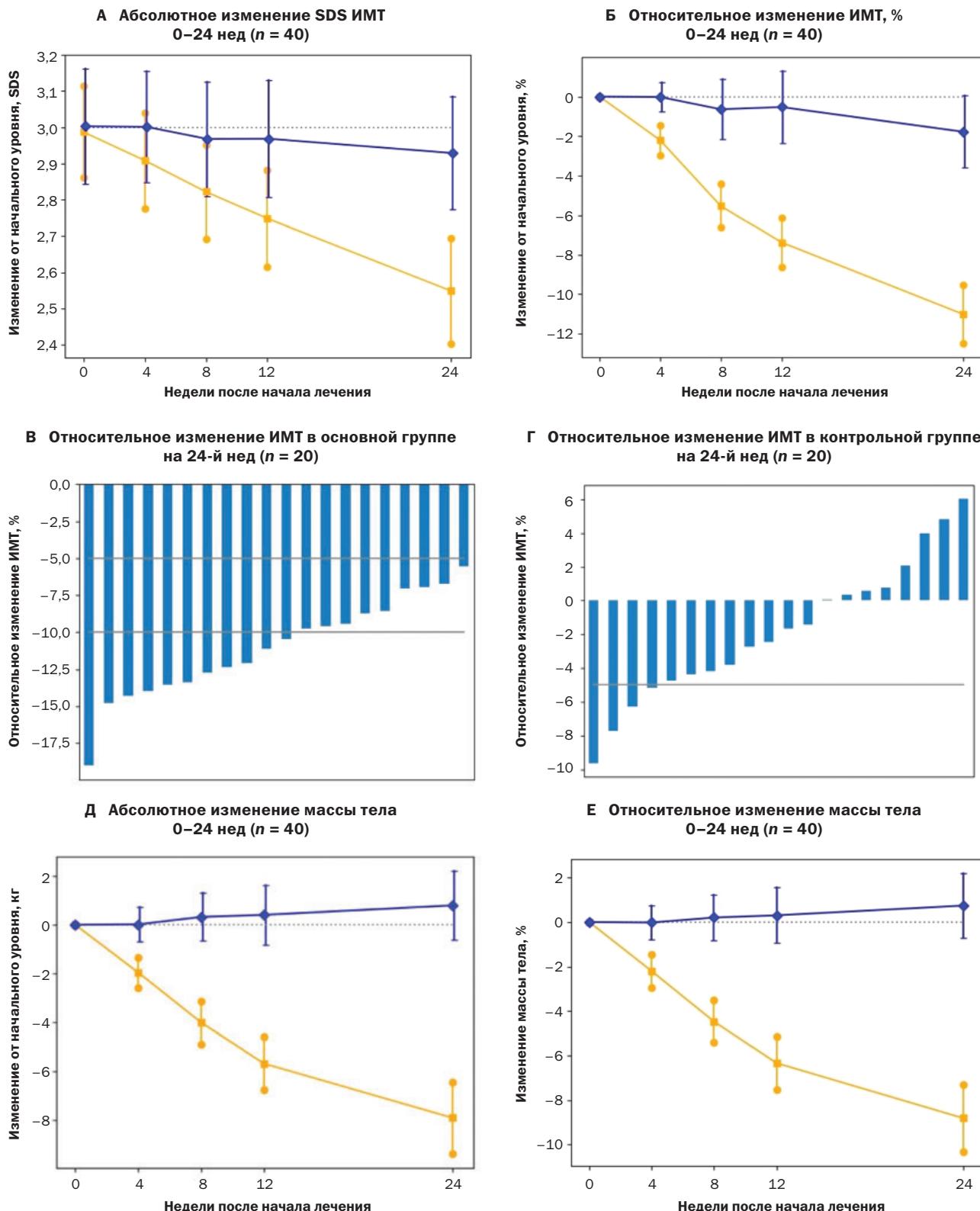


Рис. 2. Изменения по сравнению с исходным уровнем конечных точек эффективности, связанных с ИМТ и массой тела
Fig. 2. Changes from baseline in performance endpoints related to BMI and body weight

Таблица 2. Изменения по сравнению с исходным уровнем первичных и вторичных конечных точек эффективности на 24-й нед исследований у детей групп исследования (терапевтический эффект)

Table 2. Changes in comparison with the baseline level of primary and secondary efficacy endpoints at the 24th week of the study in children of the study groups (therapeutic effect)

Конечные точки исследования	Основная группа (n = 20), $m \pm \sigma$	Группа контроля (n=20), $m \pm \sigma$	Лираглутид против только изменений образа жизни (95% ДИ)	p ковариат p1 = возраст p2 = ИМТ	p фиксированных эффектов p1 = группа p2 = пол p3 = дислипидемия p4 = стадия по Таннеру
Абсолютное изменение SDS ИМТ	-0,44 ± 0,19	-0,07 ± 0,14	-0,343 (-0,501; -0,185)	0,831 0,987	0,000 0,267 0,333 0,957
Относительное изменение SDS ИМТ, %	-15,56 ± 7,79	-2,36 ± 4,74	-12,369 (-18,272; -6,465)	0,638 0,222	0,000 0,497 0,156 0,972
Абсолютное изменение ИМТ, кг/м ²	-3,57 ± 1,07	-0,55 ± 1,36	-2,637 (-3,602; -1,672)	0,741 0,648	0,000 0,013 0,849 0,850
Относительное изменение ИМТ, %	-11,01 ± 3,35	-1,78 ± 4,16	-8,096 (-11,149; -5,042)	0,852 0,533	0,000 0,039 0,658 0,921
Абсолютное изменение массы тела, кг	-7,93 ± 3,35	0,8 ± 3,24	-7,924 (-10,825; -5,023)	0,731 0,818	0,000 0,168 0,739 0,760
Относительное изменение массы тела, %	-8,82 ± 3,44	0,74 ± 3,33	-8,890 (-11,896; -5,883)	0,529 0,337	0,000 0,391 0,482 0,922
Изменение САД, мм рт. ст.	-4,65 ± 12,37	-1,6 ± 10,63	-0,283 (-10,181; 9,615)	0,178 0,132	0,772 0,145 0,194 0,574
Изменение ДАД, мм рт. ст.	-5,7 ± 12,07	-8,4 ± 7,01	6,966 (-0,988; 14,920)	0,014 0,100	0,107 0,047 0,550 0,221
Изменение ЧСС, уд./мин	-6,00 ± 16,00	-1,80 ± 16,48	-6,351289 (-19,53; 6,83)	0,426 0,446	0,138 0,915 0,512 0,016
Изменение концентрации глюкозы, ммоль/л	-0,2 ± 0,45	0,13 ± 0,38	-0,385 (-0,617; -0,153)	0,008 0,064	0,007 0,059 0,091 0,757
Изменение концентрации холестерина, ммоль/л	-0,36 ± 0,54	-0,09 ± 0,67	-0,222 (-0,747; 0,302)	0,651 0,789	0,199 0,726 0,291 0,773
Изменение концентрации ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,26 ± 0,46	0,43 ± 0,77	-0,306 (-0,804; 0,192)	0,656 0,979	0,466 0,041 0,556 0,210
Изменение концентрации ХС-ЛПНП, ммоль/л	-0,11 ± 0,79	-0,41 ± 0,95	0,693 (-0,029; 1,415)	0,318 0,995	0,660 0,234 0,721 0,855

Таблица 2. Окончание
Table 2. Ending

Конечные точки исследования	Основная группа (n = 20), m ± σ	Группа контроля (n=20), m ± σ	Лираглутид против только изменений образа жизни (95% ДИ)	p ковариат p1 = возраст p2 = ИМТ	p фиксированных эффектов p1 = группа p2 = пол p3 = дисгликемия p4 = стадия по Таннеру
Изменение концентрации триглицеридов, ммоль/л	−0,18 ± 0,5	−0,25 ± 0,48	0,135 (−0,247; 0,518)	0,131 0,228	0,771 0,966 0,260 0,034
Изменение концентрации инсулина, мМЕ/мл	−0,5 ± 17,84	1,04 ± 7,44	−2,108 (−14,161; 9,944)	0,213 0,849	0,625 0,426 0,837 0,188
Изменение индекса HOMA	−0,38 ± 4,26	0,29 ± 1,62	−0,740 (−3,516; 2,037)	0,272 0,977	0,752 0,497 0,724 0,142
Изменение концентрации СРБ, мг/л	−1,42 ± 1,19	−1,01 ± 1,19	−0,656 (−1,680; 0,368)	0,562 0,113	0,155 0,873 0,548 0,483
Изменение концентрации СРБ (высокочувствительный метод), мг/л	−2,15 ± 2,73	−1,54 ± 2,91	0,097 (−2,412; 2,607)	0,194 0,208	0,788 0,778 0,069 0,608
Изменение концентрации α-амилазы, Ед/л	−2,05 ± 15,19	9,85 ± 17,46	−10,564 (−23,758; 2,630)	0,470 0,518	0,037 0,644 0,940 0,818
Изменение концентрации АЛТ, Ед/л	−2,20 ± 6,44	0,30 ± 10,21	−0,587 (−7,190; 6,015)	0,220 0,098	0,736 0,203 0,843 0,029
Изменение концентрации АСТ, Ед/л	−3,90 ± 3,16	−2,00 ± 5,35	−1,536 (−5,219; 2,146)	0,405 0,181	0,242 0,143 0,287 0,071

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; HOMA — homeostasis model assessment (индекс инсулинерезистентности); СРБ — С-реактивный белок; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза.

Note. BMI — body mass index; SBD — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure; HR — heart rate; LDL-C — low density lipoprotein cholesterol; HDL — high density lipoprotein cholesterol; HOMA — homeostasis model assessment; CRP — C-reactive protein; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase.

группы ИМТ снизился более чем на 10%, ни один ребенок группы контроля не смог достичь этого показателя. В основной группе исследования на 24-й нед наблюдалось более выраженное снижение абсолютной массы тела: $-7,93 \pm 3,35$ кг в основной группе и $0,8 \pm 3,24$ кг в контрольной группе с расчетной разницей в лечении $-7,924$ (95% ДИ: от $-10,825$ до $-5,023$). Полный перечень изменений по сравнению с исходным уровнем первичных и вторичных конечных точек эффективности на 24-й нед исследования приведен в табл. 2.

Была установлена разница между группами исследования по уровню гликемии. Изменение концентрации глюкозы натощак составило в основной группе $-0,2 \pm 0,45$ ммоль/л, а в группе контроля —

$0,13 \pm 0,38$ ммоль/л с разницей в средних $-0,385$ (95% ДИ: от $-0,617$ до $-0,153$) ммоль/л.

Процент детей основной группы, получающих лираглутид 3,0 мг (лекарственное средство Энлигрия), сообщивших о любых НЯ с момента инициации лечения до 24-й нед лечения, составил 85% (17 человек). Все НЯ были легкой или средней степени тяжести и были связаны с желудочно-кишечными нарушениями. Наиболее часто НЯ регистрировались в первые 4–5 нед приема лекарственного препарата, что было связано с повышением дозы препарата. СНЯ не было зарегистрировано ни у одного ребенка (табл. 3). У детей групп наблюдения не регистрировались эпизоды гипогликемии при обследованиях на 12-й и 24-й нед. Ни один

Таблица 3. Нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе исследования
Table 3. Adverse effects reported during the study

Событие	Количество пациентов, <i>n</i> (%)
Любые нежелательные реакции (тошнота, головная боль, рвота, диарея, боли в верхней части живота) в течение нескольких дней после инъекции	17 (85)
Нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, сухость во рту, диспепсия, гастрит, метеоризм, вздутие живота)	16 (80)
Серьезные нежелательные реакции	0 (0)
Нежелательные реакции, которые привели к прекращению лечения	0 (0)

Таблица 4. Показатели роста детей групп исследования
Table 4. Growth indicators of children in the study groups

Показатели роста	Основная группа (<i>n</i> = 20), <i>m</i> ± <i>σ</i>	Группа контроля (<i>n</i> = 20), <i>m</i> ± <i>σ</i>	<i>p</i>
0 нед, м	1,67 ± 0,08	1,69 ± 0,09	0,369
SDS 0 нед, SDS	1,18 ± 1,07	0,96 ± 1,06	0,512
12 нед, м	1,67 ± 0,08	1,70 ± 0,10	0,445
SDS 12 нед, SDS	1,08 ± 1,03	0,93 ± 1,07	0,640
24 нед, м	1,69 ± 0,08	1,71 ± 0,09	0,314
SDS 24 нед, SDS	1,11 ± 1,01	0,84 ± 0,94	0,383

из эпизодов НЯ не потребовал назначения медикаментозных средств.

Дети групп исследования имели одинаковый линейный рост, *p* > 0,05 (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Применение лираглутида для коррекции массы тела у детей с ожирением в возрасте 12–15 лет в сочетании с персонализированной диетой и расширением физической активности в педиатрической практике привело к большему снижению показателя SDS ИМТ, чем только изменение образа жизни, — $-0,343$ SDS ИМТ (95% ДИ: от $-0,501$ до $-0,185$), *p* < 0,001. У 85% детей (17 человек) были зарегистрированы НЯ легкой или средней степени тяжести, но ни одно из них не привело к прекращению использования фармакотерапии. СНЯ не было зарегистрировано ни у одного ребенка.

Ограничения исследования

На конечный результат исследования могла повлиять сравнительно небольшая выборка. Так, нами было установлено, что для мощности исследования в 80% при установлении минимальной эффективности лечения (-5% от исходного ИМТ) нам нужно было включить не менее 79 участников в группы. Остальные условия, связанные с сопоставимостью групп, одинаковыми методами измерения исходов и наблюдения пациентов, были соблюдены.

Медикаментозное вмешательство длилось 24 нед, тогда как ранее проведенное исследование было связано с 56-недельной длительностью применения аналога ГПП-1 у подростков, поэтому установление долгосрочной эффективности и безопасности лираглутида в настоящем исследовании из-за небольшого размера выборки и короткой продолжительности лечения ограничено.

На основной результат исследования могли повлиять нежелательные реакции на лираглутид в виде тошноты и рвоты.

Методикой учета приверженности лечению служили проверка дневников проведения инъекций и учет количества израсходованных шприц-ручек, а не количественный анализ определения концентрации лираглутида в крови.

Не проводилось ослепления с применением плацебо, что важно для оценки побочных явлений, однако предыдущие исследования подтвердили биоэквивалентность [13] используемого лекарственного средства.

Сильной стороной исследования является отсутствие пропущенных данных, так как все дети пришли на контрольные осмотры, исследования и завершили 24-недельный период наблюдения. По сравнению с первичным исследованием эффективности ГПП-1 у подростков [5], где была применена смешанная модель для повторных измерений с целью установления истинного эффекта лечения — такого, как если бы все участники придерживались назначенного лечения [5], впервые в отечественной литературе рассчитан эффект лечения с 95% ДИ, что позволяет провести оценку эффективности лираглутида в сравнении с ранее проведенными оригинальными исследованиями.

Интерпретация результатов исследования

Разница в снижении SDS ИМТ при использовании фармакотерапии лираглутидом в дозе 3,0 мг ежедневно между группами исследования составила $-0,343$ SDS ИМТ. Этот результат является клинически значимым [16, 17] и превосходящим эффект от традиционно используемых вмешательств в модификацию образа жизни. Так, в систематическом обзоре первичных исследований (Кокрейн) 2024 г. установлено, что только диета снижает SDS ИМТ на $-0,14$ ($-0,38$; $0,10$) единицы, физическая активность может снизить SDS ИМТ на $-0,02$ (от $-0,01$ до $0,05$) единицы, комбинированные вмешательства оказывают незначительное влияние на SDS ИМТ [18].

При сравнении эффективности отечественного лираглутида с результатами применения оригинальной субстанции аналога ГПП-1 у подростков для коррекции

ожирения (исследование SCALE Teens [5], где эффект лираглуттида по сравнению с плацебо составил $-0,22$ SDS ИМТ ($-0,37$; $-0,08$)), в настоящем исследовании показан больший эффект, что может быть связано с участием детей более младшего возраста в данном исследовании ($13,66 \pm 1,16$ лет против $14,6 \pm 1,6$ лет), т.е. дети еще продолжали быть в периоде активного роста, а также с применением активной программы воздействия (персонализированная диета, контроль физической активности, поддержка психолога). В недавно опубликованном исследовании лираглуттида для контроля ожирения у детей 6–12 лет снижение SDS ИМТ составило $-0,4$ ($-0,6$; $-0,2$) [11]. Таким образом, видна тенденция к увеличению эффективности лечения в более младшем возрасте, что может свидетельствовать о преимуществе начала медикаментозного лечения ожирения с минимально разрешенного возраста (12 лет), предупреждая развитие осложнений ожирения или отягощения его степени.

Примечательно, что в другом пилотном исследовании, проведенном в Российской Федерации, эффект снижения SDS ИМТ был даже несколько выше, чем полученный в настоящем исследовании. Так, в работе с участием 50 подростков 12–17 лет, получавших оригинальную субстанцию ГПП-1, было зарегистрировано снижение SDS ИМТ на $0,4$ SDS [19], но приведена лишь дискретная точка без ДИ, поэтому результаты, скорее всего, могут быть сравнимы.

В контексте анализа эффективности медикаментозной терапии при ожирении у детей III и морбидной степени общепринятая методика оценки SDS ИМТ может иметь некоторые ограничения [20], поэтому были оценены также параметры, характеризующие абсолютные и относительные изменения ИМТ и массы тела. Разница в эффективности лечения между группами наблюдения составила $-8,89$ ($-11,89$; $-5,88$) % от первоначальной массы тела и $-7,924$ ($-10,825$; $-5,023$) кг абсолютного снижения массы тела, что больше, чем для подростков 12–18 лет в исследовании A.S. Kelly и соавт.: $-5,01$ ($-7,63$; $-2,39$) % от первоначальной массы тела и $-4,5$ ($-7,63$; $-2,39$) кг абсолютного снижения. Это соответствует результатам лечения аналогом ГПП-1 детей с ожирением 6–12 лет, где расчетная разница эффективности лечения между группами «лираглуттид» и «плацебо» составила $-8,4$ ($-13,4$; $-3,3$) % от первоначальной массы тела и $-6,0$ ($-9,3$; $-2,7$) кг потери массы в абсолютном значении [11]. По этому признаку эффективность лечения у подростков также можно сравнить с взрослой популяцией, где результат коррекции ожирения был менее эффективен и составил $-5,4$ ($-5,8$; $5,0$) от первоначальной массы тела и $-5,6$ ($-6,0$; $-5,1$) кг абсолютного снижения массы тела [21], что потенциально может быть связано с более разнородной выборкой пациентов (наличие морбидных форм ожирения, сахарного диабета и иных сопутствующих заболеваний, а также различия в социально-демографических характеристиках).

Эффективность применения отечественного лираглуттида оказалась сравнительно более высокой, чем результаты использования второго препарата, одобренного для медикаментозной терапии ожирения подростков в России, — орлистата. Согласно метаанализу, несмотря на большую разнородность результатов исследований, эффективность терапии орлистатом за курс лечения, который длился от 10 до 24 нед, составила $-0,82$ ($-1,66$; $0,02$) кг абсолютного снижения массы тела и $-0,22$ ($-1,08$; $0,64$) кг/м² абсолютного снижения ИМТ, что считается незначимым результатом, так как ДИ включает нулевое значение.

В отличие от результатов оригинального исследования SCALE Teens, нами показано влияние лираглуттида на снижение концентрации глюкозы натощак ($p = 0,007$) со средней разницей между основной и контрольной группами в $-0,385$ ($-0,617$; $-0,153$) ммоль/л. В недавно опубликованном отечественном исследовании влияния лираглуттида на массу тела и показатели углеводного и жирового обмена было продемонстрировано, что изменение концентрации глюкозы ($p < 0,001$) и инсулина ($p = 0,004$) в крови зарегистрировано только у детей, снизивших массу тела на фоне приема лираглуттида [22]. Изменение всех остальных показателей настоящего исследования не показало существенных различий между группами исследования, что, скорее всего, было связано с тем, что у большинства детей групп исследования параметры исходно были в пределах нормы или выборка исследования была сравнительно небольшой. Еще одной гипотезой отсутствия значимых изменений кардиометаболических характеристик детей групп исследования является то, что, несмотря на значимое снижение антропометрических показателей, в среднем к 24-й нед исследования SDS ИМТ в основной группе все еще был гораздо выше нормы и составлял $2,55 \pm 0,66$ единиц SD в основной группе и $2,92 \pm 0,71$ единиц SD в контрольной группе ($p = 0,060$). Примечательными являются два факта: первый — отсутствие значимого влияния лираглуттида на учащение пульса детей, что было продемонстрировано у взрослых [21]. Этот факт объясняется наличием прямого воздействия препарата на синоатриальный узел и не зависит от адренергических влияний внешних автономных рефлекторных механизмов [23]. Второй факт — снижение концентрации амилазы в группе детей, получающих лираглуттид ($p = 0,037$). Однако анализ выявил отсутствие различий в степени терапевтического воздействия $-10,564$ ($-23,758$; $2,630$) Ед/л, что может быть связано с пересечением 95% ДИ терапевтических эффектов у основной и контрольной групп. В исследовании SCALE Obesity and Prediabetes [21] у взрослых в группе лираглуттида наблюдалось увеличение средней активности амилазы по сравнению с исходным уровнем к 56-й нед, что может быть связано с риском развития панкреатита. В нашем исследовании мы наблюдали обратную тенденцию — в основной группе активность амилазы не только не повысилась, но даже стала ниже. Эти факты свидетельствуют о безопасности применения аналога ГПП-1 у подростков.

Частота НЯ при применении лираглуттида, зарегистрированных в ходе исследования, была высокой — 17 детей (85%), что соответствует ранее опубликованным данным для подростков — 88% [5] и детей — 89% [11]. Таким образом, данная частота была прогнозируема и даже несколько ниже. Были установлены пациенты, которые перенесли прием лираглуттида без НЯ, что требует дальнейшего изучения для определения когорты детей, для которых лечение аналогом ГПП-1 будет эффективным и не связанным с развитием НЯ. Так же как и в предыдущих исследованиях, лираглуттид не оказывал влияния на линейный рост детей, что также указывает на безопасность его применения у подростков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В случае неэффективности мероприятий по модификации образа жизни, составляющих основу лечения ожирения у подростков, возможно применение фармакотерапии, которая в дополнение к изменению поведения в ранее проведенных исследованиях приводила к значительному снижению ИМТ [5, 9, 10]. Тем

не менее, медикаментозная терапия ожирения у подростков требует глубокого и всестороннего изучения, поскольку существующие данные о ее безопасности и эффективности в этой возрастной когорте остаются ограниченными.

В настоящем исследовании было показано, что применение аналога ГПП-1 лираглутида (Энлигрия), полученного с помощью химического синтеза, для коррекции массы тела у детей с ожирением в возрасте 12–15 лет в сочетании с персонализированной диетой и расширением физической активности способствовало большему снижению показателя SDS ИМТ, чем только изменение образа жизни ($-0,44 \pm 0,19$ SDS ИМТ против $-0,07 \pm 0,14$ SDS ИМТ), терапевтический эффект составил $-0,343$ SDS ИМТ (95% ДИ: от $-0,501$ до $-0,185$), $p < 0,001$.

Полученные результаты исследования значительно расширяют существующую базу доказательств, обосновывающих лекарственную терапию детского ожирения. Эти данные могут быть использованы не только для оптимизации медикаментозного лечения, но и для дальнейшего обобщения информации в виде систематических обзоров и метаанализов, направленных на проведение сравнительной оценки эффективности и безопасности различных методов коррекции детского ожирения. Таким образом, лираглутид обладает большим потенциалом для улучшения здоровья детей с ожирением и может существенно повышать эффективность традиционных методов лечения ожирения.

Однако подтверждение долгосрочной эффективности и безопасности лираглутида для коррекции подросткового ожирения требует проведения проспективных лонгитюдных исследований. Важно не только выявить краткосрочные результаты, но и оценить влияние терапии на качество жизни, психоэмоциональное состояние и метаболическое здоровье подростков в долгосрочной перспективе.

Необходимы дальнейшие шаги, направленные на углубленное изучение механизмов действия лираглутида (например, через модуляцию микробиоты кишечника), их корреляции с другими терапевтическими подходами (ограничение калорийности или изменение состава рациона), а также на оценку роли медикаментозных вмешательств в комплексной программе лечения ожирения у подростков. Требуется и фармацевтикоэкономический анализ, а также анализ побочных эффектов.

Таким образом, формирование многофакторного подхода по применению фармакотерапии в лечении детского ожирения с учетом индивидуальных особенностей пациентов открывает новые горизонты познания данной проблемы. Систематизация полученных данных и их интеграция в клиническую практику позволит не только повысить эффективность лечения, но и разработать безопасные и устойчивые стратегии для борьбы с одной из самых актуальных проблем современного общества — ожирением у детей.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают признательность главному врачу — кандидату медицинских наук Анне Сергеевне Соколовой, а также всему коллективу Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Детская городская клиническая больница № 11».

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors express their gratitude to the Chief Physician, PhD Anna Sergeevna Sokolova, as well as to

the entire staff of the State Autonomous Health Care Institution of the Sverdlovsk Region “Children’s City Clinical Hospital No. 11”.

ВКЛАД АВТОРОВ

О.П. Ковтун — планирование, научное руководство, разработка дизайна исследования, участие в написании и редактировании текста рукописи, утверждение окончательного варианта статьи к публикации.

М.А. Устюжанина — планирование, координация клинической части исследования, непосредственное участие в наблюдении за пациентами, проведение поисково-аналитической работы, участие в написании текста рукописи.

С.И. Солодушкин — статистическая обработка данных, участие в разработке методологии, участие в анализе результатов и редактировании рукописи.

Л.В. Ковальчук — организационное и материально-техническое сопровождение исследования, участие в подготовке текста рукописи.

К.Я. Заславская — организационное и материально-техническое сопровождение исследования, участие в подготовке текста рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Olga P. Kovtun — planning, scientific guidance, development of research design, writing, editing, approval of the final version of the article for publication.

Margarita A. Ustyuzhanina — planning, coordination of the clinical part of the study, patient monitoring, conducting research and analytical work, writing.

Svyatoslav I. Solodushkin — statistical data processing, development of methodology, analysis of results, editing.

Lyudmila V. Kovalchuk — organizational and logistical support of research, preparation of the text.

Kira Ya. Zaslavskaya — organizational and logistical support of research, preparation of the text.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке ООО «ПРОМОМЕД ДМ». Спонсор обеспечил пациентов основной группы исследования лекарственным препаратом. Иного финансирования не осуществлялось.

FINANCING SOURCE

The study was carried out with the financial support of PROMOMED DM LLC. The sponsor provided the patients of the main study group with the drug. No other financing was provided.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

О.П. Ковтун

<https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

М.А. Устюжанина

<https://orcid.org/0000-0002-4285-6902>

С.И. Солодушкин

<https://orcid.org/0000-0002-1959-5222>

Л.В. Ковальчук

<https://orcid.org/0009-0008-6641-8326>

К.Я. Заславская

<https://orcid.org/0000-0002-7348-9412>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, et al. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Obesity. *Pediatrics*. 2023;151(2):e2022060640. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2022-060640>
- Ожирение у детей: клинические рекомендации / Российская ассоциация эндокринологов; Общество бariatрических хирургов. — Минздрав России; 2024. — 79 с. [Ozhirenie u detei: Clinical guidelines. Russian Association of Endocrinologists; Society of Bariatric Surgeons. Ministry of Health of Russian Federation; 2024. 79 p. (In Russ).] Доступно по: https://cr.minsdrav.gov.ru/preview-cr/229_3. Ссылка активна на 18.01.2025.
- Jastreboff AM, Kotz CM, Kahan S, et al. Obesity as a Disease: The Obesity Society 2018 Position Statement. *Obesity*. 2019;27(1):7–9. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.22378>
- Ward ZJ, Long MW, Resch SC, et al. Simulation of Growth Trajectories of Childhood Obesity into Adulthood. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2145–2153. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703860>
- Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, et al. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2117–2128. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916038>
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Энлигрия, регистрационный № ЛП-008822. [Instructions for medical use of the medicinal product Enligria, Registration No. LP-008822. (In Russ).] Доступно по: <https://www.vidal.ru/drugs/enligriga>. Ссылка активна на 18.01.2025.
- Knudsen LB, Lau J. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. *Front Endocrinol*. 2019;10:155. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00155>
- Van Can J, Sloth B, Jensen CB, et al. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes*. 2014;38(6):784–793. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.162>
- Mastrandrea LD, Witten L, Carlsson Petri KC, et al. Liraglutide effects in a paediatric (7–11 y) population with obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Pediatr Obes*. 2019;14(5):e12495. doi: <https://doi.org/10.1111/ijpo.12495>
- Danne T, Biester T, Kapitzke K, et al. Liraglutide in an Adolescent Population with Obesity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 5-Week Trial to Assess Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Liraglutide in Adolescents Aged 12–17 Years. *J Pediatr*. 2017;181:146–153.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.10.076>
- Fox CK, Barrientos-Pérez M, Bomberg EM, et al. Liraglutide for Children 6 to <12 Years of Age with Obesity — A Randomized Trial. *N Engl J Med*. 2025;392(6):555–565. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2407379>
- Ожирение у детей: клинические рекомендации / Российская ассоциация эндокринологов. — Минздрав России; 2021. — 70 с. [Ozhirenie u detei: Clinical guidelines. Russian Association of Endocrinologists. Ministry of Health of Russian Federation; 2021. 70 p. (In Russ).] Доступно по: https://cr.minsdrav.gov.ru/recomend/229_2. Ссылка активна на 10.12.2024.
- Аметов А.С., Шохин И.Е., Рогожина Е.А. и др. Российская разработка для лекарственной независимости в эндокринологии: сравнительный анализ биоэквивалентности, безопасности и переносимости первого отечественного лираглутида // Фармация и фармакология. — 2023. — Т. 11. — № 3. — С. 255–276. — doi: <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-3-255-276> [Ametov AS, Shokhin IE, Rogozhina EA, et al. Russian development for drug independence in endocrinology: comparative analysis of bioequivalence, safety and tolerability of the first domestic liraglutide. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(3):255–276. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-3-255-276>]
- DeOnis M. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85(09):660–667. doi: <https://doi.org/10.2471/BLT.07.043497>
- ВОЗ. Глобальные рекомендации по физической активности для здоровья. — Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2010. — 60 с. [WHO. Global recommendations on physical activity for health. Geneva: World Health Organization; 2010. 60 p. (In Russ).] Доступно по: <https://iris.who.int/handle/10665/90814>. Ссылка активна на 16.12.2024.
- Wiegand S, Keller KM, Lob-Corzilius T, et al. Predicting Weight Loss and Maintenance in Overweight/Obese Pediatric Patients. *Horm Res Paediatr*. 2014;82(6):380–387. doi: <https://doi.org/10.1159/000368963>
- O'Connor EA, Evans CV, Burda BU, et al. Screening for Obesity and Intervention for Weight Management in Children and Adolescents: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2017;317(23):2427. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.0332>
- Spiga F, Tomlinson E, Davies AL, et al. Interventions to prevent obesity in children aged 12 to 18 years old. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;2024(7):CD015330. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015330.pub2>
- Евдокимова Н.В. Роль лираглутида в лечении ожирения у детей // Университетский терапевтический вестник. — 2023. — Т. 5. — № 2. — С. 96–104. — doi: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.36.20.009> [Evdokimova NV. Role of liraglutide in the treatment of obesity in children. *University Therapeutic Journal (St. Petersburg)*. 2023;5(2):96–104. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.36.20.009>
- Freedman DS, Butte NF, Taveras EM, et al. The Limitations of Transforming Very High Body Mass Indexes into z -Scores among 8.7 Million 2- to 4-Year-Old Children. *J Pediatr*. 2017;188:50–56.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.03.039>
- Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11–22. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411892>
- Шаршова О.Г., Чубаров Т.В., Петеркова В.А., Жданова О.А. Влияние терапии лираглутидом на массу тела и показатели углеводного и жирового обмена у детей с ожирением // Медицинский Совет. — 2024. — Т. 18. — № 19. — С. 131–137. — doi: <https://doi.org/10.21518/ms2024-476> [Sharshova OG, Chubarov TV, Peterkova VA, Zhdanova OA. The effect of liraglutide therapy on body weight and carbohydrate metabolism and lipid profile in obese children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2024;(19):131–137. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21518/ms2024-476>]
- Jøns C, Porta-Sánchez A, Lai PFH, et al. Mechanism of and strategy to mitigate liraglutide-mediated positive chronotropy. *Life Sci*. 2021;282:119815. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119815>

Статья поступила: 01.02.2025, принятая к печати: 16.04.2025

The article was submitted 01.02.2025, accepted for publication 16.04.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Устюжанина Маргарита Александровна, к.м.н. [**Margarita A. Ustiuzhanina**, MD, PhD]; **адрес**: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3 [**address**: 3, Repina Str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation]; **телефон**: +7 (343) 214-86-52, +7 (922) 218-60-86; **e-mail**: ustmargarita@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 5438-4476

Ковтун Ольга Петровна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [**Olga P. Kovtun**, MD, PhD, Professor, corresponding member of the RAS]; **e-mail**: usma@usma.ru; **eLibrary SPIN**: 9919-9048

Солодушкин Святослав Игоревич, к.ф.-м.н. [**Svyatoslav I. Solodushkin**, PhD]; **e-mail**: s.i.solodushkin@urfu.ru; **eLibrary SPIN**: 9995-2440

Ковалчук Людмила Вячеславовна [**Lyudmila V. Kovalchuk**]; **e-mail**: lkovalchuk@promomed.pro

Заславская Кира Яковлевна [**Kira Ya. Zaslavskaya**]; **e-mail**: kiryonok@yandex.ru; **eLibrary SPIN**: 6482-9229

Ю.С. Богомолова, Г.В. Санталова

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

Клинико-эпидемиологическая характеристика склеродермии у детей Самарской области: одномоментное ретроспективное исследование

Автор, ответственный за переписку:

Богомолова Юлия Сергеевна, аспирант 1-го года обучения кафедры факультетской педиатрии, ассистент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Адрес: 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89, **тел.:** +7 (996) 623-57-94, **e-mail:** Julikvor26@bk.ru.

Обоснование. Ювенильная склеродермия представляет собой аутоиммунное заболевание соединительной ткани у детей разного возраста. В настоящее время нет структурированных сведений о течении данного заболевания у детей Самарской области, что затрудняет регулярное наблюдение и своевременную коррекцию терапии заболевания. **Цель исследования** — создание областного регистра, а также проведение клинико-эпидемиологического анализа склеродермии у детей Самарской области за 2018–2023 гг. **Методы.** Проведено одномоментное ретроспективное исследование в период с 2018 по 2023 г., в которое входили больные области, пролеченные в Самарском областном клиническом кардиологическом диспансере им. В.П. Полякова, в отделении детской кардиохирургии и кардиоревматологии с диагнозом «склеродермия» — 75 человек. **Результаты.** Отмечается рост распространенности ювенильной склеродермии среди детей (0–17 лет) за период 2018–2023 гг. в 1,3 раза. В 13% случаев пациентам устанавливался неверный диагноз, что, вероятно, связано с многообразием и неспецифичностью клинической картины ювенильной склеродермии. По результатам исследования можно отметить длительный диагностический поиск — более двух лет потребовалось для постановки верного диагноза у 17,3%, что, вероятнее всего, связано с отсутствием междисциплинарного подхода к ведению ювенильной склеродермии, а также с поздним обращением родителей к врачу. Осложненное течение системной склеродермии встречалось в 1,3% случаев и характеризовалось такими сосудистыми нарушениями, как ногтевой остеолиз дистальных фаланг, что было связано с ошибочной диагностикой на амбулаторном этапе и запоздалым направлением на консультацию ревматолога. **Заключение.** Проведенное исследование позволяет сделать вывод о целесообразности создания регионального регистра детей со склеродермиею, анализ которого поможет педиатрам, ревматологам как амбулаторного, так и стационарного звена вовремя реагировать на имеющиеся отклонения в диагностике и терапии склеродермии и оптимизировать подходы к ведению больных данного профиля. Ограничением представленного исследования является небольшое количество детей ($n = 75$). Также можно предположить, что в исследование вошли не все дети региона, страдающие склеродермиею, учитывая отсутствие регистра, что значительно затрудняет оценку течения заболевания.

Ключевые слова: ювенильная склеродермия, эпидемиология склеродермии, дети

Для цитирования: Богомолова Ю.С., Санталова Г.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика склеродермии у детей Самарской области: одномоментное ретроспективное исследование. Педиатрическая фармакология. 2025;22(2):129–134. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i2.2881>

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильная склеродермия представляет собой аутоиммунное заболевание соединительной ткани у детей разного возраста. Выделяют системную и локализованную формы заболевания.

Ювенильная локализованная склеродермия — наиболее частая форма заболевания у детей, встречающаяся в 5–6 раз чаще, чем системный склероз, и составляющая 1 на 100 тыс. населения [1]. Распространенность системной склеродермии, по данным разных авторов, составляет 0,28–3,1 на 100 тыс. детского населения, первичная заболеваемость — 0,04–0,6 [2].

Этиология ювенильной склеродермии остается неизвестной, однако обсуждается патогенетическая роль генов, которые ассоциированы с контролем воспаления [3], а также факторов окружающей среды (кремнеземная пыль, лекарства) [4].

До настоящего времени нет общепринятой классификации локализованной склеродермии. Большинство авторов выделяют следующие клинические формы заболевания: бляшечную, распространенную бляшечную, линейную, буллезную, глубокую склеродерию, пансклеротическую, идиопатическую атрофодерию Пазини – Пьерины, прогрессирующую гемиатрофию лица Парри – Ромберга [5]. Дебют болезни чаще всего приходится на 5–8-й год жизни ребенка.

Выделяют следующие клинические формы системной склеродермии: диффузная кожная склеродермия, лимитированная кожная склеродермия, перекрестные формы.

Достаточно частым признаком ювенильной склеродермии является синдром Рейно, который характерен для 75% пациентов с системным склерозом [2]. Данный синдром может предшествовать проявлению

основной симптоматики примерно в течение 1 года при диффузной кожной склеродермии, более длительное время — около 7–8 лет — при лимитированной кожной склеродермии [6]. Поражение сосудистой системы при ювенильной склеродермии затрагивает в основном артериолы и микроциркуляторную систему, однако сообщалось и о прямом или косвенном поражении более крупных сосудов. В основе поражения сосудистой стенки лежат такие процессы, как повреждение и полная потеря капилляров на фоне хронической гипоксии и воздействия активных форм кислорода [7]. В свою очередь, чрезмерно активируется иммунный ответ. Это касается, в частности, воспалительных профиброгенных цитокинов и факторов роста, что приводит к активации фибробластов [8], формированию фиброзной структуры тканей и в конечном итоге к дополнительной дисфункции органов, которую невозможно восстановить [9].

Основной целью терапии склеродермии является подавление иммунологической и фибротической активности, предотвращение сосудистых нарушений, а также восстановление пораженных органов и систем.

Клинические и эпидемиологические исследования диффузных болезней соединительной ткани (системной красной волчанки, системной склеродермии, ювенильного дерматомиозита) у больных детского возраста сложны по причине небольшого числа пациентов и отсутствия документированных распоряжений по отслеживанию исходов заболевания. Поэтому создание регистра позволит повысить уровень диагностики и мониторинга детей с ювенильной склеродермии по Самарскому региону, что поможет проводить более эффективное лечение и улучшить прогноз заболевания.

Цель исследования

Целью исследования являются создание областного регистра, а также проведение клинико-эпидемиологического анализа склеродермии у детей Самарского региона за 2018–2023 гг.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Одномоментное ретроспективное исследование. Выборка исследований — госпитальные случаи в срезе с 2018 по 2023 г.

Условия проведения исследования

Данное ретроспективное исследование было проведено на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», г. Самара, с 01.01.2018 по 31.12.2023.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст пациента до 17 лет 11 мес и 29 дней включительно;
- установленный диагноз «ювенильная склеродермия» в соответствии с российскими клиническими рекомендациями «Системный склероз» (2021), «Федеральные клинические рекомендации по ведению больных локализованной склеродермии» (2015) [5, 10];
- диагноз системного склероза, установленный согласно диагностическим критериям F. Zulian и соавт. (2007) [11].

Juliya S. Bogomolova, Galina V. Santalova

Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Clinical and Epidemiological Characteristics of Scleroderma in Children of the Samara Region: a Single-Stage Retrospective Study

Background. Juvenile scleroderma is an autoimmune disease of connective tissue in children of different ages. Currently, there is no structured information about the course of this disease in children of The Samara Region, which makes it difficult to regularly monitor and timely correct the treatment of the disease. **The aim of the study** is to create a regional registry, as well as to conduct a clinical and epidemiological analysis of scleroderma in children in the Samara region for 2018–2023. **Methods.** A single-stage retrospective study was conducted in the period from 2018 to 2023, which included 75 patients treated at the V.P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, in the Department of Pediatric Cardiac Surgery and Cardiorheumatology with a diagnosis of scleroderma. **Results.** There has been a 1.3-fold increase in the prevalence of juvenile scleroderma among children (0–17 years old) over the period 2018–2023. In 13% of cases, patients were misdiagnosed, which is probably due to the diversity and non-specificity of the clinical picture of juvenile scleroderma. According to the results of the study, a long diagnostic search can be noted — it took more than two years for 17.3% to make a correct diagnosis, which is most likely due to the lack of an interdisciplinary approach to the management of juvenile scleroderma, as well as the late treatment of parents by a doctor. The complicated course of systemic scleroderma occurred in 1.3% of cases and was characterized by vascular disorders such as nail osteolysis of the distal phalanges, which was associated with an erroneous diagnosis at the outpatient stage and a delayed referral to a rheumatologist. **Conclusion.** The conducted research allows us to conclude that it is advisable to create a local registry of children with scleroderma, the analysis of which will help pediatricians and rheumatologists of both outpatient and inpatient levels to respond in time to existing deviations in the diagnosis and therapy of scleroderma and optimize approaches to the management of patients with this profile. The limitation of the presented study is the small number of children ($n = 75$). It can also be assumed that the study did not include all children in the region suffering from scleroderma, given the lack of a registry, which makes it much more difficult to assess the course of the disease.

Keywords: juvenile scleroderma, epidemiology of scleroderma, children

For citation: Bogomolova Juliya S., Santalova Galina V. Clinical and Epidemiological Characteristics of Scleroderma in Children of the Samara Region: a Single-Stage Retrospective Study. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2025;22(2):129–134. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i2.2881>

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Соответствие критериям включения устанавливается на основании данных, полученных из вторичных источников информации (история болезни).

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Расчет объема выборки не проводился.

Этическая экспертиза

Проведение исследования с этическим комитетом не согласовывалось, так как работа с медицинской документацией проводилась ретроспективно.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные результаты исследования

Анализ динамики показателя распространенностя склеродермии за последние 5 лет показал тенденцию к его увеличению в 1,3 раза по Самарской области: в 2018 г. — 6,9 на 100 тыс. детского населения, в 2023 г. — 8,9 на 100 тыс. детского населения. Первичная заболеваемость за последние 5 лет — без значительных изменений: в 2018 г. — 2,1 на 100 тыс. детского населения, в 2023 г. — 2,4 на 100 тыс. детского населения [12, 13].

Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Медиана возраста пациентов на момент исследования составила 96 мес (8 лет). Из 75 детей 44 (58,6%) ребенка были женского пола, 31 (41,4%) — мужского пола. Локализованная форма диагностирована у 67 человек (89,3%), системная — у 8 (10,7%) (табл. 1). Всем пациентам проводилось комплексное обследование в условиях специализированного ревматологического отделения СОККД им В.П. Полякова. Диагноз системного склероза был установлен согласно диагностическим критериям F. Zulian и соавт. (2007) [11].

С целью изучения своевременности постановки диагноза ювенильной склеродермии рассчитан интервал между возникновением первых симптомов и постановкой диагноза. Так, у 58,7% (44 пациента) диагноз был установлен в течение первых 6 мес заболевания, у 13,3% (10 пациентов) — в течение первых 2 мес. В течение 12–24 мес диагноз верифицирован у 24% (18 пациентов). Более 2 лет потребовалось для постановки верного диагноза у 17,3% (13 пациентов). При анализе диагнозов, выставленных в дебюте заболевания, отмечено, что неверный диагноз был поставлен 13% пациентов. Так, 8 больным был установлен диагноз «атопический дерматит», 1 пациенту — «витилиго», еще 1 ребенку — «родимое пятно».

В табл. 2 представлены клинические проявления склеродермии у наблюдавшихся детей.

Из таблицы следует, что поражение кожи наблюдалось в 100% случаев, в том числе в виде проксимальной склеродермы/индурации. Вовлечение в процесс других органов и систем отмечалось при системном склерозе и было представлено синдромом Рейно, поражением желудочно-кишечного тракта, костно-суставной системы. Такой лабораторный показатель, как антинуклеарный фактор, наличие которого требует дифференциальной диагностики, был выявлен у 11% обследованных пациентов.

Таблица 1. Формы ювенильной склеродермии у пациентов Самарского региона

Table 1. Forms of juvenile scleroderma in patients of the Samara Region

Форма заболевания	Количество детей, n (%) (2018–2023)
1) Локализованная склеродермия (n = 65)	
Бляшечная	51 (68)
Линейная	7 (9,3)
Пансклеротическая	8 (10,7)
Прогрессирующая гемиатрофия лица Парри – Ромберга	1 (1,3)
2) Системный склероз (n = 8)	
Диффузная кожная	2 (2,7)
Лимитированная кожная	5 (6,7)
Перекрестные формы	1 (1,3)

Таблица 2. Клиническая картина ювенильной склеродермии
Table 2. Clinical picture of juvenile scleroderma

Клинический симптом ювенильной склеродермии	Самарский регион 2018–2023 гг., n (%)
Утолщение/уплотнение кожи	75 (100)
Феномен Рейно	5 (6,7)
Склеродактилия	1 (1,3)
Дигитальные язвы	1 (1,3)
Дисфагия	15 (20)
Артриты	7 (9,3)

Осложненное течение системной склеродермии встречалось у 1 пациента (1,3%) и характеризовалось такими сосудистыми нарушениями, как ногтевой остеолиз дистальных фаланг.

В представленном исследовании проводилась оценка характера течения заболевания. При всех его формах преобладало подострое течение: при локализованной форме — 86%, при системном склерозе — 78%. Острое течение наблюдалось в случаях локализованной склеродермии в 4% случаев, системной — в 6%; хроническое — в 10 и в 16% соответственно.

Анализ проводимой терапии

Базисная терапия, которую получали пациенты исследования, включала в себя несколько препаратов (табл. 3).

Из таблицы видно, что базисная терапия была представлена чаще всего препаратом метотрексат, что согласуется с клиническими рекомендациями [6].

Вторым по частоте применения препаратом был гидроксихлорохин (38,6%). Глюокортикоиды получали 11 человек, из которых 7 — в комбинации с метотрексатом.

З пациента с локализованной бляшечной склеродермиеи не получали базисной терапии — в связи с тем, что на момент наблюдения пациентов рост очагов и увеличение их количества отсутствовало.

Пациенты с синдромом Рейно получали нифедипин, оказывающий сосудорасширяющее действие [14]. Ребенку 10 лет с сосудистыми осложнениями в виде диги-

Таблица 3. Структура базисной противовоспалительной терапии
Table 3. The structure of basic anti-inflammatory therapy

Базисный препарат	Количество больных, <i>n</i> (%)	Локализованная форма, <i>n</i>	Системный склероз, <i>n</i>
Метотрексат	30 (40)	24	6
Гидроксихлорохин	29 (38,6)	29	0
Глюкокортикоиды	11 (14,7)	8	3
Абатацепт	2 (2,7)	0	2
Без терапии	3 (4)	3	0
Комбинированная терапия (глюкокортикоиды + метотрексат)	7 (9,3)	4	3

тальных язв был назначен курс алпростадила по 20 мкг 2 раза в день в течение 14 дней с положительным эффектом [6].

В 12% (*n* = 9) случаев происходила смена базисной терапии, у 7 (9,3%) пациентов был отменен гидроксихлорохин и назначен метотрексат; у 2 (2,7%) пациентов, получающих метотрексат, назначался абатацепт. Смена терапии проводилась в связи с неэффективностью предыдущего лечения: сохранялись лабораторная активность, клинико-инструментальные признаки заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

По результатам проведенного клинико-эпидемиологического анализа можно сделать следующие выводы. Отмечается рост распространенности ювенильной склеродермии среди детей (0–17 лет) за период 2018–2023 гг. в 1,3 раза.

Ограничения исследования

Ограничением представленного исследования является небольшое число детей (*n* = 75). Также можно предположить, что в исследование вошли не все дети региона, страдающие склеродермией, учитывая отсутствие регистра, что значительно затрудняет оценку течения заболевания.

Интерпретация результатов исследования

По данным представленного исследования, в 13% случаев пациентам устанавливался неверный диагноз, что, вероятно, связано с многообразием и неспецифичностью клинической картины ювенильной склеродермии. Имеет место длительный диагностический поиск — более двух лет потребовалось для постановки верного диагноза у 17,3% пациентов, что, вероятнее всего, связано с отсутствием междисциплинарного подхода к ведению ювенильной склеродермии, а также с поздним обращением родителей к врачу. Приведенные сведения о поздней диагностике согласуются с литературными.

Так, по данным Р.К. Раупова и соавт., от первых проявлений заболевания до постановки диагноза проходит в среднем 11–13 мес, а в 20% случаев — более двух лет. В 70% случаев при первичном обращении выставляется ошибочный диагноз (преобладает атопический дерматит) [15].

Осложненное течение системной склеродермии в представленной работе встречалось в 1,3% (*n* = 1) случаев и характеризовалось такими сосудистыми нарушениями, как ногтевой остеолиз дистальных фаланг,

что было связано с ошибочной диагностикой на амбулаторном этапе и запоздалым направлением на консультацию ревматолога. Пациента беспокоили длительно незаживающие подногтевые язвочки. После развития данного осложнения при обращении к участковому педиатру, несмотря на наличие основного заболевания, не было заподозрено его осложнения, и был выставлен диагноз онихомикоза.

В 40% случаев в качестве базисной терапии пациенты получали метотрексат. Два рандомизированных контролируемых исследования и их повторный анализ показали, что метотрексат улучшает состояние кожи при ранней диффузной склеродермии [16, 17]. Исследование 1994 г. по применению глюкокортикоидов внутрь в дозах 0,5–1 мг/кг показало, что они эффективны на ранней, воспалительной стадии заболевания [18]. Данный факт отражен в исследованиях, проведенных на современном этапе. Так, метаанализ с января 1996 по май 2017 г. подтверждает эффективность сочетания метотрексата и глюкокортикоидов у пациентов с высоким риском осложнений [19].

Следуя требованиям клинических рекомендаций, пациентам назначались глюкокортикоиды внутрь в дозе 0,3–0,5 мг/кг в течение 3 мес с последующей постепенной отменой препарата после стабилизации состояния [6]. Глюкокортикоиды назначались внутрь в дебюте заболевания, при активном, быстропрогрессирующем течении, диффузном поражении кожи и других клинических признаках воспалительной активности (серозит, миозит, рефрактерный синовит и/или теносиновит) в небольших дозах — до 15 мг/сут [5, 20]. Накопленные данные убедительно свидетельствуют о том, что использование глюкокортикоидов в высоких дозах повышает вероятность развития склеродермического почечного криза. В связи с этим превышение терапевтических доз, особенно при остром начале диффузной склеродермии и у больных с недавним дебютом болезни, несет в себе серьезную угрозу [20].

Вторым по частоте назначения препаратом был гидроксихлорохин. Его эффективность представлена в ходе ретроспективного исследования 84 пациентов в возрасте от 4 до 77 лет с диагнозом «морфей». У 93% этих пациентов наблюдался полный или частичный ответ на лечение. В 11,9% случаев наблюдались побочные явления, наиболее распространенным была тошнота [21]. Медиана времени достижения максимального ответа составила 12 мес. В последних рекомендациях по лечению ювенильной склеродермии гидроксихлорохин не упоминается [5, 6].

Также можно отметить, что у 2 пациентов была смена терапии на препарат абатацепт. Смена проводи-

лась у детей с диффузной формой системного склероза в связи с неэффективностью метотрексата, прогрессированием заболевания, что согласуется с действующим проектом клинических рекомендаций по системному склерозу [6, 10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать вывод о целесообразности создания местного регистра детей со склеродермией, анализ которого позволит педиатрам, ревматологам как амбулаторного, так и стационарного звена работать в команде. Регистр поможет регулярно наблюдать за пациентами и вовремя реагировать на прогрессирование склеродермии или развитие осложнений и оптимизировать подходы к ведению больных данного профиля.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ю.С. Богомолова — написание текста рукописи, обработка материала, обзор литературы.

Г.В. Санталова — написание текста рукописи, утверждение окончательного варианта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Детская ревматология: руководство для врачей / под ред. А.А. Баранов, Л.К. Баженова. — М.: Медицина; 2002. — С. 138–178. [Detskaya revmatologiya: A guide for doctors. Baranov AA, Bazhenova LK, eds. Moscow: Medicine; 2002. pp. 138–178. (In Russ.).]
2. Севостьянов В.К., Лототская П.С., Балашов С.Л. и др. Клинико-эпидемиологический анализ юношеской системной склеродермии по данным московского регистра детей с ревматическими заболеваниями // Проблемы стандартизации в здравоохранении. — 2022. — № 5-6. — С. 49–58. — doi: <https://doi.org/10.26347/1607-2502202205-06049-058> [Sevostyanov VK, Lototskaya PS, Balashov SL, et al. Clinical and epidemiological analysis of juvenile systemic scleroderma according to the Moscow register of children with rheumatic diseases. *Health Care Standardization Problems*. 2022;(5-6):49–58. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.26347/1607-2502202201-02053-058>]
3. Rossato M, Affandi AJ, Thordardottir S, et al. Association of MicroRNA-618 Expression with Altered Frequency and Activation of Plasmacytoid Dendritic Cells in Patients With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(9):1891–1902. doi: <https://doi.org/10.1002/art.40163>
4. De Martinis M, Ciccarelli F, Sirufo MM, Ginaldi L. An overview of environmental risk factors in systemic sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(4):465–478. doi: <https://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1125782>
5. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных локализованной склеродермии / Российское общество дерматовенерологов и косметологов. — М.; 2015. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh lokalizovannoi sklerodermiei. Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists. Moscow; 2015. (In Russ.).]
6. Del Galdo F, Lescoat A, Conaghan PG, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2025;84(1):29–40. doi: <https://doi.org/10.1136/ard-2024-226430>
7. Suliman YA, Distler O. Novel aspects in the pathophysiology of peripheral vasculopathy in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rev.* 2013;9(4):237–244. doi: <https://doi.org/10.2174/157339710904140417123932>
8. Belperio JA, Dy M, Burdick MD, et al. Interaction of IL-13 and C10 in the pathogenesis of bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002;27(4):419–427. doi: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2002-0009OC>
9. Rosendahl AH, Schönborn K, Krieg T. Pathophysiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Kaohsiung J Med Sci.* 2022;38(3):187–195. doi: <https://doi.org/10.1002/kjm2.12505>
10. Проект федеральных клинических рекомендаций по ведению детей с системным склерозом / Российское общество детских ревматологов. — М.; 2021. [Proekt federal'nykh klinicheskikh rekomendatsii po vedeniyu detei s sistemnym sklerozom. Russian Society of Pediatric Rheumatologists. Moscow; 2021. (In Russ.).]
11. Julian F, Martini G. Childhood systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(6):592–597. doi: <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3282f01625>
12. ТERRITORIALНЫЙ ОРГАН ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ГОСУДАРСТВЕННОЙ СТАТИСТИКИ ПО САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ: ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ. [Territorial body of the Federal State Statistics Service for the Samara Region: Official website. (In Russ.).] Доступно по: <https://63.rosstat.gov.ru>. Ссылка активна на 09.04.2025.
13. Самарская область — сколько населения в 1991–2020 году? // Численность населения РФ: официальный сайт. [Samara Oblast — what is the population in 1991–2020? In: Population of the Russian Federation: Official website. (In Russ.).] Доступно по: <https://численность-населения.рф/самарская-область>. Ссылка активна на 09.04.2025.
14. Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE. Scleroderma Algorithm Group. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(11):1820–1828. doi: <https://doi.org/10.1002/art.40560>
15. Раупов Р.К., Имельбаев А.И., Костик М.М. Ювенильная локализованная склеродермия с позиции детского ревматолога. Вопросы диагностики // Вопросы современной педиатрии. — 2020. — Т. 19. — № 2. — С. 150–161. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2109> [Raupov RK, Imelbaev AI, Kostik MM. Juvenile Localized Scleroderma from the Perspective of Pediatric Rheumatologist. Aspects of Diagnostics. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2020;19(2):150–161. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2109>]
16. van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, et al. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol.* 1996;35(4):364–72. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/35.4.364>
17. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2001;44(6):1351–1358. doi: [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200106\)44:6<1351](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200106)44:6<1351)
18. Smith V, Herrick AL, Ingegnoli F, et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with

AUTHORS' CONTRIBUTION

Julia S. Bogomolova — manuscript writing, data processing, literature review.

Galina V. Santalova — manuscript writing, approval of the manuscript final version.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Ю.С. Богомолова

<https://orcid.org/0009-0000-8825-9815>

Г.В. Санталова

<https://orcid.org/0000-0002-6078-2361>

- Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2020;19(3):102458. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102458>
19. Marrani E, Foeldvari I, Lopez JA, et al. Comparing ultraviolet light A photo(chemo)therapy with Methotrexate protocol in childhood localized scleroderma: Evidence from systematic review and meta-analysis approach. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(3):495–503. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.03.003>
20. Trang G, Steele R, Baron M, Hudson M. Corticosteroids and the risk of scleroderma renal crisis: a systematic review. *Rheumatol Int.* 2012;32(3):645–653. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1697-6>
21. Kumar AB, Blixt EK, Drage LA, et al. Treatment of morphea with hydroxychloroquine: A retrospective review of 84 patients at Mayo Clinic, 1996–2013. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(6):1658–1663. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.01.040>

Статья поступила: 17.01.2025, **принята к печати:** 16.04.2025
The article was submitted 17.01.2025, accepted for publication 16.04.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Богомолова Юлия Сергеевна [Julia S. Bogomolova, MD]; **адрес:** 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

[address: 89, Chapaevskaya Str., Samara, 443099, Russian Federation]; **телефон:** +7 (996) 623-57-94;

e-mail: Julikvor26@bk.ru; **eLibrary SPIN:** 6926-7450

Санталова Галина Владимировна, д.м.н., профессор [Galina V. Santalova, MD, PhD, Professor];

e-mail: galina.santalova@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 6780-0904

**А.И. Хавкин^{1, 3}, Н.Д. Одинаева¹, А.В. Налетов², Е.И. Кондратьева^{1, 4}, Н.А. Марченко²,
А.Н. Мацынин², Е.А. Яблокова^{1, 5}, К.Д. Завражная¹**

¹ Научно-исследовательский клинический институт детства, Москва, Российской Федерации

² Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького,
Донецк, Российская Федерация

³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Белгород, Российская Федерация

⁴ Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Российской Федерации

⁵ Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
Москва, Российской Федерации

Целиакия и расстройства пищевого поведения — двунаправленная взаимосвязь заболеваний

Автор, ответственный за переписку:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии Научно-исследовательского клинического института детства, профессор кафедры педиатрии Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета

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

Целиакия и расстройства пищевого поведения являются сложными хроническими заболеваниями, которые характеризуются изменением массы тела, недостаточностью питания и гастроинтестинальными симптомами. Терапия пациентов, страдающих целиакией, проводится путем соблюдения строгой безглютеновой диеты, которая может непреднамеренно способствовать нарушению пищевого поведения. И, наоборот, расстройства пищевого поведения могут маскировать и отягощать клинические проявления целиакии, что приводит к пролонгации сроков диагностики заболевания и проблемам с лечением таких пациентов. Имеющиеся данные указывают на повышенный риск развития расстройств пищевого поведения у пациентов с целиакией и наоборот, что говорит о потенциальной двунаправленной взаимосвязи данных заболеваний. В представленном обзоре рассматриваются механизмы и клинические последствия взаимосвязи целиакии и расстройств пищевого поведения, а также предлагаются стратегии комплексного скрининга и лечения для улучшения качества жизни пациентов с обоими состояниями.

Ключевые слова: целиакия, расстройства пищевого поведения, депрессия, тревога, безглютеновая диета

Для цитирования: Хавкин А.И., Одинаева Н.Д., Налетов А.В., Кондратьева Е.И., Марченко Н.А., Мацынин А.Н., Яблокова Е.А., Завражная К.Д. Целиакия и расстройства пищевого поведения — двунаправленная взаимосвязь заболеваний. Педиатрическая фармакология. 2025;22(2):135–140. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i2.2882>

Целиакия — иммуноопосредованное системное заболевание, возникающее в ответ на употребление глютена и характеризующееся воспалительным поражением тонкой кишки у генетически предрасположенных людей в результате неадекватного иммунного ответа, опосредованного Т-клетками [1]. Распространенность целиакии среди населения в целом составляет от 0,5 до 2%, что представляет собой серьезную проблему для общественного здравоохранения во всем мире [2]. В настоящее время единственным рекомендуемым методом лечения заболевания остается соблюдение строгой пожизненной безглютеновой диеты (БГД), которая обычно уменьшает выраженность клинических симптомов и улучшает состояние слизистой оболочки тонкой кишки [3]. Однако не все пациенты ожидали реагировать на БГД положительной клиническо-лабораторной динамикой, в основном из-за непреднамеренного воздействия глютена [3, 4].

Соблюдение правил здорового питания для пациентов, страдающих целиакией, является сложной задачей, особенно при употреблении продуктов, приготовленных другими людьми вне дома, где легко может про-

изойти попадание глютена. Даже зерновые, не содержащие глютен, могут быть им загрязнены на этапах посадки, сбора урожая или переработки. Таким образом, поддержание БГД является сложной задачей, что может часто сказываться на психологическом здоровье пациентов, вызывать или усугублять симптомы депрессии, тревоги, социальной изоляции, а также снижать их качество жизни [5, 6].

Расстройства пищевого поведения (РПП) — класс поведенческих синдромов, связанных с нарушениями в приеме пищи. Наиболее распространенными РПП являются нервная анорексия, нервная булимия, переедание.

Причины возникновения РПП достаточно сложны и до конца не установлены. Состояние чаще всего встречается у девочек-подростков и молодых женщин, в то время как у мужчин его распространенность значительно меньше. Частота нервной анорексии достигает 4% у женщин по сравнению с 0,3% у мужчин. Нервная булимия встречается у около 3% женщин, и около 1% мужчин подвержены данному заболеванию [7]. Эти половые различия предполагают, что генетические и гормональные факторы могут способствовать предрасположенности к развитию РПП.

Целью статьи является рассмотрение двунаправленной взаимосвязи целиакии и РПП для расширения представлений о лечении обоих заболеваний.

Современные данные указывают на то, что у пациентов с целиакией значительно более высокий риск развития РПП, чем у здоровых людей, и, аналогичным образом, у людей с РПП повышен риск развития целиакии [8, 9]. Эти данные были подтверждены в недавно проведенном метаанализе Z. Nikniaz и соавт. [10]. Исследователи обнаружили, что распространенность РПП у лиц с целиакией составила 8,88%, а анализ в подгруппах выявил данный показатель в 6,37% у взрослых и 11,97% у детей. При этом пациенты с РПП имели более высокие показатели риска развития целиакии. Результаты показали двунаправленную связь между РПП и целиакией, подчеркивая общие патогенетические звенья заболеваний [10].

РПП связаны с такими психическими расстройствами, как синдром дефицита внимания и гиперактивности, тревога и расстройства настроения [5, 11]. По результатам общенационального исследования, проведенного в Швеции, с 1973 по 2016 г. были обследованы 19 186 детей с целиакией, подтвержденной биопсией. За 3 года наблюдения у 16,5% детей с целиакией были диагностированы различные психические расстройства. В группе контроля таких детей было 14,1%. Целиакия в детском возрасте была связана с повышением риска развития психических расстройств на 19%. Данная тенденция наблюдалась во всех возрастных группах пациентов педиатрического профиля, а также у взрослых. Наиболее высокая частота развития РПП была установлена в первый год после постановки диагноза целиакии. При этом среди детей с целиакией обнаружен повышенный риск развития расстройств настроения, тревожных расстройств, РПП, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, расстройств аутистического спектра. Не было обнаружено статистически значимого увеличения риска развития психозов, злоупотребления психоактивными веществами, поведенческих расстройств, расстройств личности, попыток самоубийства у детей

с целиакией. Авторы исследования делают вывод, что наблюдение за психическим здоровьем должно быть неотъемлемой частью лечения пациентов с целиакией [6].

В свою очередь, в работе R. Nishihara и соавт. установлено, что риск развития РПП у пациентов с целиакией не был выше, чем в контрольной группе. Однако в обеих группах определялась большая доля людей (до трети респондентов), подвергенных риску развития одного из видов РПП. При этом авторами установлено, что депрессия, трудности в жизни пациентов, страдающих целиакией, и неудовлетворенность собственной массой тела имели прямую связь с более высокими показателями по опроснику диагностики РПП, что указывает на большую вероятность развития у них нарушений пищевого поведения [12].

Современные знания свидетельствуют, что генетические факторы, факторы окружающей среды, состояние иммунной системы и микробиома кишечника играют важную роль в патогенезе как целиакии, так РПП.

Целиакия часто проявляется развитием гастроинтестинальных симптомов, включая боль и вздутие живота, чувство переполнения или тяжести в эпигастрии, а также изменения характера стула. Строгое соблюдение БГД позволяет пациентам с целиакией избежать развития данных симптомов. Наличие РПП может осложнить диагностику. Так, люди до постановки у них диагноза целиакии могут непреднамеренно ограничить потребление глютена в рамках своего рациона до обращения за медицинской помощью. Данная практика в ряде случаев уменьшает выраженность клинических, морфологических и лабораторных проявлений заболевания, что потенциально приводит к пролонгации сроков его диагностики. Пациенты с целиакией часто проявляют повышенный контроль во всем, что связано с заболеванием. Бдительность в отношении продуктов питания, необходимая для поддержания диетической безопасности, может привести к беспокойству и навязчивым мыслям о еде. РПП у пациентов с целиакией способно

Anatoly I. Khavkin^{1, 3}, Nuriniso D. Odinaeva¹, Andrew V. Nalyotov², Elena I. Kondratyeva^{1, 4},
Nataliya A. Marchenko², Alexander N. Matsynin², Ekaterina A. Yablokova^{1, 5}, Kristina D. Zavrazhnaya¹

¹ Research and Clinical Institute for Children, Moscow, Russian Federation

² M.Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Russian Federation

³ Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

⁴ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

⁵ Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russian Federation

Celiac Disease and Eating Disorders are a Bidirectional Relationship of Diseases

Celiac disease and eating disorders are complex chronic diseases characterized by weight changes, malnutrition, and gastrointestinal symptoms. Celiac disease patients are treated by following a strict gluten-free diet, which may inadvertently contribute to eating disorders. Conversely, eating disorders can mask and aggravate the clinical manifestations of celiac disease, which leads to a prolongation of the diagnosis of the disease and problems with the treatment of such patients. The available data indicate an increased risk of developing eating disorders in patients with celiac disease and vice versa, suggesting a potential bidirectional relationship between these diseases. This review examines the mechanisms and clinical consequences of the interaction between celiac disease and eating disorders, and suggests strategies for comprehensive screening and treatment to improve the quality of life of patients with both conditions.

Keywords: celiac disease, eating disorders, depression, anxiety, gluten-free diet

For citation: Khavkin Anatoly I., Odinaeva Nuriniso D., Nalyotov Andrew V., Kondratyeva Elena I., Marchenko Nataliya A., Matsynin Alexander N., Yablokova Ekaterina A., Zavrazhnaya Kristina D. Celiac Disease and Eating Disorders are a Bidirectional Relationship of Diseases. Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2025;22(2):135–140. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i2.2882>

усилить такой контроль и тревогу, тем самым усугубить выраженность мальабсорбции при нелеченой целиакии, дефицит питательных веществ и ухудшить состояние здоровья пациента [13].

Загрязнение глютеном является наиболее распространенной причиной продолжающихся гастроинтестинальных симптомов и воспаления кишечника у пациентов с целиакией. Даже незначительное количество глютена в рационе может спровоцировать развитие клинической симптоматики.

У большинства людей с целиакией, находящихся на БГД, гастроинтестинальные симптомы устраняются, и пациент начинает набирать массу тела, что создает проблему для больных с избыточной массой тела. При этом БГД может оказывать негативное влияние на качество жизни как пациентов с целиакией, так и членов их семей [14].

В исследовании J.F. Ludvigsson и соавт. установлено, что восстановление слизистой оболочки тонкой кишки на фоне БГД было ассоциировано с более высоким риском развития тревожности и депрессии у пациентов в будущем. Нормализация морфологической картины слизистой оболочки тонкой кишки чаще наблюдалась у людей с диагностированной тревожностью или депрессией. При этом тревожность, диагностированная между диагностической и контрольной биопсиями при целиакии на фоне БГД, была связана с почти девятикратным увеличением вероятности заживления слизистой оболочки. Авторы приходят к выводу, что тревога и депрессия чаще встречаются у пациентов с целиакией на фоне заживления слизистой оболочки, что потенциально опровергнуто более тщательным соблюдением БГД. Данное открытие вызывает обеспокоенность тем, что достижение цели заживления слизистой оболочки может быть сопряжено с повышенным риском развития тревожно-депрессивных расстройств [15].

Растущие расходы, ограниченная доступность продуктов без глютена и снижение их вкусовых качеств, трудности с питанием вне дома или во время путешествий, социальные ограничения из-за различий в питании внутри семьи в совокупности могут снижать качество жизни людей с целиакией. В поддержку данной точки зрения исследования показали, что негативные эмоции, такие как тревога и гнев, являются надежными предикторами формирования РПП [16]. Так, в исследовании R.L. Wolf среди пациентов, проявляющих чрезвычайную бдительность в отношении БГД, показатели качества жизни были значительно ниже, чем у менее бдительных пациентов. Приготовление пищи дома и использование интернет-сайтов и приложений были распространенными стратегиями, которые использовали люди с повышенной бдительностью, чтобы придерживаться строгой БГД. Особенно проблематичным у таких пациентов было питание вне дома. Авторы приходят к выводу, что чрезмерная приверженность строгой БГД может иметь негативные психологические последствия. Врачи должны учитывать важность одновременной приверженности соблюдению диеты и социальному и эмоциональному благополучию пациентов с целиакией [17].

В систематическом обзоре R. Satherley и соавт. проанализировано 8 исследований, связанных с изучением РПП у людей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Авторами обнаружено, что чрезмерный контроль рациона или ограниченный выбор продуктов питания могут привести к развитию РПП. Строгое соблюдение диетотерапии при патологии ЖКТ может быть связано как с тревожностью, так и с симптомами заболеваний желудочно-кишечного тракта и лежать в основе

развития РПП. Однако характер данных связей полностью не установлен. Тревожность, неправильные убеждения в отношении диеты и образа жизни, по-видимому, инициируют и поддерживают вредное пищевое поведение и дезадаптивные изменения в образе жизни, способствующие стрессу [18].

Родители играют решающую роль в составлении диетических аспектов для детей с целиакией, обеспечивая соблюдение предписанных рекомендаций по питанию, особенно учитывая раннее начало заболевания. При этом исследования показали, что родители детей с целиакией также часто испытывают повышенный уровень тревоги и депрессии наряду со снижением качества жизни [19, 20].

В работе M.M. Germone и соавт. приняли участие 246 детей с целиакией и их родителей, которые заполнили шкалу оценки качества жизни детей (PedsQL) для родителей. Установлено, что дети, страдающие целиакией, имели сниженные показатели качества в сравнении со здоровыми детьми, а также с детьми с другими органическими заболеваниями ЖКТ. Родители детей с целиакией также показали сниженные показатели качества жизни относительно родителей здоровых детей [19].

В общенациональном популяционном шведском исследовании участвовали 41 753 родителя («опекуна») 29 096 пациентов с целиакией и 215 752 опекуна 144 522 детей из сопоставимых контрольных групп. Установлено, что у лиц, осуществляющих уход за ребенком, страдающим целиакией, депрессия встречалась на 11% чаще относительно группы контроля, а тревожность — на 7% чаще. При объединении тревожности и депрессии в комплексный показатель результатов наблюдалось статистически значимое увеличение риска развития данных расстройств на 8%. Наибольший риск развития как депрессии, так и тревожности наблюдался непосредственно перед постановкой диагноза целиакии и через 4–8 лет после него. В отличие от этого, биполярное расстройство не было более распространено среди лиц, ухаживающих за пациентами с целиакией [20].

Такая динамика подчеркивает важность создания сбалансированной и благоприятной семейной обстановки для снижения потенциальных рисков нарушения пищевого поведения у детей с целиакией.

Кишечный эпителий служит важным барьером, защищающим наш организм от воздействия внешних факторов. Однако при патологических состояниях, особенно у пациентов с заболеваниями ЖКТ, а также у больных с психическими расстройствами, целостность межклеточных плотных контактов внутри кишечного эпителиального барьера нарушается [21]. Это приводит к повышенной параклеточной проницаемости, позволяя внешним факторам проникать через кишечный барьер. В результате активируется иммунная система кишечника, что еще больше усиливает дисфункцию эпителиального барьера. Патогенез целиакии тесно связан с активацией Т-лимфоцитов и высвобождением медиаторов воспаления. Нарушение иммунной регуляции также очевидно в контексте РПП. Сниженное количество CD8⁺ и NK и увеличение количества наивных CD4⁺ и В-лимфоцитов были характерны для пациентов с нервной анорексией. Установлена обратная корреляция между количеством CD4⁺, В-лимфоцитов и показателем индекса массы тела. Данные изменения в подтипах лимфоцитов, связанные с потерей массы тела, приводят к относительному лимфоцитозу, наблюдаемому у пациентов с нервной анорексией, что отражает адаптивный механизм иммунного ответа [22].

У подростков с компульсивным перееданием уровень С-реактивного белка (СРБ) был значительно выше, чем у подростков без РПП. Количество эпизодов компульсивного переедания имело прямую положительную связь с уровнем СРБ. При этом данная связь не была установлена для депрессии. Авторы делают вывод, что у подростков с нервной булимией может наблюдаться усиление хронического воспаления, что повышает риск развития неблагоприятных последствий для здоровья и может играть важную роль в патогенезе ожирения [23].

Изменения в микробиоме кишечника и иммунной системе могут не только поддерживать и усугублять РПП, которое характеризуется ограничением калорий при нервной анорексии и компульсивным перееданием при нервной булимии, но и служить биомаркерами повышенного риска развития РПП [24]. Недавние исследования показывают, что нарушение состояния кишечной микробиоты играет определенную роль в патогенезе как целиакии, так и РПП [25, 26].

Микробиота кишечника необходима для поддержания иммунного гомеостаза, а изменения в ее составе и выработке метаболитов могут изменять реакцию иммунных клеток, способствуя возникновению иммуноопосредованных воспалительных заболеваний, например воспалительных заболеваний кишечника, сахарного диабета и ревматоидного артрита [27–29]. Изучение эффективности использования пробиотических штаммов является актуальным направлением современной терапии целиакии. Определенные штаммы микроорганизмов могут уменьшать степень повреждения кишечника, модулируя проницаемость эпителиального барьера и влияя на выработку цитокинов, уравновешивая провоспалительные и противовоспалительные сигналы [25, 27–29].

Исследования выявили молекулярную передачу сигналов между кишечными микробами и центральной нервной системой, при этом воспаление кишечника при целиакии снижает уровень незаменимых аминокислот, необходимых для синтеза серотонина. Снижение уровня серотонина в мозге связано с развитием РПП, включая переедание, импульсивность и трудности с регулированием настроения [30].

На изменение массы тела, характерное для обоих состояний, может влиять регуляция кишечной микробиоты, которая участвует в модуляции эпигенетических факторов, метаболических путей и воздействует на работу оси «микробиота – кишечник – мозг» [31]. Более того, *Faecalibacterium prausnitzii*, известная своими анксиолитическими и антидепрессивнодействующими эффектами на животных моделях, стала потенциальным пробиотиком нового поколения для лечения как воспаления кишечника, так и нервно-психических симптомов. Результаты исследований показывают, что введение *F. prausnitzii* оказывает профилактическое и терапевтическое действие на депрессию и тревогу. Пробиотики могут стать полезным новым терапевтическим подходом к неврологическим расстройствам и/или вспомогательным средством при психических расстройствах [32]. Учитывая схожие свойства микроорганизма в отношении целиакии и РПП, использование пробиотического штамма в качестве дополнительной терапии может стать инновационным подходом к лечению данных состояний, поддерживая здоровье ЖКТ и психическое благополучие.

Двунаправленная взаимосвязь между РПП и целиакией создает проблемы для клинического ведения и исследований. Сложная связь между этими состояни-

ями требует комплексного подхода к скринингу, лечению и постоянному ведению, выделяя несколько потенциальных областей для поддержания качества жизни и благополучия людей.

J.T. Avila и соавт. в своей работе рекомендовали проведение скрининга на наличие целиакии и воспалительных заболеваний кишечника среди подростков и молодых людей с симптомами РПП, особенно при наличии у них необъяснимой боли в животе. При подозрении на целиакию первым этапом скрининга рекомендуется изучение специфических серологических тестов, включая определение антител к тканевой трансглутаминазе, эндомизию и деамидированному пептиду глиадина [33]. Однако многие исследования показывают, что всеобщий скрининг на целиакию у всех лиц с подозрением на РПП не рекомендуется и не является экономически эффективным [34, 35]. Напротив, инструменты скрининга, специально разработанные для выявления РПП у лиц с целиакией с использованием опросников, относительно экономичны и просты в использовании. Кроме того, скрининг важен, поскольку более ранняя диагностика и лечение РПП связаны с улучшением прогноза заболевания и качества жизни пациента. Однако существующие опросники для скрининга РПП в основном предназначены для широких слоев населения и могут быть неэффективными, учитывая нюансы взаимодействия между проводимой терапией целиакии и специфическими нарушениями пищевого поведения, включая боязнь глютена и избегание его употребления. Разработка специальных инструментов для скрининга РПП, связанных с целиакией, может позволить более раннее и точное выявление неадаптивного поведения.

Таким образом, имеющиеся данные указывают на то, что между целиакией и РПП существует двунаправленная взаимосвязь, что осложняет диагностику обоих заболеваний и негативно сказывается на ведении таких пациентов. На сегодня факторы, участвующие в этой взаимосвязи, только начинают раскрываться, а многие вопросы патогенеза остаются нерешенными до сих пор. Изучение того, как данные заболевания влияют друг на друга, может привести к разработке более эффективных терапевтических стратегий, направленных на устранение причин патологии, а не только симптомов.

Мультидисциплинарный командный подход, который считается лучшей практикой при лечении РПП, одинаково ценен при лечении целиакии. Так, пациенты, страдающие целиакией, не только сталкиваются с осложнениями, связанными с их хроническим заболеванием, но и испытывают ухудшение состояния здоровья и качества жизни в связи с РПП. Совместное рассмотрение как психологических аспектов целиакии, так и физиологических последствий РПП может улучшить результаты лечения данных пациентов. Строгое соблюдение БГД требует пристального внимания больного к режиму питания. У некоторых людей с целиакией может развиться сильное беспокойство по поводу воздействия глютена, а иногда и нереалистичные представления о рационе питания и образе жизни. Участие медицинских работников является решающим фактором в облегчении проблем, связанных с соблюдением БГД. Клиническая поддержка и обучение пациентов после постановки диагноза имеют большое значение для их информирования в отношении БГД. Направление при необходимости в службы психологической поддержки может помочь в выявлении и устранении нарушений самочувствия и неадаптивных мыс-

лей и поведения, связанных с едой. Хотя при целиакии не существует научно обоснованных вмешательств, специально нацеленных на дезадаптивные установки и диетическое поведение, растущее число исследований по психологическому лечению других заболеваний ЖКТ, таких как синдром раздраженного кишечника, может послужить хорошим примером для разработки аналогичных стратегий для людей, страдающих целиакией.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.И. Хавкин — концепция статьи, научное руководство.

Н.Д. Одинаева — научное руководство.

А.В. Налетов — концепция статьи, научное руководство.

Е.И. Кондратьева — анализ литературных источников, редактирование текста рукописи.

Н.А. Марченко — поиск и анализ литературных источников, написание черновика рукописи.

А.Н. Мацынин — анализ литературных источников, написание черновика рукописи, редактирование текста рукописи.

Е.А. Яблокова — анализ литературных источников, написание черновика рукописи, редактирование текста рукописи.

К.Д. Завражная — поиск и анализ литературных источников, написание черновика рукописи, редактирование текста рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anatoly I. Khavkin — the concept of the article, scientific guidance.

Nuriniso D. Odinaeva — scientific guidance.

Andrey V. Nalyotov — the concept of the article, scientific guidance.

Elena I. Kondratyeva — analysis of literary sources, editing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Хавкин А.И., Налетов А.В., Куропятник П.И. Роль вирусов в патогенезе целиакии: современное состояние вопроса // Педиатрическая фармакология. — 2024. — Т. 21. — № 4. — С. 369–374. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i4.2771> [Khavkin AI, Nalyotov AV, Kuropyatnik PI. The role of viruses in celiac disease pathogenesis: current status. *Pediatriccheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(4):369–374. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i4.2771>]
- Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. *Lancet*. 2022;399(10344):2413–2426. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00794-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00794-2)
- Kivelä L, Caminero A, Leffler DA, et al. Current and emerging therapies for celiac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(3):181–195. doi: <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00378-1>
- Silvester JA, Therrien A, Kelly CP. Celiac disease: fallacies and facts. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(6):1148–1155. doi: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001218>
- Clappison E, Hadjivassiliou M, Zis P. Psychiatric manifestations of coeliac disease, a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020;12(1):142. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12010142>
- Lebwohl B, Haggard L, Emilsson L, et al. Psychiatric disorders in patients with a diagnosis of celiac disease during childhood from 1973 to 2016. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(10):2093–2101.e2013. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.08.018>
- van Eeden AE, van Hoeken D, Hoek HW. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Curr Opin Psychiatry*. 2021;34(6):515–524. doi: <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000739>
- Hansen S, Osler M, Thysen SM, et al. Celiac disease and risk of neuropsychiatric disorders: A nationwide cohort study. *Nataliya A. Marchenko — search and analysis of literary sources, writing.*
- Aleksander N. Matsynin — analysis of literary sources, writing and editing.
- Ekaterina A. Yablokova — analysis of literary sources, writing and editing.
- Kristina D. Zavrazhnaya — search and analysis of literary sources, writing and editing.

Nataliya A. Marchenko — search and analysis of literary sources, writing.

Aleksander N. Matsynin — analysis of literary sources, writing and editing.

Ekaterina A. Yablokova — analysis of literary sources, writing and editing.

Kristina D. Zavrazhnaya — search and analysis of literary sources, writing and editing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.И. Хавкин

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

Н.Д. Одинаева

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

А.В. Налетов

<https://orcid.org/0000-0002-4733-3262>

Е.И. Кондратьева

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

Н.А. Марченко

<https://orcid.org/0000-0001-5070-9606>

А.Н. Мацынин

<https://orcid.org/0000-0002-2547-6377>

Е.А. Яблокова

<https://orcid.org/0000-0003-3364-610X>

К.Д. Завражная

<https://orcid.org/0009-0005-7887-8168>

- Psychol Psychiatry.* 2015;56(11):1141–1164. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpp.12441>
17. Wolf RL, Lebwohl B, Lee AR, et al. Hypervigilance to a gluten-free diet and decreased quality of life in teenagers and adults with celiac disease. *Dig Dis Sci.* 2018;63(6):1438–1448. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-018-4936-4>
18. Satherley RM, Lerigo F, Higgs S, Howard R. An interpretative phenomenological analysis of the development and maintenance of gluten-related distress and unhelpful eating and lifestyle patterns in celiac disease. *Br J Health Psychol.* 2022;27(3):1026–1042. doi: <https://doi.org/10.1111/bjhp.12588>
19. Germone MM, Ariefdjohn M, Stahl M, et al. Family ties: The impact of celiac disease on children and caregivers. *Qual Life Res.* 2022;31(7):2107–2118. doi: <https://doi.org/10.1007/s11136-021-03078-8>.
20. Ludvigsson JF, Roy A, Lebwohl B, et al. Anxiety and depression in caregivers of individuals with celiac disease — A population-based study. *Dig Liver Dis.* 2017;49(3):273–279. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.11.006>
21. Sasso JM, Ammar RM, Tenchov R, et al. Gut microbiome-brain alliance: a landscape view into mental and gastrointestinal health and disorders. *AcS Chem Neurosci.* 2023;14(10):1717–1763. doi: <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.3c00127>
22. Elegido A, Graell M, Andrés P, et al. Increased naive CD4(+) and B lymphocyte subsets are associated with body mass loss and drive relative lymphocytosis in anorexia nervosa patients. *Nutr Res.* 2017;39:43–50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2017.02.006>
23. Shank LM, Tanofsky-Kraff M, Kelly NR, et al. Pediatric loss of control eating and high-sensitivity c-reactive protein concentrations. *Child Obes.* 2017;13(1):1–8. doi: <https://doi.org/10.1089/chi.2016.0199>
24. Butler MJ, Perrini AA, Eckel LA. The role of the gut microbiome, immunity, and neuroinflammation in the pathophysiology of eating disorders. *Nutrients.* 2021;13(2):500. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13020500>
25. Rossi RE, Dispignier G, Elvevi A, Massironi S. Interaction between gut microbiota and celiac disease: from pathogenesis to treatment. *Cells.* 2023;12(6):823. doi: <https://doi.org/10.3390/cells12060823>
26. Guo W, Xiong W. From gut microbiota to brain: Implications on binge eating disorders. *Gut Microbes.* 2024;16(1):2357177. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2357177>
27. Хавкин А.И., Налетов А.В., Марченко Н.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей: современные достижения в диагностике и терапии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2023. — Т. 33. — № 6. — С. 7–15. — doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-7-15> [Khavkin AI, Nalyotov AV, Marchenko NA. Inflammatory Bowel Diseases in Children: Modern Achievements in Diagnostics and Therapy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2023;33(6):7–15. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-7-15>]
28. Хавкин А.И., Налетов А.В., Богданова Н.М., Мацынин А.Н. Этиологические предикторы в развитии воспалительных заболеваний кишечника // Вопросы диетологии. — 2024. — Т. 14. — № 4. — С. 28–34. — doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2024-4-28-34> [Khavkin AI, Nalyotov AV, Bogdanova NM, Matsynin AN. Etiological predictors in the development of inflammatory bowel diseases. *Nutrition.* 2024;14(4):28–34. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2024-4-28-34>]
29. Хавкин А.И., Яблокова Е.А., Шаповалова Н.С., Ерохина М.И. Микробиота кишечника и перспективы применения пробиотиков при целиакии у детей // Архив педиатрии и детской хирургии. — 2023. — Т. 1. — № 2. — С. 104–115. — doi: <https://doi.org/10.31146/2949-4664-apps-2-2-104-115> [Khavkin AI, Yablokova EA, Shapovalova NS, Erokhina MI. Gut microbiota and prospects for probiotics in paediatric celiac disease. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery.* 2023;1(2):104–115. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/2949-4664-apps-2-2-104-115>]
30. Dehhagi M, Kazemi Sharifi Panahi H, Guillemain GJ. Microorganisms, tryptophan metabolism, and kynurenone pathway: a complex interconnected loop influencing human health status. *Int J Tryptophan Res.* 2019;12:1178646919852996. doi: <https://doi.org/10.1177/1178646919852996>
31. Boscaini S, Leigh SJ, Lavelle A, et al. Microbiota and body weight control: Weight watchers within? *Mol Metab.* 2022;57:101427. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101427>
32. Hao Z, Wang W, Guo R, Liu H. *Faecalibacterium prausnitzii* (ATCC 27766) has preventive and therapeutic effects on chronic unpredictable mild stress-induced depression-like and anxiety-like behavior in rats. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;104:132–142. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.02.025>
33. Avila JT, Park KT, Golden NH. Eating disorders in adolescents with chronic gastrointestinal and endocrine diseases. *Lancet Child Adolesc Health.* 2019;3(3):181–189. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30386-9](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30386-9)
34. Mascolo M, Geer B, Feuerstein J, Mehler PS. Gastrointestinal comorbidities which complicate the treatment of anorexia nervosa. *Eat Disord.* 2017;25(2):122–133. doi: <https://doi.org/10.1080/10640266.2016.1255108>
35. Golden NH, Park KT. Celiac disease and anorexia nervosa — An Association well worth considering. *Pediatrics.* 2017;139:e20170545. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-0545>

Статья поступила: 01.02.2025, принята к печати: 16.04.2025

The article was submitted 01.02.2025, accepted for publication 16.04.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор [**Anatoly I. Khavkin**, MD, PhD, Professor]; **адрес**: 115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62 [**address**: 62, Bolshaya Serpukhovskaya Str., Moscow, 115093, Russian Federation]; **телефон**: +7 (499) 237-02-23; **e-mail**: gastropedcln@gmail.com; **eLibrary SPIN**: 6070-9473

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

Налетов Андрей Васильевич, д.м.н., профессор [**Andrew V. Nalyotov**, MD, PhD, Professor]; **e-mail**: nalyotov-a@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 5876-7445

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

Марченко Наталья Александровна [**Nataliya A. Marchenko**, MD]; **e-mail**: nataliiasvistunova@yandex.ru; **eLibrary SPIN**: 6220-7674

Мацынин Александр Николаевич, д.м.н., доцент [**Alexander N. Matsynin**, MD, PhD, Associate professor]; **e-mail**: animatsynin@yandex.ru; **eLibrary SPIN**: 3195-1380

Яблокова Екатерина Александровна, к.м.н. [**Ekaterina A. Yablokova**, MD, PhD]; **e-mail**: yablokova_e_a@staff.sechenov.ru; **eLibrary SPIN**: 9347-8757

Завражная Кристина Дмитриевна [**Kristina D. Zavrazhnaya**, MD]; **e-mail**: kristina_zavrazhnaya@mail.ru

Л.А. Катаргина, Т.А. Павленко, О.В. Безнос, Н.А. Осипова, А.Ю. Панова

Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца,
Москва, Российская Федерация

Экспериментальное моделирование в офтальмологии как основа разработки новых путей профилактики слепоты и слабовидения у недоношенных детей: обзор литературы

Автор, ответственный за переписку:

Осипова Наталья Анатольевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца»

Адрес: 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, тел.: +7 (495) 625-87-73, e-mail: natashamma@mail.ru

Обзор литературы содержит обобщение результатов многолетнего экспериментального исследования патогенеза ретинопатии недоношенных на крысиных моделях, проводимого в ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, а также данные зарубежных авторов, являющиеся основой поиска путей медикаментозной профилактики развития данного заболевания.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных, профилактика, слепота, слабовидение, экспериментальное исследование

Для цитирования: Катаргина Л.А., Павленко Т.А., Безнос О.В., Осипова Н.А., Панова А.Ю. Экспериментальное моделирование в офтальмологии как основа разработки новых путей профилактики слепоты и слабовидения у недоношенных детей: обзор литературы. Педиатрическая фармакология. 2025;22(2):141–146.
doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i2.2869>

Благодаря высокому уровню перинатальной и неонатальной служб, а также разработке и внедрению эффективной системы скрининга, мониторинга и лечения ретинопатии недоношенных (РН) в настоящее время анатомо-функциональные исходы классических ее форм благоприятны. Основной причиной слепоты и слабовидения вследствие РН являются тяжелые формы заболевания, развивающиеся у глубоконедоношенных детей, рефрактерные к существующим методам лечения и требующие длительного ресурсозатратного наблюдения офтальмологом [1, 2].

Учитывая недостаточную эффективность лечения таких форм РН, большое значение, безусловно, имеет профилактика их развития. Однако до настоящего

времени эффективных и доказанных медикаментозных методов предотвращения развития РН или уменьшения тяжести ее течения не существует, что делает актуальным проведение исследований, посвященных данной проблеме. В связи с понятным этическим аспектом, связанным с работой с недоношенными детьми, в разработке новых подходов к профилактике РН ведущую роль играют фундаментальные, в частности экспериментальные, исследования.

Первая экспериментальная модель РН была разработана на котятах еще в 1954 г. [3]. С тех пор объектами исследований становились разные виды животных, совершенствовались схемы моделирования [4]. В настоящее время среди существующих моделей эксперимен-

Lyudmila A. Katargina, Tatiana A. Pavlenko, Olga V. Beznos, Natalya A. Osipova, Anna Yu. Panova

National Medical Research Center for Eye Diseases named after Helmholtz, Moscow, Russian Federation

Experimental Simulation in Ophthalmology as a Basis for the Development of New Ways to Prevent Blindness and Low Vision in Premature Infants: Literature Review

The literature review summarizes the results of a long-term experimental study of the pathogenesis of retinopathy of prematurity in a rat model conducted at the National Medical Research Center for Eye Diseases named after Helmholtz, as well as data from foreign authors who are the basis for finding ways to prevent the development of this disease with medication.

Keywords: retinopathy of prematurity, preventive measures, blindness, low vision, experimental simulation

For citation: Katargina Lyudmila A., Pavlenko Tatiana A., Beznos Olga V., Osipova Natalya A., Panova Anna Yu. Experimental Simulation in Ophthalmology as a Basis for the Development of New Ways to Prevent Blindness and Low Vision in Premature Infants: Literature Review. Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2025;22(2):141–146. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i2.2869>

тальной РН (ЭРН) наиболее популярными являются модели на грызунах — новорожденных мышатах и крысятах. Данный вид животных в норме рождается с незрелой, не до конца васкуляризированной сетчаткой, а принципы ее васкуляризации схожи с человеческими. В качестве фактора, индуцирующего развитие ретинопатии в эксперименте, выступает воздействие повышенных концентраций кислорода или их колебаний на ранних сроках процесса завершения васкуляризации сетчатки, что вызывает изменения, морфологически схожие с РН у детей [5].

В НМИЦ ГБ им. Гельмгольца была разработана модель ЭРН [6], в которой новорожденных крысят породы Вистар вместе с родившей их самкой на 14 сут помещают в инкубатор, где каждые 12 ч концентрация кислорода циклично изменяется от 60 до 15%. Затем животных переводят в условия с нормальным содержанием кислорода.

По результатам гистологического и иммуногистохимического исследований было показано, что в данной модели на 10-е сут у крысят в постэкваториальной зоне сетчатки определяются аваскулярные зоны, что свидетельствует о задержке нормального процесса васкуляризации сетчатки в условиях развития ЭРН, аналогичной наблюдающейся у недоношенных детей. На 14-е сут, т.е. в период окончания воздействия переменных концентраций кислорода, у крысят с ЭРН на периферии сетчатки отмечаются изменения, аналогичные 1–2-й стадии активной фазы РН в клинике. На 18-е сут определяются начальные явления экстрапаретинальной пролиферации капилляров ганглиозного слоя сетчатки в стекловидное тело, что соответствует 3-й стадии активной фазы РН. 28-е сут соответствуют начальному регрессу РН [7].

Ходство морфологических изменений ЭРН и РН у детей позволяет изучать биохимические и иммунологические факторы патогенеза РН в эксперименте и проводить поиск способов влияния на их уровень. Экспериментальное исследование патогенеза РН проводится на базе НМИЦ ГБ им. Гельмгольца с 2014 г., и обобщение его результатов на данный период времени представляет большой научный и практический интерес.

В настоящее время общеизвестно, что ключевую роль в развитии РН играет дисбаланс регулирующих ретинальный ангиогенез факторов, развивающийся вследствие того, что процесс васкуляризации сетчатки при преждевременном рождении ребенка «вынужден» завершаться во внеутробных, «агрессивных» для себя условиях.

Значение части про- и антиangiогенных факторов (VEGF-A, IGF-1, HIF- α) в патогенезе РН хорошо изучено [8–10]. Однако, безусловно, спектр таких факторов гораздо шире. Внимание ученых разных стран в данном аспекте привлеклиmonoамины и компоненты ренин-ангиотензиновой системы (PAC), антигенные свойства которых были продемонстрированы в ряде исследований, посвященных другим вазопролиферативным состояниям [11–18]. В исследовании, проводимом в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца, акцент сделан именно на изучении данных факторов. В частности, широкие перспективы для последующего внедрения в клинику продемонстрировала оценка содержания monoаминов (норадреналина, дофамина и предшественника дофамина L-3,4-дигидроксифенилаланина (L-ДОФА)) в сетчатке и плазме крови экспериментальных животных и одного из компонентов PAC — ангиотензина II (AT II) в сетчатке экспериментальных животных, проводимая на основных этапах патологического процесса.

Анализ содержания monoаминов в сетчатке показал, что на 7-е сут, соответствующие существованию периферических ретинальных аваскулярных зон, достоверных различий по содержанию катехоламинов в группе ЭРН и в контрольной группе выявлено не было, но было отмечено, что уровень норадреналина в обеих группах был значительно и достоверно снижен по сравнению с уровнем L-ДОФА, непосредственного предшественника дофамина (см. рисунок).

На 14-е сут, когда, согласно результатам проведенных ранее исследований, у крысят с ЭРН выявляется экспрессия антигена PCNA в клетках эндотелия, свидетельствующая об активизации их репликативного потенциала, содержание L-ДОФА, дофамина и норадреналина

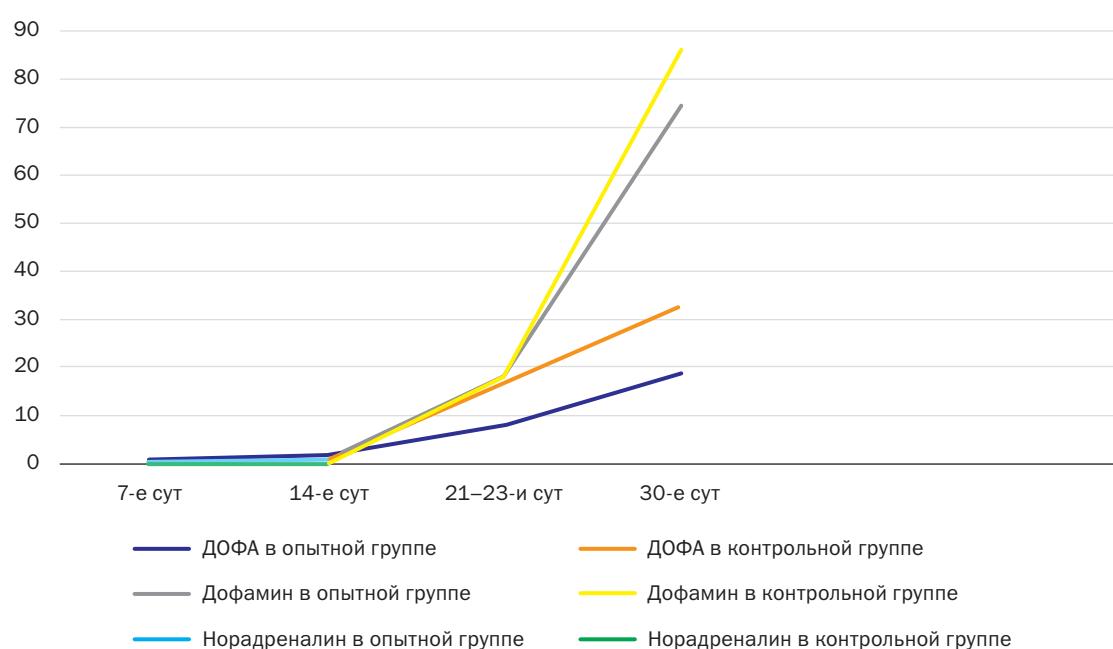


Рисунок. Динамика уровня моноаминов в сетчатке крысят
Figure. Dynamics of monoamine levels in the retina of infant rats

в сетчатке опытной группы было достоверно повышенено по сравнению с контролем. При анализе данного этапа эксперимента, когда в группе крысят с ЭРН еще нет выраженной вазопролиферации, а в контрольной группе завершается процесс васкуляризации сетчатки, отмечено нарастание уровня норадреналина в опытной группе по сравнению с контрольной, что может иметь важное патогенетическое значение в индукции патологическогоangiогенеза при ЭРН.

На 21–23-и сут, соответствующие пику неоваскуляризации в применяемой модели ЭРН, норадреналин в сетчатке крысят обеих групп не определялся, в то время как L-ДОФА был достоверно ниже в сетчатке крысят с ЭРН по сравнению с группой контроля, а уровень дофамина был сравним в обеих исследуемых группах и сопоставим с уровнем L-ДОФА в контрольной группе [19, 20].

На основании данных, полученных в отношении дофаминового обмена на указанных сроках, было сделано заключение о критическом «расходовании» L-ДОФА для синтеза дофамина в период активного образования патологических сосудов в сетчатке крысят с ЭРН как попытке «торможения» данного процесса. Следует упомянуть о том, что в крысиных моделях РН патологический процесс всегда носит обратимый характер, достигая лишь 3-й стадии, и данный механизм может принимать непосредственное участие в индукции обратного развития неоваскуляризации [19, 20].

На 30-е сут, соответствующие началу регресса ЭРН со снижением сосудистой активности, содержание и дофамина, и L-ДОФА в сетчатке крысят с ЭРН было снижено по сравнению с группой контроля. Более того, при оценке динамики содержания L-ДОФА в сетчатке крысят обеих групп была отмечена большая степень его нарастания в контрольной группе, что позволило сделать заключение о том, что недостаток данного катехоламина, а значит, и недостаточное проявление его антиangiогенных свойств вносят вклад в развитие бесконтрольной неоваскуляризации сетчатки в процессе развития ЭРН [20].

Результаты исследованияmonoаминов в плазме крови показали, что на 14-е сут содержание норадреналина и дофамина в опытной группе не отличалось от такового в контрольной. Это говорит о преобладании регулирующей функции норадреналина на местном, а не системном уровне. Было выявлено достоверное снижение уровня L-ДОФА в опытной группе (на 25%). Учитывая сравнимую концентрацию дофамина в двух группах, было высказано предположение о наличии более активного его синтеза и замедлении распада в опытной группе для поддержания постоянной концентрации на системном уровне. Кроме того, снижение L-ДОФА в системном кровотоке позволило рассматривать его как потенциальный лабораторный предиктор развития тяжелых форм РН на стадии ранних клинических изменений у недоношенных детей и одновременно с этим нормализацию его уровня — как новый подход к профилактике развития таких форм.

На 21-е сут в плазме крови не было выявлено достоверных различий по содержанию норадреналина. Уровень L-ДОФА повышался по сравнению с 14-ми сут и был достоверно ниже в плазме крысят с ЭРН (на 43%), помимо этого, появилась тенденция к снижению уровня дофамина у крысят с ЭРН. Это говорит об истощении компенсаторных возможностей в поддержании концентрации дофамина на уровне контрольных значений

и позволяет предположить наличие влияния сниженной концентрации L-ДОФА на течение ЭРН и возникающую на данном сроке неоваскуляризацию.

На 30-е сут в плазме не было выявлено достоверных различий по содержанию ни одного из катехоламинов. Таким образом, регресс ЭРН сопровождался нормализацией системного уровня катехоламинов и достижением их контрольных значений [21]. Выявленные системные изменения уровня катехоламинов говорят о вовлечении системных регуляторных механизмов в патогенез РН, что должно учитываться при поиске новых методов профилактики этого заболевания [21].

Анализ содержания AT II в сетчатке крысят продемонстрировал, что на 7-е сут эксперимента уровень данного показателя в опытной группе был достоверно повышен по сравнению с таковым в группе контроля. На 14-е и 21-е сут эксперимента уровень AT II не имел достоверных отличий между группами за счет значимого роста данного показателя в контрольной группе к 14-м сут и соразмерного роста в обеих группах к 21-м сут. Таким образом, на сроке, соответствующем наличию аваскулярных зон сетчатки в обеих исследуемых группах животных, уровень AT II в сетчатке крысят с ЭРН достоверно превышал таковой у крысят контрольной группы, что может свидетельствовать о патогенетической роли данного участника РАС в индукции патологической неоваскуляризации при ЭРН [22].

Следует подчеркнуть, что для решения задачи поиска новых путей профилактики РН особо значимым является выяснение патогенетического значения изучаемых факторов на ранних, «доклинических» стадиях ретинопатии — до начала патологической васкуляризации (на сроке существования аваскулярных зон) и на этапе ее индукции. И данные, полученные в проводимом в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца экспериментальном исследовании, свидетельствуют о важной роли L-ДОФА, норадреналина и AT II в регуляции angiогенеза именно на данных сроках. Эти результаты стали основанием для предположения о том, что нормализация уровня данных факторов путем медикаментозного воздействия может стать новым подходом к профилактике развития РН.

Одним из исследований, проводимых в данном направлении, в настоящее время является оценка эффективности ингибиторов антитензинпревращающего фермента (АПФ), снижающих уровень AT II, для предотвращения появления признаков ЭРН у крысят в эксперименте. По предварительным данным, применение ингибитора АПФ эналаприлата начиная с доклинического срока развития ЭРН приводило к снижению активности РАС у крысят с ЭРН на критическом сроке развития ретинопатии (сроке дебюта заболевания в используемой экспериментальной модели). Однако показанная в работе высокая токсичность эналаприлата свидетельствует о том, что данный препарат не только подавляет патологическую неоваскуляризацию при развитии РН, но и оказывает негативное влияние на нормальный рост сосудов в других незрелых органах новорожденных крысят, а также, вероятно, вызывает значимые, несовместимые с жизнью гемодинамические сдвиги [23]. В связи с этим планируется продолжить работу и провести коррекцию сроков введения препарата и его дозировки для достижения баланса эффективности и безопасности применения с целью профилактики развития РН у детей, а также оценить эти параметры при применении других препаратов из данной группы.

Другим направлением исследований является изучение влияния препарата L-ДОФА на развитие ЭРН

при воздействии на ранних стадиях патологического процесса, учитывая выявленное снижение его системного уровня.

Также в связи с полученными данными о роли нарастания концентрации норадреналина в сетчатке крысят с ЭРН на сроке до патологической васкуляризации несомненный интерес представляет рассмотрение в качестве средств профилактики РН агонистов/блокаторов β -адренергических рецепторов (β -АР).

На сегодняшний день проведен целый ряд экспериментальных исследований, посвященных данному вопросу. В одном из исследований на мышиной модели РН было показано, что применение β -адреномиметика изопреналина приводило к снижению уровня VEGF-А и торможению образования неоваскулярных пучков [24]. Еще одна группа ученых при применении антагониста β -АР тимолола в сетчатке крысят с ЭРН наблюдала снижение VEGF-А параллельно со снижением тяжести ретинопатии [25].

На основе многообещающих результатов доклинических исследований был проведен ряд клинических работ. Так, изучались эффективность и безопасность применения внутрь пропранолола у глубоконедоношенных новорожденных с РН с очень низкой массой тела при рождении. Как показали четыре недавних метаанализа, применение пропранолола сводит к минимуму прогрессирование заболевания и снижает необходимость проведения лазерной коагуляции сетчатки и применения анти-VEGF-препараторов [26–29].

Важно отметить, что уровень VEGF в плазме недоношенных детей оставался неизменным у пациентов, получавших пропранолол [30], подтверждая наблюдения, полученные на мышиной модели заболевания, а именно, что пропранолол избирательно противодействует VEGF, вырабатываемому в гипоксической сетчатке, и не влияет на его уровень в структурах, находящихся в условиях нормоксии. Это является большим преимуществом по сравнению с анти-VEGF-препараторами, основной проблемой применения которых является снижение системной концентрации VEGF и связанное с этим потенциальное негативное влияние на незрелые органы недоношенного ребенка. Однако прием пропранолола внутрь, несомненно, связан с риском побочных явлений, обусловленных неселективной блокадой β -адренорецепторов, а именно кардиореспираторных осложнений, таких как брадикардия, бради/апноэ, гипотония, что требует прерывания лечения.

Учитывая проблемы безопасности, возникающие в результате системного применения, было принято решение изучить эффективность и безопасность местного применения пропранолола. Было показано, что применение 0,1% глазных микрокапель пропранолола демонстрирует высокий профиль безопасности, но не предотвращает прогрессирования РН [31], в то время как 0,2% глазные микрокапли пропранолола сохраняют профиль безопасности и при этом показывают положительный эффект в плане остановки прогрессирования РН [32]. В исследовании с применением 0,1% микрокапель их введение инициировали во 2-й стадии РН, а в исследовании с 0,2% каплями лечение начинали с 1-й стадии РН, делая ставки на то, что более раннее лечение более эффективно. Однако в ходе второго исследования было обнаружено, что у недоношенных детей, получавших пропранолол до развития РН (по кардиологическим показаниям), наблюдалось более агрессивное течение РН, что позволило предположить,

что пропранолол эффективен не в качестве средства профилактики, а только при его применении в пролиферативную фазу [32].

Безусловно, требуется продолжение исследований в данном направлении с целью формулирования обоснованных выводов относительно сроков начала терапии, а также схем инстилляций.

Таким образом, экспериментальное моделирование РН позволяет проводить изучение патогенеза данного заболевания и выстраивать патогенетически обоснованный базис для разработки медикаментозных способов профилактики РН, в перспективе приводящих к снижению процента инвалидности по зрению среди недоношенных детей.

ВКЛАД АВТОРОВ

Л.А. Катаргина — разработка концепции исследования, научное редактирование.

Т.А. Павленко — построение плана исследования, научное редактирование.

О.В. Безнос — проведение биохимических исследований.

Н.А. Осипова и А.Ю. Панова — контроль соблюдения условий эксперимента, выполнение инъекций лабораторным животным, забор биологического материала, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Lydmla A. Katargina — development of the research concept, editing.

Tatiana A. Pavlenko — development of the research concept, editing.

Olga V. Beznos — conducting biochemical research.

Natalya A. Osipova and Anna Yu. Panova — monitoring compliance with experimental conditions, performing injections to laboratory animals, sampling biological material, collection and analysis of literary sources, writing and editing.

All the authors made a significant contribution to the research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Л.А. Катаргина

<https://orcid.org/0000-0002-4857-0374>

Т.А. Павленко

<https://orcid.org/0000-0001-8032-4248>

О.В. Безнос

<https://orcid.org/0000-0002-1799-5038>

Н.А. Осипова

<https://orcid.org/0000-0002-3151-6910>

А.Ю. Панова

<https://orcid.org/0000-0003-2103-1570>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Quinn G. Retinopathy of prematurity blindness worldwide: phenotypes in the third epidemic. *Eye Brain.* 2016;8:31–36. doi: <https://doi.org/10.2147/EB.S94436>
- Dammann O, Hartnett ME, Stahl A. Retinopathy of prematurity. *Dev Med Child Neurol.* 2023;65(5):625–631. doi: <https://doi.org/10.1111/dmcn.15468>
- Ashton N, Ward B, Serpell G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrorenal fibroplasia. *Br J Ophthalmol.* 1954;38(7):397–432. doi: <https://doi.org/10.1136/bjo.38.7.397>
- Grossniklaus HE, Kang SJ, Berglin L. Animal models of choroidal and retinal neovascularization. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29(6):500–519. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2010.05.003>
- Катаргина Л.А., Осипова Н.А. Основные принципы экспериментального моделирования ретинопатии недоношенных у животных // Российская педиатрическая офтальмология. — 2014. — Т. 7. — № 1. — С. 56–60. — doi: <https://doi.org/10.17816/rpoj37602> [Katargina LA, Osipova NA. The basic strategy of development an animal model of retinopathy of prematurity. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftalmologiya = Russian Pediatric Ophthalmology.* 2014;7(1):56–60. (In Russ). doi: [https://doi.org/10.17816/rpoj37602\]](https://doi.org/10.17816/rpoj37602)
- Катаргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Безнос О.В. и др. Экспериментальное исследование патогенеза ретинопатии недоношенных как перспективное направление поиска новых медикаментозных подходов к ее профилактике и лечению // Российский офтальмологический журнал. — 2016. — Т. 9. — № 1. — С. 68–73. — doi: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-1-68-72> [Katargina LA, Chesnokova NB, Beznos OV, et al. An experimental Study of the Pathogenesis of Retinopathy of Prematurity as a Promising Direction of Search for New Medicinal Approaches to its Prevention and Treatment. *Russian Ophthalmological Journal.* 2016;9(1):68–72. (In Russ). doi: [https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-1-68-72\]](https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-1-68-72)
- Катаргина Л.А., Хорошилова-Маслова И.П., Майбогин А.М. и др. Патоморфологические особенности развития экспериментальной ретинопатии недоношенных // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2017. — Т. 3. — № 2. — С. 190–194. — doi: <https://doi.org/10.17513/mjpf.11424> [Katargina LA, Khoroshilova-Maslova IP, Maybogin MA, et al. Pathomorphological features of the development of experimental retinopathy of prematurity. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2017;3(2):190–194. (In Russ). doi: [https://doi.org/10.17513/mjpf.11424\]](https://doi.org/10.17513/mjpf.11424)
- Chen J, Stahl A, Hellstrom A, Smith LE. Current update on retinopathy of prematurity: screening and treatment. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23(2):173–178. doi: <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3283423f35>
- Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Growth Horm IGF Res.* 2004;14(Suppl. A):140–144. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2004.03.030>
- Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and Management of Retinopathy of Prematurity. *N Engl J Med.* 2012;367(26):2515–2526. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208129>
- Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Осипова Н.А., Панова А.Ю. Рольmonoаминов в регуляции ангиогенеза и перспективы их применения при ретинопатии недоношенных // Российская педиатрическая офтальмология. — 2018. — Т. 13. — № 2. — С. 76–80. — doi: <https://doi.org/10.18821/1993-1859-2018-13-2-76-80> [Katargina LA, Denisova EV, Osipova NA, Panova AYU. The role of monoamines in regulation of angiogenesis and prospects of their application in retinopathy of prematurity. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftalmologiya = Russian pediatric ophthalmology.* 2018;13(2):76–80. (In Russ). doi: [https://doi.org/10.18821/1993-1859-2018-13-2-76-80\]](https://doi.org/10.18821/1993-1859-2018-13-2-76-80)
- Chakraborty D, Sarkar C, Yu H, et al. Dopamine stabilizes tumor blood vessels by up-regulating angiopoietin 1 expression in pericytes and Krüppel-like factor-2 expression in tumor endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(51):20730–20735. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1108696108>
- Moreno-Smith M, Lutgendorf SK, Sood AK. Impact of stress on cancer metastasis. *Future Oncol.* 2010;6(12):1863–1881. doi: <https://doi.org/10.2217/fon.10.142>
- Dvorak HF. Angiogenesis: update 2005. *J Thromb Haemost.* 2005;3(8):1835–1842. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01361.x>
- Dal Monte M, Cammalleri M, Mattei E, et al. Protective effects of β1/2 adrenergic receptor deletion in a model of oxygen-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(1):59–73. doi: <https://doi.org/10.1167/iov.14-15263>
- Tamarat R, Silvestre JS, Durie M, Levy BI. Angiotensin II angiogenic effect in vivo involves vascular endothelial growth factor- and inflammation-related pathways. *Lab Invest.* 2002;82(6):747–756. doi: <https://doi.org/10.1097/01.lab.0000017372.76297.eb>
- Wilkinson-Berka JL, Rana I, Armani R, Agrotis A. Reactive oxygen species, Nox and angiotensin II in angiogenesis: implications for retinopathy. *Clin Sci (Lond).* 2013;124(10):597–615. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20120212>
- Ola MS, Alhomida AS, Ferrario CM, Ahmad S. Role of Tissue Renin-angiotensin System and the Chymase/angiotensin-(1-12) Axis in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Curr Med Chem.* 2017;24(28):3104–3114. doi: <https://doi.org/10.2174/0929867324666170407141955>
- Катаргина Л.А., Хорошилова-Маслова И.П., Бондаренко Н.С. и др. Ангиогенные свойства катехоламинов в аспекте патогенеза ретинопатии недоношенных // Российский офтальмологический журнал. — 2018. — Т. 11. — № 4. — С. 49–55. — doi: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-4-49-54> [Katargina LA, Khoroshilova-Maslova IP, Bondarenko NS, et al. Angiogenic properties of catecholamines from the viewpoint of the pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Russian Ophthalmological Journal.* 2018;11(4):49–54. (In Russ). doi: [https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-4-49-54\]](https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-4-49-54)
- Катаргина Л.А., Осипова Н.А., Панова А.Ю. и др. Роль катехоламинов в развитии патологической неоваскуляризации сетчатки на экспериментальной модели ретинопатии недоношенных у крыс // Доклады Академии наук. — 2019. — Т. 489. — № 3. — С. 313–317. — doi: <https://doi.org/10.1134/S160767291906005X> [Katargina LA, Osipova NA, Panova AYu, et al. The role of catecholamines in the development of pathological neovascularization of the retina in an experimental model of retinopathy of prematurity in rats. *Proceedings of the Academy of Sciences.* 2019;489(3):313–317. (In Russ). doi: [https://doi.org/10.1134/S160767291906005X\]](https://doi.org/10.1134/S160767291906005X)
- Катаргина Л.А., Осипова Н.А., Панова А.Ю. и др. Оценка прогностической значимости системного уровня monoаминов в развитии ретинопатии недоношенных в эксперименте // Современные технологии в медицине. — 2021. — Т. 13. — № 3. — С. 41–46. — doi: <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.3.05> [Katargina LA, Osipova NA, Panova AYU, et al. Prognostic value estimation of monoamines systemic level in retinopathy of prematurity in experiment. *Sovremennye tehnologii v medicine.* 2021;13(3):41–46. (In Russ). doi: [https://doi.org/10.17691/stm2021.13.3.05\]](https://doi.org/10.17691/stm2021.13.3.05)
- Катаргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Безнос О.В. и др. Ангиотензин-II как пусковой фактор развития ретинопатии недоношенных // Офтальмология. — 2020. — Т. 17. — № 4. — С. 746–751. — doi: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-746-751> [Katargina LA, Chesnokova NB, Beznos OV, et al. Angiotensin-II as a Trigger Factor in the Development of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(4):746–751. (In Russ). doi: [https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-746-751\]](https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-746-751)
- Катаргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Павленко Т.А. и др. Эналаприлат как новое средство профилактики развития ретинопатии недоношенных // Биомедицинская химия. — 2023. — Т. 69. — № 2. — С. 97–103. — doi: <https://doi.org/10.18097/PBMC20236902097> [Katargina LA, Chesnokova NB, Pavlenko TA, et al. Enalaprilat as a new means of preventing the development of retinopathy of prematurity. *Biomeditsinskaya Khimiya.* 2023;69(2):97–103 (In Russ). doi: [https://doi.org/10.18097/PBMC20236902097\]](https://doi.org/10.18097/PBMC20236902097)
- Dal Monte M, Martini D, Latina V, et al. Beta-adrenoreceptor (β-AR) agonism influences retinal responses to hypoxia in a mouse model of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(4):2181–2192. doi: <https://doi.org/10.1167/iov.11-9408>
- Ricci B, Ricci F, Maggiano N. Oxygen-induced retinopathy in the newborn rat: morphological and immunohistological

- findings in animals treated with topical timolol maleate. *Ophthalmologica*. 2000;214(2):136–139. doi: <https://doi.org/10.1159/000027483>
26. Kaempfen S, Neumann RP, Jost K, Schulzke SM. Beta-blockers for prevention and treatment of retinopathy of prematurity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3(3):CD011893. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011893>
27. Stritzke A, Kabra N, Kaur S, et al. Oral propranolol in prevention of severe retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol*. 2019;39(12):1584–1594. doi: <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0503-x>
28. Kong HB, Zheng GY, He BM, et al. Clinical efficacy and safety of propranolol in the prevention and treatment of retinopathy of prematurity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pediatr*. 2021;9:631673. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.631673>
29. Shafique MA, Haseeb A, Uddin MMN, et al. Effectiveness of propranolol in preventing severe retinopathy of prematurity: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2023;259:141–50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2023.11.012>
30. Filippi L, Cavallaro G, Bagnoli P, et al. Oral propranolol for retinopathy of prematurity: risks, safety concerns, and perspectives. *J Pediatr*. 2013;163(6):1570–1577.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.07.049>
31. Filippi L, Cavallaro G, Bagnoli P, et al. Propranolol 0.1% eye micro-drops in newborns with retinopathy of prematurity: a pilot clinical trial. *Pediatr Res*. 2017;81(2):307–314. doi: <https://doi.org/10.1038/pr.2016.230>
32. Filippi L, Cavallaro G, Berti E, et al. Propranolol 0.2% eye micro-drops for retinopathy of prematurity: a prospective phase II study. *Front Pediatr*. 2019;7:180. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00180>

Статья поступила: 12.07.2024, принята к печати: 16.04.2025

The article was submitted 12.07.2024, accepted for publication 16.04.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Осипова Наталья Анатольевна, к.м.н. [**Natalya A. Osipova**, MD, PhD]; **адрес**: 105062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19 [**address**: 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya Str., Moscow, 105062, Russian Federation]; **телефон**: +7 (495) 625-87-73; **e-mail**: natashamma@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 5872-6819

Катаргина Людмила Анатольевна, д.м.н., профессор [**Lyudmila A. Katargina**, MD, PhD, Professor]; **e-mail**: katargina@igb.ru

Павленко Татьяна Аркадьевна, к.м.н. [**Tatyana A. Pavlenko**, MD, PhD]; **e-mail**: tanya1975_@inbox.ru; **eLibrary SPIN**: 7940-3050

Безнос Ольга Валерьевна [**Olga V. Beznos**, MD]; **e-mail**: olval2011@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 7894-5162

Панова Анна Юрьевна, к.м.н. [**Anna Yu. Panova**, MD, PhD]; **e-mail**: annie_panova18@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 9930-4813

**А.А. Баранов^{1, 2}, Г.В. Волынец^{3, 4}, Н.Н. Власов⁵, Л.Г. Горячева^{5, 6}, М.М. Гурова^{5, 10},
В.А. Грешнякова⁶, А.Н. Завьялова⁵, Н.В. Евдокимова⁵, М.Ю. Комиссарова⁷,
Л.С. Намазова-Баранова^{1, 4}, В.П. Новикова⁵, Е.В. Павловская^{8, 11}, Н.В. Рогозина⁵,
Т.В. Строкова^{4, 8}, А.Н. Сурков^{1, 4}, А.И. Хавкин^{9, 10}**

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

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии
им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Москва, Российская Федерация

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
(Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

⁵ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷ Детский клинический центр им. Л.М. Рошала, Красногорск, Российская Федерация

⁸ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи,
Москва, Российская Федерация

⁹ Научно-исследовательский клинический институт детства, Москва, Российская Федерация

¹⁰ Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Белгород, Российская Федерация

¹¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования,
Москва, Российская Федерация

Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению метаболически ассоциированной жировой болезни печени у детей (неалкогольной жировой болезни печени)

147

Автор, ответственный за переписку:

Намазова-Баранова Лейла Сеймуроовна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», президент Союза педиатров России

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

Авторами представлены современные эпидемиологические данные и особенности этиопатогенеза метаболически ассоциированной жировой болезни печени у детей (неалкогольной жировой болезни печени), даны клинические характеристики различных вариантов данной нозологии. Приведены сведения по лабораторно-инструментальным и морфологическим признакам метаболически ассоциированной жировой болезни печени у детей, а также о методах профилактики, лечения и реабилитации в соответствии с разработанными клиническими рекомендациями.

Ключевые слова: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (неалкогольная жировая болезнь печени), клинические рекомендации, дети

Для цитирования: Баранов А.А., Волынец Г.В., Власов Н.Н., Горячева Л.Г., Гурова М.М., Грешнякова В.А., Завьялова А.Н., Евдокимова Н.В., Комиссарова М.Ю., Намазова-Баранова Л.С., Новикова В.П., Павловская Е.В., Рогозина Н.В., Строкова Т.В., Сурков А.Н., Хавкин А.И. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению метаболически ассоциированной жировой болезни печени у детей (неалкогольной жировой болезни печени). Педиатрическая фармакология. 2025;22(2):147–163. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i2.2884>

ТЕРМИНЫ

Жировая болезнь печени (ЖБП) / стеатозная болезнь печени — общий термин, объединяющий патологические состояния, признаком которых является избыточное накопление липидов в печени, включаяющий следующие заболевания / группы заболеваний:

1) метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП);

2) алкогольная болезнь печени;

3) метаболически ассоциированная жировая болезнь печени в сочетании с употреблением избыточного количества алкоголя;

4) жировая болезнь печени специфической этиологии;
5) криптогенная жировая болезнь печени.

Жировая дегенерация печени / паренхиматозных органов (син.: жировая дистрофия, стеатоз) — структурные нарушения обмена цитоплазматических липидов, которые морфологически проявляются увеличением

накопления липидов в клетках, где они встречаются в нормальных условиях, появлением их там, где они обычно не встречаются, и образованием жиров необычного химического состава.

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП; ранее термин «неалкогольная жировая болезнь печени») представляет собой ассоциацию стеатоза печени с избыточной массой тела / ожирением и факторами кардиометаболического риска.

Метаболически ассоциированный стеатогепатит (МАСГ; ранее термин «неалкогольный стеатогепатит») — см. определение неалкогольного стеатогепатита.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — группа заболеваний, включающая в себя стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит, общей характеристикой которых является избыточное накопление жира в печени.

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) — форма НАЖБП, гистологически характеризуется наличием стеатоза, лобулярным и портальным воспалением. Баллонная дистрофия гепатоцитов, являющаяся обязательным гистологическим компонентом стеатогепатита у взрослых, у детей может отсутствовать.

Параметр контролируемого затухания ультразвука (controlled attenuation parameter) — относится к ультразвуковой методике оценки стеатоза печени, основан на свойстве ультразвуковых сигналов «затухать» в тканях, содержащих жир (ослабление сигнала происходит пропорционально степени стеатоза).

Педиатрическая форма жировой болезни печени — общий термин, подчеркивающий особенности этиологии жировой болезни печени у детей с высокой

частотой выявления врожденных нарушений / «ошибок метаболизма». Выделяют следующие типы педиатрической ЖБП:

- 1-й тип — жировая болезнь печени как следствие врожденных нарушений метаболизма (у взрослых пациентов этому состоянию соответствует жировая болезнь печени специфической этиологии);
- 2-й тип — метаболически ассоциированная болезнь печени;
- 3-й тип — жировая болезнь печени неустановленной этиологии (у взрослых пациентов — криптоценная жировая болезнь печени).

Протонная плотность жировой ткани печени — определяется при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ), рассчитывается как отношение протонной плотности (количества протонов) печеночного жира к общей протонной плотности печени (количеству протонов жира и воды).

Стеатоз печени — форма НАЖБП/МАЖБП, когда при аккумуляции жира в печени имеет место накопление липидов более чем в 5% гепатоцитов (https://cr.mnzdrav.gov.ru/preview-cr/748_2). При этом на фоне макровезикулярного отложения жира отсутствуют признаки воспаления или отмечается минимально выраженное лобулярное или перипортальное воспаление.

AUROC — статистический метод, использующийся для оценки качества прогностических моделей. Интервалы значения AUROC указывают на уровень качества диагностической модели: от 0,9 до 1,0 — отличное; от 0,8 до 0,9 — очень хорошее; от 0,7–0,8 — хорошее; ниже 0,7 — удовлетворительное; ниже 0,6 — неудовлетворительное.

Alexander A. Baranov^{1, 2}, Galina V. Volynets^{3, 4}, Nikolay N. Vlasov⁵, Larisa G. Goryacheva^{5, 6}, Margarita M. Gurova^{5, 10}, Vera A. Greshnyakova⁶, Anna N. Zaviyalova⁵, Nina V. Evdokimova⁵, Marina Yu. Komissarova⁷, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 4}, Valeriya P. Novikova⁵, Elena V. Pavlovskaya^{8, 11}, Natalya V. Rogozina⁵, Tatiana V. Strokova^{4, 8}, Andrey N. Surkov^{1, 4}, Anatoly I. Havkin^{9, 10}

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

² Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russian Federation

³ Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Moscow, Russian Federation

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

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

⁶ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russian Federation

⁷ Roshal Children's Clinical Centre, Krasnogorsk, Russian Federation

⁸ Scientific Research Institute of Nutrition, Moscow, Russian Federation

⁹ Research and Clinical Institute for Children, Moscow, Russian Federation

¹⁰ Belgorod State University, Belgorod, Russian Federation

¹¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Draft Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Metabolically Associated Fatty Liver Disease in Children (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease)

The authors present modern epidemiological data and features of the etiopathogenesis of metabolically associated fatty liver disease in children (non-alcoholic fatty liver disease), and provide clinical characteristics of various variants of this nosology. Information is provided on laboratory, instrumental and morphological signs of metabolically associated fatty liver disease in children, as well as on methods of prevention, treatment and rehabilitation in accordance with developed clinical guidelines.

Keywords: metabolic-associated fatty liver disease (non-alcoholic fatty liver disease), clinical guidelines, children

For citation: Baranov Alexander A., Volynets Galina V., Vlasov Nikolay N., Goryacheva Larisa G., Gurova Margarita M., Greshnyakova Vera A., Zaviyalova Anna N., Evdokimova Nina V., Komissarova Marina Yu., Namazova-Baranova Leyla S., Novikova Valeriya P., Pavlovskaya Elena V., Rogozina Natalya V., Strokova Tatiana V., Surkov Andrey N., Havkin Anatoliy I. Draft Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Metabolically Associated Fatty Liver Disease in Children (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease). *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(2):147–163. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i2.2884>

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

НАЖБП — хроническое заболевание печени метаболического генеза, характеризующееся избыточным накоплением жира (с выявлением макровезикулярного стеатоза более чем в 5% гепатоцитов) при исключении генетических заболеваний, инфекций, воздействия экзогенных факторов (этанола, лекарственных препаратов, голодаания и т.д.), вызывающих стеатоз. НАЖБП включает два патологических состояния: простой стеатоз и НАСГ [1].

Печень является ключевым органом, участвующим в метаболизме и транспорте липидов. Избыточное накопление липидов из-за нарушений регуляции их метаболизма обусловливает развитие группы заболеваний, включающей неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [2]. НАЖБП может в конечном итоге привести к циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме. С повышенным риском НАЖБП связаны метаболическая дисфункция, избыточный вес / ожирение и сахарный диабет. В консенсусном заявлении международных экспертов от 2020 г. это заболевание было определено как метаболически ассоциированная болезнь печени (MAFLD) [3–6].

При метаболическом синдроме у подавляющего большинства регистрируется НАЖБП, которая представляет собой широкий спектр гистопатологических изменений, варьирующих от простого стеатоза до НАСГ с фиброзом или без него и в конечном счете цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, в то время как простой стеатоз печени, по-видимому, является довольно безобидным проявлением накопления в ней триглицеридов. Тем не менее, накопление высокотоксичных свободных жирных кислот, вызванное их массивной мобилизацией из жировой ткани, резистентностью к инсулину, и увеличение синтеза жирных кислот *de novo* в печени из глюкозы является «первым фактором риска» развития НАЖБП. Прогрессирование НАЖБП, по-видимому, связано с возникновением «параллельных множественных поражений», таких как дисфункция митохондрий, вызванная окислительным стрессом, стресс эндоплазматического ретикулума, вызванный эндотоксинами, TLR4-зависимое (TLR4 — toll-подобные рецепторы 4-го типа) высвобождение провоспалительных цитокинов, перегрузка железом и многие другие. Эти патогенные факторы ответственны за запуск ряда сигнальных провоспалительных каскадов, ведущих к гибели клеток и фиброзу, которые являются признаками, отличающими НАЖБП от НАСГ [7].

Простой стеатоз — состояние, при котором выявляется макровезикулярное отложение жира в гепатоцитах при отсутствии признаков воспаления и фиброза в печени или при наличии незначительного лобулярного воспаления. При сохраняющихся факторах риска простой стеатоз может приобретать прогрессирующее течение с развитием фиброза, но скорость его прогрессирования значительно медленнее, чем при МАСГ/НАСГ [8].

НАСГ — характеризуется стеатозом, внутридолековым воспалением, баллонной дегенерацией гепатоцитов и может протекать с развитием перицентрального и перисинусоидального (реже портального) фиброза. Для детей, в отличие от взрослых, баллонная дегенерация гепатоцитов нехарактерна. НАСГ является прогрессирующей формой НАЖБП с риском развития цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы, а также сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [1].

Однако данные термины трудно назвать уместными в педиатрии в связи казуистическими случаями алкогольного поражения печени. Исходя из этого, предложен новый термин, подчеркивающий значение в патогенезе метаболических нарушений, — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП) [9].

МАЖБП (см. НАЖБП) — вариант НАЖБП (в настоящее время стеатозной/жировой болезни печени), хроническое заболевание печени, характеризующееся избыточным накоплением жира, связанное с избыточной массой тела / ожирением, инсулинорезистентностью, сахарным диабетом 2-го типа, дислипидемией и хроническим неспецифическим воспалением низкой степени активности при исключении генетических заболеваний, инфекций, воздействия экзогенных факторов (этанола, лекарственных препаратов, голодаания и т.д.), вызывающих стеатоз. МАЖБП представляет собой печеночное проявление системных метаболических нарушений и является независимым фактором риска более тяжелого течения и неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых (и, вероятно, почечных) заболеваний как во взрослом, так и в детском возрасте [10, 11]. МАЖБП (см. НАЖБП) включает в себя два патологических состояния: простой стеатоз и стеатогепатит (МАСГ — ранее НАСГ).

Диагноз МАЖБП [12] ставится на основании наличия стеатоза печени (выявленного по результатам ультразвукового (УЗИ) или другого визуализирующего метода исследования либо гистологическим методом) у пациентов с избытком массы тела / ожирением при наличии двух и более факторов кардиометаболического риска:

- окружность живота более 90-го перцентиля для возраста, роста и пола;
- нарушение метаболизма углеводов (глюкоза натощак $> 6,1$ ммоль/л, постпрандиальная глюкоза $> 7,8$ ммоль/л, HbA1c $> 5,7\%$) или сахарный диабет 2-го типа;
- повышение артериального давления (АД) $\geq 130/85$ мм рт. ст. или более 90-го перцентиля для возраста, роста и пола;
- триглицериды в плазме $\geq 1,7$ ммоль/л;
- холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в плазме $< 1,03$ ммоль/л — критерий метаболического синдрома (МС) у детей по IDF (соответствует 40 мг/дл).

МАСГ — см. определение НАСГ.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В настоящее время МАЖБП рассматривается как мультифакторная патология, развивающаяся в результате сложного взаимодействия экологических, генетических и эпигенетических факторов [13].

Доказанные факторы риска развития МАЖБП представлены в табл. 1.

Стеатоз печени, являющийся ключевым признаком МАЖБП, развивается в результате нарушенного баланса липидного гомеостаза печени вследствие:

1) избыточного поступления энергетических субстратов, преимущественно углеводов, жирных кислот и холестерина. К основным источникам свободных (неэстерифицированных) жирных кислот, поступающих в печень, относят их повышенное высвобождение из адипоцитов в результате липолиза (около 60%), конверсию углеводов в печени (липогенез *de novo* — 26%) и избыточное потребление жиров в пищу (14%) [14, 15];

2) дисфункции органелл гепатоцитов, участвующих в метаболизме (окислении) липидов;

Таблица 1. Факторы риска развития МАЖБП в детском возрасте [11, 13]
Table 1. Risk factors for developing MALFD in childhood [11, 13]

Факторы риска	Особенности
Семейные факторы	<ul style="list-style-type: none"> МАЖБП у родителей Ожирение у матери
Пренатальные факторы	<ul style="list-style-type: none"> Гестационный диабет беременной Мужской пол внутриутробного ребенка Низкая масса тела ребенка при рождении
Генетические факторы	<p>Выявление следующих генов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>PNPLA3</i> (patatin-like phospholipase domain-containing protein 3) — ген белка 3, содержащего пататиноподобный домен фосфолипазы <i>TM6SF2</i> (transmembrane 6 superfamily member) — ген трансмембранных белка 6 суперсемейства 2
Постнатальные факторы	<ul style="list-style-type: none"> Грудное вскармливание менее 6 мес Питание с избыточным потреблением фруктозы
Метаболические факторы	<ul style="list-style-type: none"> Центральное ожирение Инсулинерезистентность Изменение состояния кишечной микробиоты

Примечание. МАЖБП — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени.

Note. MALFD — metabolic-associated fatty liver disease.

3) нарушенного выведения липидов из гепатоцитов с образованием липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [6].

В ответ на избыточное накопление липидов в печени происходит активация факторов врожденного иммунитета с участием резидентных макрофагов (клеток Купфера), синусоидальных эндотелиальных клеток с выработкой медиаторов воспаления и последующим привлечением в печень нейтрофилов и макрофагов [16].

МАЖБП развивается в результате комплексно воздействующих одновременно протекающих патологических процессов [11, 16], которые включают в себя:

1) инсулинерезистентность (ИР) с развитием глюкотоксичности;

2) липотоксичность, вызванную избыточным накоплением триглицеридов в гепатоцитах вследствие дисбаланса продукции гормонов жировой ткани (снижение продукции адипонектина и увеличение синтеза лептина), характерного для висцерального ожирения;

3) нарушение функционирования оси «микробиота — кишечник — печень». К характерным изменениям со стороны кишечной микробиоты при МАЖБП относится увеличение представителей *Proteobacteria* и *Bacteroidetes* со снижением численности *Firmicutes*. Помимо синтеза ряда гепатотоксических субстанций (аммиак, фенол, этиловый спирт и т.д.), основным бактериальным продуктом, вовлеченным в патогенез МАЖБП и МАСГ, является липополисахарид — активный компонент бактериального эндотоксина, активирующий TLR4 с последующим увеличением экспрессии генов, участвующих в синтезе воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкин (IL) 1 и IL-6, что способствует развитию инсулинерезистентности, гепатостеатоза, инициирует воспаление и фиброгенез в печени;

4) влияния генетических факторов — выявление вариации последовательностей (одноклеточных полиморфизмов) в генетических локусах генов (табл. 2).

Носители вариантов *PNPLA3 I148M* и *TM6SF2 E167K* имеют более высокое содержание жира в печени и повышенный риск развития МАЖБП. Выявление полиморфизмов *SOD2*, *IRS1*, *KLF6* ассоциирует с риском прогрессирования фиброза и развитием стеатогепатита у пациентов с МАЖБП. В настоящее время преждевре-

менно говорить о широком применении генотипирования в рутинной практике [17].

В результате патогенез МАЖБП представляет собой комплекс патологических процессов, приводящих к нарушению липидного гомеостаза печени: свободные жирные кислоты, образующиеся в жировой ткани в результате липолиза и липогенеза *de novo*, превышают способность печени к их метаболизму (путем β -окисления) и экскреции с образованием ЛПОНП [16]. Следствием являются окислительный стресс, воспаление низкой степени активности, активация профибротических факторов, определяющих развитие гепатита с возможным исходом в цирроз / гепатоцеллюлярную карциному. Висцеральное ожирение, субклиническое воспаление и ИР представляют собой общие патогенетические звенья как МС, так и МАЖБП, что подчеркивает взаимосвязь между патологией печени и метаболической дисрегуляцией и является основанием рассматривать МАЖБП в качестве проявления МС не только у взрослых, но и в педиатрической практике [18].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

МАЖБП в связи с неуклонным ростом ожирения у детей во всем мире является одной из наиболее частых причин хронического поражения печени. Распространенность стеатоза печени, установленного по данным УЗИ, составляет 7,4% среди детей и подростков в общей популяции, достигая 34% у детей с ожирением и 80% в группе морбидного ожирения [19]. Показатели, полученные по результатам аутопсии в детском возрасте, свидетельствуют о выявлении стеатоза печени в 4,2–9,6% случаев с увеличением до 38% у детей с ожирением [20].

Частота МАЖБП увеличивается с возрастом, повышаясь с 0,7% у детей 2–4 лет до 17% у подростков [21]. Распространенность МАЖБП значительно выше у мальчиков — 3,4% (71/2,080), чем у девочек — 2,8% (58/2,061) [22].

С возрастом МАЖБП у детей имеет тенденцию к прогрессированию, в том числе и за счет коморбидной с ожирением патологии, приводя к снижению качества и продолжительности жизни [10].

Доля МАСГ в структуре МАЖБП составляет от 12,5 до 23,4% в зависимости от выраженности ожирения [23].

Таблица 2. Влияние однонуклеотидных полиморфизмов на развитие и прогрессирование МАЖБП [16]
Table 2. The influence of single nucleotide polymorphisms on the development and progression of MALFD [16]

Метаболический эффект	Полиморфизм гена	Функции гена
Регуляция липидного метаболизма	<i>TM6SF2</i> (ген трансмембранный белка 6 суперсемейства 2)	Участие в формировании ЛПОНП
	<i>PNPLA3</i> (ген белка 3, содержащего пататиноподобный домен фосфолипазы)	Синтез белка адипонутрина, регулирующего активность триацилглицеролилазы, участвующей в обмене липидов в гепатоцитах и адипоцитах
	<i>LPIN1</i> (ген, кодирующий липин-1)	Синтез белка липина-1, регулирующего экспрессию генов, участвующих в окислении жирных кислот
Регуляция окислительного стресса	<i>SOD2</i> (ген супероксиддисмутазы 2)	Синтез супероксиддисмутазы — фермента, входящего в систему антиоксидантной защиты человека
Регуляция путей передачи сигнала инсулина	<i>IRS1</i> (ген, кодирующий субстрат 1 рецептора инсулина)	Синтез сигнального белка субстрат 1 рецептора инсулина, участвующего в передаче сигналов от рецептора инсулина и инсулиноподобного фактора 1 внутрь клетки
Регуляция фиброгенеза	<i>KLF6</i> (ген, кодирующий Kruppel-подобный фактор 6)	Синтез белка Kruppel-подобный фактор 6, являющегося ядерным фактором транскрипции, регулирующим различные клеточные процессы, включая процессы дифференцировки и пролиферации клеток

Примечание. ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности.

Note. VLDL — very low density lipoproteins.

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

K75.8 Другие уточненные воспалительные болезни печени

K76.0 Жировая печень (дегенерация печени), не классифицированная в других рубриках

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют две основные формы МАЖБП:

- стеатоз;
- МАСГ.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина МАЖБП у детей неспецифична и вариабельна, болезнь протекает в большинстве случаев бессимптомно. В клинической картине на первое место выходят проявления метаболических нарушений — ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, артериальная гипертензия. Как правило, интенсивность предъявляемых жалоб у детей не коррелирует со степенью поражения паренхимы печени.

Отсутствие патогномоничных симптомов делает диагноз МАЖБП диагнозом исключения.

В клинической картине могут присутствовать следующие неспецифические клинические проявления:

- астенический синдром: повышенная утомляемость, быстрая истощаемость, ослабление внимания, неустойчивое настроение, снижение физической и психической активности;
- диспепсический синдром: метеоризм, кашицеобразная консистенция стула;
- болевой абдоминальный синдром: тупые, тянущие боли и/или тяжесть в правом подреберье.

При пальпации и перкуссии живота у пациентов с МАЖБП могут обнаружить умеренное увеличение печени, закругленность ее края, «тестоватую» консистенцию. Синдром гепатомегалии со значительным увеличением размеров печени (более 2–3 см из-под края реберной дуги) и увеличение размеров селезенки нехарактерны для МАЖБП [1, 17].

Клинические проявления, биохимические или визуализационные методы исследования не позволяют отличить стеатоз печени от МАСГ [17]. В то же время синдром цитолиза при выявлении стеатоза печени неинвазивными визуализационными методами при исключении других возможных причин стеатоза может указывать на наличие стеатогепатита.

ДИАГНОСТИКА

Критерии установления диагноза/состояния

Для установления диагноза МАЖБП учитываются данные, перечисленные ниже.

1. Эпигенетические риски — наличие избыточной массы тела / ожирения и/или сахарного диабета у матери ребенка в период беременности [24] и другие факторы риска, указанные в табл. 1.

2. Особенности образа жизни — избыточная калорийность рациона за счет избытка насыщенных жиров, рафинированных углеводов, подслащенных сахаром напитков, высокое потребление фруктозы и малоподвижный образ жизни [1, 17].

3. Физикальное обследование — определение антропометрических показателей (рост, индекс массы тела (ИМТ), окружность живота) с оценкой физического развития, типа ожирения, выявление клинических симптомов инсулино-резистентности (черный акантоз), выявление симптомов тревоги, характерных для заболеваний со сходной симптоматикой [25], определение размеров печени и селезенки.

4. Лабораторное обследование, направленное на выявление цитолиза, холестаза, метаболических нарушений (нарушений углеводного и липидного обменов).

5. Инструментальное обследование, направленное на выявление стеатоза (УЗИ печени, МРТ), фиброза печени (эластография), проведение биопсии печени в сложных и неоднозначных ситуациях.

В связи с отсутствием специфических симптомов диагноз МАЖБП базируется на выявлении критериев диагностики (см. определение) и отсутствии симптомов тревоги, наличие которых требует проведения дифференциальной диагностики с заболеваниями, имеющими сходные лабораторные и инструментальные проявления.

Симптомы тревоги

К симптомам тревоги («красным флагам») относятся [10, 12] перечисленные ниже.

1. Ранний возраст появления признаков стеатоза печени (у детей младше 10 лет). МАЖБП, как правило, не встречается у детей младше 3 лет и редко встречается у детей младше 10 лет.

2. Типичный возраст появления стеатоза (старше 10 лет), характерный для МАЖБП, но при:

- 1) наличии лабораторных/ультразвуковых изменений, которые нехарактерны для МАЖБП;
- 2) отсутствии положительной динамики на фоне снижения массы тела.

3. Особенности клинической картины, нехарактерные для МАЖБП, указывающие на другие заболевания печени:

- симптомы острой печеночной недостаточности;
- симптомы холестаза;
- выраженная гепатомегалия.

При выявлении симптомов тревоги необходимо исключать патологические состояния, представленные в табл. 3 [12].

Жалобы и анамнез

Сбор жалоб и анамнеза направлен на выявление заболеваний, ассоциированных с МАЖБП, и их осложнений.

Таблица 3. Состояния, которые могут сопровождаться стеатозом печени и/или трансаминаземией [1, 10, 26]
Table 3. Conditions that may be accompanied by liver steatosis and/or transaminasemia [1, 10, 26]

Генетические заболевания и метаболические дефекты	Препараты и токсические агенты	Причины, связанные с особенностями питания, гастроинтестинальной и печеночной патологией
Нарушения цикла мочевины Наследственная непереносимость фруктозы / тирозинемия / галактоземия Гликогенозы, тип I, III, VI, IX Дефекты синтеза желчных кислот Муковисцидоз Дефицит цитрина Синдром Швахмана – Даймонда Болезнь Вильсона Болезни накопления липидов Болезнь Ниманна – Пика, тип C Абета-/гипобетапротеинемия Дефекты α- и β-окисления жирных кислот Нарушения обмена белков Болезнь Шерешевского – Тернера Дефицит α1-антитрипсина Липодистрофия Семейная гиперлипопротеинемия Поздняя кожная порfirия Портосистемный шунт Отдельные миопатические расстройства	Этанол Экстази Нифедипин Дилтиазем Кокаин Растворители Пестициды Глюокортикоиды Эстрогены Вальпроат натрия Метотрексат Амиодарон Тетрациклин L-аспарагиназа Аспирин Антисихотики Антидепрессанты Антиретровирусные препараты Витамин E	Целиакия Воспалительные заболевания кишечника Кишечная недостаточность Дисбиоз Вирусные гепатиты (HCV, HBV) Аутоиммунные гепатиты Квашинкор/голодание Нервная анорексия Быстрое снижение массы тела Парентеральное питание Ожирение Синдром поликистозных яичников Синдром обструктивного апноэ сна Гипотиреоз Гипоталамо-гипофизарные нарушения Диабет 1-го типа Сепсис

ний: избыточной массы тела / ожирения, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа, дислипидемии [1, 12, 17].

При подозрении на МАЖБП рекомендуется:

- изучить анамнез, включая семейный анамнез, для выявления факторов риска развития МАЖБП;
- выявить эпигенетические риски — наличие избыточной массы тела / ожирения и/или сахарного диабета у матери ребенка в период беременности [6, 18].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

При изучении анамнеза у пациента с подозрением на МАЖБП следует обратить внимание на наличие индивидуальных и семейных факторов риска (см. табл. 1) [11, 13].

При подозрении на МАЖБП рекомендуется провести оценку диетических предпочтений (употребление высококалорийных продуктов, избыточное потребление насыщенных жиров, рафинированных углеводов, подслащенных напитков, фруктозы) и оценить уровень физической активности [1, 17]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).**

Высококалорийное питание с избыточным употреблением фруктозы наряду со снижением двигательной активности способствует прогрессированию МАЖБП и является мишенью терапевтических стратегий у данной группы пациентов [17].

Физикальное обследование

Ребенку с подозрением на МАЖБП рекомендуется проводить поиск симптомов, характерных для проявлений МС [17]. В свою очередь, у пациентов с избыточной массой тела / ожирением, нарушениями углеводного обмена / сахарным диабетом 2-го типа, нарушениями липидного обмена необходимо оценивать состояние печени. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).**

МС и его компоненты коррелируют с содержанием жира в печени независимо от ИМТ, наличие МС увеличивает риск прогрессирования МАЖБП [1, 11, 17]. К компонентам МС относятся:

- окружность живота более 90-го перцентиля для возраста, роста и пола;
- нарушение метаболизма углеводов (глюкоза натощак $> 6,1$ ммоль/л, постпрандиальная глюкоза $> 7,8$ ммоль/л, HbA1c $> 5,7\%$) или сахарный диабет 2-го типа;
- повышение АД $\geq 130/85$ мм рт. ст. или более 90-го перцентиля для возраста, роста и пола;
- уровень триглицеридов в плазме $\geq 1,7$ ммоль/л;
- уровень холестерина ЛПВП в плазме $< 1,03$ ммоль/л.

Ребенку с выявленным стеатозом печени при отсутствии характерных проявлений МАЖБП необходимо исключать врожденные дефекты метаболизма (1-й тип педиатрической ЖБП), связанные с углеводным, белковым и липидным обменом, митохондриальные нарушения и нарушения аминоацил-тРНК-синтетазы [12, 27].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).

В связи с отсутствием патогномоничных для МАЖБП симптомов следует обратить внимание на симптомы тревоги, наличие синдромальных проявлений, что требует проведения дифференциальной диагностики с другими патологическими состояниями, имеющими сходную с МАЖБП симптоматику, прежде всего с врожденными метаболическими заболеваниями (см. «Клиническая картина»; табл. 3).

Всем детям для определения наличия, степени и типа ожирения рекомендуется проводить измерение роста, массы тела с расчетом ИМТ с определением стандартных отклонений (SDS) этих показателей и последующей интерпретацией. Согласно федеральным клиническим рекомендациям, с учетом рекомендаций ВОЗ ожирение у детей и подростков от 0 до 19 лет следует определять как ИМТ, равный или более +2,0 SDS ИМТ, а избыточную массу тела — от +1,0 до +2,0 SDS ИМТ. Нормальная масса тела диагностируется при значениях ИМТ в пределах $\pm 1,0$ SDS ИМТ. Диагноз абдоминального ожирения связан с показателем окружности живота (> 90 -го перцентиля) при сравнении с возрастной нормой показателя [28].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).

Для диагностики избыточной массы тела и ожирения у детей должны применяться программные средства ВОЗ Anthro (для возраста 0–5 лет) и AnthroPlus (для возраста 5–19 лет) для персональных компьютеров. Увеличение значений окружности живота является признаком абдоминального ожирения, являющегося компонентом МС.

Всем детям с подозрением на МАЖБП рекомендуется проводить пальпацию и перкуссию (при необходимости) живота для определения размеров печени и селезенки.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

У пациентов с МАЖБП без признаков выраженного фиброза может отмечаться умеренное увеличение размеров печени, край печени закруглен, консистенция не изменена. Значительное увеличение размеров печени и селезенки (гепатосplenомегалия) нехарактерны для МАЖБП и относятся к симптомам тревоги (см. «Клиническая картина») [10, 12].

Всем детям с подозрением на МАЖБП рекомендуется проводить измерение АД. Повышенное АД фиксируется при значениях $\geq 130/85$ мм рт. ст. или более 90-го перцентиля для возраста, роста и пола. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).**

Повышенное АД является компонентом МС и повышает риск прогрессирования МАЖБП [17].

Лабораторные диагностические исследования

Рекомендовано проведение общего (клинического) анализа крови развернутого для оценки уровня гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов с целью исключения инфекционной природы симптомов и выявления сопутствующих состояний / осложнений, характерных для синдромальных проявлений врожденных нарушений метаболизма [1, 17].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

Для МАЖБП отклонения в общем (клиническом) анализе крови развернутом нехарактерны.

Рекомендовано всем пациентам с МАЖБП для оценки состояния печени (выявление признаков воспаления, холестаза, нарушений белково-синтетической функции) проведение анализа крови биохимического общетерапевтического, включающего такие показатели, как аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатамино-трансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), общий билирубин, прямой билирубин, общий белок, альбумин [1, 29]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).**

В биохимическом анализе крови может отмечаться повышение активности сывороточных трансаминаз (АЛТ и АСТ), ГГТ, ЩФ и уровня билирубина. При МАЖБП активность трансаминаз в сыворотке крови обычно не превышает верхнюю границу нормальных значений более чем в 4–5 раз.

- Оценка показателя АЛТ должна основываться на верхних границах нормы, специфичных для детского возраста в зависимости от пола (22 Ед/л для девочек и 26 Ед/л для мальчиков), а не на верхних границах нормы отдельных лабораторий [1].
- Постоянное (> 3 мес) повышение уровня АЛТ более чем в два раза по сравнению с верхней границей нормы требует обследования на предмет МАЖБП или других причин хронического гепатита [1].
- При уровне АЛТ > 80 Ед/л необходимо исключать МАСГ или другие причины хронических заболеваний печени, требующие своевременного проведения дополнительных исследований, включая биопсию печени [1].
- Увеличение соотношения АСТ/АЛТ более 1 характерно для МАЖБП [27].
- Активность ГГТ у пациентов может быть повышена, но, как правило, не более чем в 2–3 раза, а у некоторых из них это может быть единственным отклонением в биохимическом анализе.
- Активность ЩФ повышается реже и обычно не превышает референсных значений более чем в 2 раза [30].

1. Рекомендовано для выявления нарушений углеводного обмена и ИР определение уровня глюкозы, инсулина крови (плазмы) натощак для расчета индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR) [11]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).**

Согласно критериям МАЖБП, нарушения углеводного обмена диагностируются при уровне глюкозы натощак $> 6,1$ ммоль/л, постпрандиальном уровне глюкозы $> 7,8$ ммоль/л, HbA1c $> 5,7\%$.

HOMA-IR является суррогатным показателем ИР и может быть рекомендован для выявления пациентов с риском развития МАСГ, кардиометаболическими рисками. HOMA-IR рассчитывается по формуле: HOMA-IR = инсулин плазмы натощак (мкед/мл) \times глюкоза плазмы натощак (ммоль/л) / 22,5. Значение HOMA-IR $> 2,5$ указывает на наличие ИР [17, 31].

Рекомендовано определение показателей липидного обмена (общий холестерин, холестерин ЛПНП (липопротеинов низкой плотности), холестерин ЛПВП, триглицериды) пациентам с МАЖБП для выявления нарушений метаболизма липидов, оценки кардиометаболических факторов риска [17, 31]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).**

Для МАЖБП характерно увеличение уровня триглицеридов в плазме $\geq 1,7$ ммоль/л, снижение уровня холестерина ЛПВП в плазме $< 1,03$ ммоль/л [9].

Рекомендовано исследование общего (клинического) анализа мочи пациентам с МАЖБП на любой стадии заболевания с полукачественным определением альбумина/белка в моче в целях скрининга хронической болезни почек, для исключения патологии мочевыделительной системы [29]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).**

Инструментальные диагностические исследования

Диагностика стеатоза

Рекомендовано проведение УЗИ органов брюшной полости (комплексное) при подозрении на МАЖБП как инструмента первой линии для выявления стеатоза в клинической практике [32]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).**

Для выявления стеатоза печени применяется трансабдоминальное УЗИ как широкодоступный и эффективный метод. В метаанализе 34 исследований совокупная чувствительность и специфичность УЗИ в выявлении стеатоза составили 85% (с колебаниями от 60 до 96%; 95% ДИ: 80–89%) и 94% (84–100%; 95% ДИ: 87–97%) соответственно (сравнение проводилось с результатами биопсии печени) [17].

Основные ограничения метода УЗИ заключаются в выявлении стеатоза только при накоплении жира выше 12,5–20%. Чувствительность и специфичность повышаются с увеличением тяжести стеатоза и в определенной мере зависят от опыта врача, проводящего исследование [33].

К ультразвуковым признакам МАЖБП относятся:

- диффузная гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры;
- нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка;
- дистальное затухание эхосигнала [34].

УЗИ позволяет исключить другие патологические изменения со стороны печени и желчного пузыря — кисты, врожденные анатомические нарушения и образования [11, 17].

Рекомендована оценка параметра контролируемого затухания (controlled attenuation parameter) ультразвука в качестве инструмента второй линии для подтверждения стеатоза печени в специализированных лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) при доступности данного метода [35, 36]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).**

Возможность количественной оценки стеатоза путем измерения затухания ультразвуковой эховолны была реализована на устройстве FibroScan («Фиброскан»). Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью при выявлении стеатоза минимальной и умеренной степени выраженности. Метаанализ, проведенный по результатам исследований у взрослых пациентов

в сравнении с данными биопсии, показал чувствительность метода 0,790 и специфичность 0,740 [36]. У детей определение контролируемого затухания ультразвуковой волны для диагностики стеатоза печени превосходит УЗИ органов брюшной полости (комплексное). О наличии стеатоза печени свидетельствуют значения, превышающие 249 дБ/м, с чувствительностью 0,72 и специфичностью 0,98–1,00 [35]. Метод ограничен в применении для оценки степени стеатоза у детей с ИМТ > 30 кг/м² [37].

Рекомендовано оценить протонную плотность жироевой ткани печени (proton density fat fraction; PDFF) с помощью МРТ (МРТ-PDFF) в качестве инструмента второй линии для подтверждения стеатоза печени, а также его количественной оценки пациентам с подозрением на МАЖБП в специализированных ЛПУ при доступности указанного метода [38]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 2).**

Метод МРТ-PDFF позволяет наиболее точно рассчитать количественное и объемное содержание жира в печени (минимальный порог определения накопления жира составляет 5%). Сопоставление эффективности МРТ-PDFF с гистологическим исследованием в выявлении стеатоза у взрослых пациентов, по результатам метаанализа, показало следующие средние значения AUROC в зависимости от количества жироевой ткани в печени: 0,98 (количество жироевой ткани 5–33%), 0,91 (33–66%) и 0,9 ($> 66\%$). Суммарная чувствительность и специфичность составили 93 и 94%, 74 и 90%, 74 и 87% соответственно [39].

В педиатрической практике показана хорошая корреляция в выявлении стеатоза методом МРТ-PDFF и гистологическим методом. Средние значения AUROC для пациентов без стеатоза и со стеатозом легкой степени (5–33%) варьировали от 0,69 до 0,82. Общая точность прогнозирования гистологической степени стеатоза при применении МРТ-PDFF составила 56%. Диагностическая точность снижалась при наличии выраженных фибротических изменений [38].

Применение в клинической практике ограничено в связи с высокой стоимостью и неширокой доступностью метода.

Диагностика стеатогепатита

Рекомендовано проведение пункционной биопсии печени с последующим патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала пациентам с МАЖБП при подозрении на МАСГ, при прогрессирующем фиброзе и в диагностически неясных случаях для проведения дифференциальной диагностики [17, 31, 39]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2).**

Биопсия печени не рекомендуется при МАЖБП в форме стеатоза, выявленным при инструментальном обследовании, в случае отсутствия признаков или симптомов печеночного заболевания, нормальных биохимических показателях и отсутствии признаков прогрессирующего течения (фиброза) по данным неинвазивных методов (биомаркеры, эластография). К потенциальным клиническим признакам риска прогрессирования фиброза у детей с МАЖБП относятся [1, 17]:

- уровень АЛТ > 80 Ед/л;
- спленомегалия;
- соотношение АСТ/АЛТ > 1 ;
- сахарный диабет 2-го типа.

При морфологическом исследовании биоптата печени оцениваются наличие и степень выраженности

стеатоза, воспаления, баллонной дистрофии гепатоцитов и фиброза. Биопсия печени в ряде случаев позволяет выявить/исключить другие причины поражения печени.

Выраженность стеатоза оценивается по доле (%) гепатоцитов, содержащих жировые макровезикулы при окраске гематоксилином и эозином: 0 степень — < 5%; 1-я степень — 5–33%; 2-я степень — 34–66% и 3-я степень — > 66% [40].

Морфологическая картина стеатогепатита при МАЖБП у детей характеризуется следующими изменениями:

- воспаление носит преимущественно портальный характер;
- стеатоз может иметь перипортальное распространение, локализуется в ацинарной зоне 3 или панацинарно;
- баллонная дистрофия встречается редко [41];
- при прогрессировании стеатогепатита появляется интраполубулярное воспаление с повреждением гепатоцитов в виде баллонной дистрофии.

Биопсия печени в настоящее время остается эталонным стандартом для диагностики МАСГ у больных МАЖБП. В отсутствие гистологического исследования ткани печени, но убедительных данных неинвазивных тестов о прогрессирующем течении заболевания (например, повышение суррогатных маркеров воспаления — трансаминаз, данные неинвазивных методов, свидетельствующих о фиброзе и т.п.) допустимо, по мнению экспертов, работающих со взрослыми пациентами, устанавливать диагноз: «Вероятный МАСГ» [29].

Существуют различия в гистологической картине МАЖБП у детей дошкольного, раннего школьного возраста и у подростков/взрослых. В первом случае нехарактерна баллонная дегенерация гепатоцитов, отмечается преобладание портального, а не долькового воспаления и медленное прогрессирование заболевания с развитием фиброза [10].

Диагностика фиброза

У детей МАЖБП в форме простого стеатоза характеризуется медленнопрогрессирующим течением с длительным отсутствием признаков фиброза. Установление стадии фиброза актуально для пациентов с МАСГ и 1-м типом педиатрической стеатозной/жировой болезни печени [12, 41].

Рекомендовано проведение транзиентной эластографии печени для установления стадии фиброза, выявления/исключения выраженного фиброза/цирроза печени в специализированных медицинских организациях при доступности указанного метода [5, 10]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2).**

Транзиентная эластография — наиболее широко применяемое исследование для определения жесткости печеночной ткани, выполняется на аппарате «Фиброскан». Метод основан на сравнительной оценке жесткости нормальной и патологически измененной ткани органа. При сопоставлении показателей эластичности печени по данным транзиентной эластографии с результатами морфологической оценки степени фиброза по шкале METAVIR была получена следующая оценочная шкала [42]:

- интервал 5,9–7,2 кПа — стадия фиброза F1 (легкий фиброз);
- интервал 7,3–9,5 кПа — стадия фиброза F2 (умеренный фиброз);

- интервал 9,6–12,5 кПа — стадия фиброза F3 (выраженный фиброз);
- показатели более 12,5 кПа — стадия фиброза F4 (цирроз).

Чувствительность и специфичность метода повышаются по мере увеличения степени фиброза. При стадии фиброза F3 чувствительность и специфичность приближаются к 90% [17, 42]. На результат транзиентной эластографии может влиять активность воспаления — результат недостоверен при высоком уровне АЛТ.

Рекомендовано пациентам с МАЖБП с целью оценки жесткости ткани печени применять ультразвуковую эластографию сдвиговой волной при доступности указанного метода в медицинской организации и недоступности транзиентной эластографии [43]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2).**

Результаты измерения жесткости ткани печени посредством методик сдвиговой волны, которыми располагают современные ультразвуковые аппараты, сопоставимы по своей точности с транзиентной эластографией, однако данные по пациентам с МАЖБП ограничены [17].

Самые точные результаты определения жесткости ткани получают методом магнитно-резонансной эластографии, но этот метод имеет высокую стоимость, ограниченную доступность в педиатрической практике и используется преимущественно в клинических исследованиях [29].

Другие методы диагностики фиброза

Неинвазивные незапатентованные тесты пациентам с МАЖБП с целью исключения выраженного фиброза и цирроза используются преимущественно во взрослой практике и не валидированы в педиатрии [43].

У детей для прогнозирования степени фиброза были предложены тесты, приведенные ниже [44].

- **Педиатрический индекс фиброза при НАЖБП** (Pediatric NAFLD Fibrosis Index; PNFI), для расчета которого используются следующие показатели: возраст, окружность талии и уровень триглицеридов. PNFI = 9 и более указывает на фиброз печени со средними значениями AUROC 0,74 [45].
- **Шкала оценки фиброза при НАЖБП у детей** (Pediatric NAFLD Fibrosis Score; PNFS). Обладает более высокой чувствительностью для диагностики выраженного, прогрессирующего фиброза. Для расчета оцениваются возраст, ИМТ, АЛТ, АСТ, количество тромбоцитов, уровень альбумина [44]. Для удобства расчета оценки фиброза рекомендуется использовать онлайн-калькулятор (<https://www.pediatriconcall.com/calculators/nafld-fibrosis-score>).

В настоящее время отсутствуют убедительные данные об эффективности PNFI и PNFS в клинической практике [46].

Иные диагностические исследования

Рекомендуется по показаниям (при выявлении признаков стеатоза печени у пациентов в возрасте до 10 лет) консультация генетика с проведением исследований для выявления генетических дефектов — врожденных заболеваний обмена веществ (дефицита α1-антитрипсина, муковисцидоза, галактоземии, тирозинемии 1-го типа, гликогенозов, нарушений пероксиомального окисления, болезни Вильсона, абеталипопротеинемии, гипобеталипопротеинемии, врожденной

липодистрофии, семейной гиперлипидемии, дефицита лизосомной кислой липазы, дефицита кислой сфингиомиелизы, цитруллинемии 2-го типа и т.д.) [47]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

ЛЕЧЕНИЕ

К основным целям терапии НАЖБП относятся:

- 1) профилактика прогрессирования заболевания печени и регресс имеющегося стеатоза, стеатогепатита и фиброза;
- 2) снижение кардиометаболических факторов риска (коррекция избыточной массы тела для улучшения показателей дислипидемии, резистентности к инсулину, АД), которые тесно связаны с МАЖБП [13, 17].

Лечение МАЖБП включает в себя немедикаментозные методы (диету и физические нагрузки), являющиеся основными, и фармакотерапию [27].

Немедикаментозная терапия

В качестве терапии первой линии детям с МАЖБП рекомендуется изменить образ жизни, придерживаться норм сбалансированного питания с учетом возрастных особенностей и увеличить физическую активность [1, 11, 16, 17]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 1).**

Основным направлением терапии является снижение или стабилизация показателя ИМТ с помощью диетотерапии и физических упражнений [1, 17]. Сочетание физических нагрузок с диетотерапией приводит к значимому снижению подкожного и внутритеченочного жира, снижению уровня АЛТ и улучшению гистологической картины печени у детей и подростков с МАЖБП [25].

Поскольку родители являются для ребенка образцом для подражания, изменение образа жизни должно затронуть не только пациентов, но и их ближайшее окружение — членов их семьи. Важно учитывать рацион питания и уровень физической активности родителей для комплексной работы с детьми и подростками.

Физическая активность

Пациентам с МАЖБП и коморбидной патологией для уменьшения содержания жира в печени рекомендуется регулярная физическая активность в виде аэробных упражнений и силовых тренировок [48]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).**

К уменьшению висцерального жира и жира в печени приводят аэробные физические нагрузки и силовые тренировки средней и высокой интенсивности не менее 60 мин в день 3 раза в неделю [11, 48].

Физическая активность умеренной интенсивности характеризуется увеличением частоты сердечных сокращений, при этом сохраняется возможность комфортно вести беседу. Примеры: быстрая ходьба, танцы, работа в саду, работа по дому и хозяйству, активные игры и спортивные занятия с детьми, прогулки с домашними животными и т.п.

Физическая активность высокой интенсивности значительно повышает частоту сердечных сокращений, частоту дыхательных движений и вызывает потоотделение. Примеры: бег, аэробика, быстрая езда на велосипеде, подъем в гору и т.п. [49].

Рекомендации по физической активности должны учитывать индивидуальные особенности пациента (возраст, физическую подготовку) и коморбидные состояния. Детям и подросткам, ведущим малоподвижный образ

жизни, рекомендуется начинать с низких физических нагрузок и постепенно увеличивать их частоту, интенсивность и продолжительность. В систематических обзорах установлено, что упражнения с отягощениями (силовые тренировки) могут быть предпочтительнее аэробных упражнений у пациентов с МАЖБП и низкой кардиотренированностью или у тех пациентов, кто плохо переносит аэробные упражнения [50].

Рекомендуется всем детям и подросткам сократить время, проводимое за экранами гаджетов, — менее 2 часов в день [51]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 1).**

Снижение экранного времени у детей направлено на коррекцию малоподвижного образа жизни и повышение физической активности [51].

Диета

Диетотерапия является одним из эффективных немедикаментозных средств лечения не только МАЖБП, но и избыточной массы тела / ожирения [1, 17].

Детям и подросткам с МАЖБП рекомендована диетотерапия с целью снижения и последующей стабилизации массы тела, нормализации обменных процессов и профилактики кардиометаболических рисков [52]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 1).**

В настоящее время отсутствуют убедительные данные, подтверждающие преимущества определенной диеты в лечении МАЖБП (например, диеты с низким гликемическим индексом или с низким содержанием жиров). Основным требованием к диетическим рекомендациям является соблюдение возрастных физиологических потребностей детей в макро- и микроэлементах, чтобы избежать развития дефицитных состояний [1].

К общим принципам диетотерапии относятся:

- регулярный прием пищи, 4–5-разовое питание, состоящее из 3 основных приемов пищи и 1–2 перекусов;
- введение в рацион овощей (для детей младшего возраста — 300 г/сут, подростков — 400 г/сут, исключая из этого объема картофель), пищевых волокон, цельнозерновых продуктов;
- формирование правильного пищевого поведения — прием пищи не «на ходу», медленно, без использования электронных гаджетов, отвлекающих внимание от процесса употребления пищи [53].

Пациентам с МАЖБП рекомендовано избегать употребления продуктов и напитков, содержащих добавленную фруктозу, для уменьшения накопления жира в печени [54–56]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).**

Метаанализы контролируемых исследований показывают, что потребление добавленной фруктозы (представлена преимущественно в подслащенных напитках) приводит к значительному увеличению количества жира в печени и повышению АЛТ. Негативный эффект добавленной фруктозы вызван:

- 1) увеличением калорийности питания;
- 2) особенностями метabolизма фруктозы.

В отличие от глюкозы, фруктоза легче превращается в жирные кислоты благодаря повышению экспрессии липогенных ферментов в печени [55, 57]. У детей с МАЖБП и у здоровых детей с нормальной массой тела метаболизм фруктозы различается: дети с МАЖБП име-

ют повышенную абсорбцию фруктозы и более выраженные метаболические сдвиги в ответ на ее поступление с пищей [55]. Естественные источники фруктозы (мед, фрукты, сухофрукты) при условии соблюдения адекватной энергоценности рациона отрицательного влияния на течение МАЖБП не оказывают [57]. Кроме того, важно ограничение добавленного сахара [56, 58].

Медикаментозная терапия НАЖБП

В настоящее время, несмотря на прогресс, который достигнут в понимании патогенеза, особенностей клинического течения и прогноза МАЖБП, показания для применения фармакотерапии продолжают обсуждаться. Кроме того, лекарственная терапия может применяться в комплексном лечении коморбидных состояний.

Не рекомендуется рутинное назначение медикаментозной терапии (лекарственные препараты и биологические добавки к пище) детям с МАЖБП из-за отсутствия убедительных доказательств эффективности [1]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 2).**

Результаты большинства имеющихся исследований получены на небольших группах пациентов и имеют противоречивые и неубедительные выводы, так как оценка эффективности препаратов основывалась преимущественно на определении динамики уровня АЛТ после краткосрочного вмешательства [1].

Рекомендовано сочетать назначение медикаментозной терапии МАЖБП (при наличии показаний) с изменением образа жизни (физической активностью и диетотерапией) [59]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).**

Возможность назначения лекарственной терапии, особенно при коморбидной патологии, предусмотрена в случае недостаточной эффективности только изменения образа жизни и/или при прогрессирующем течении заболевания. Это связано с тем, что эффективность изменения образа жизни остается низкой. По данным исследований, менее 10% пациентов достигают снижения массы тела в течение года, из них менее половины поддерживают достигнутый результат в течение пяти лет [38]. Кроме того, метаанализы последних лет свидетельствуют о неопределенности влияния вмешательств в образ жизни пациентов с МАЖБП на долгосрочный прогноз и исходы заболевания в связи с относительно короткими (не более 2 лет) сроками проведенных исследований и их неоднородностью [20, 38].

Рекомендуется назначение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) (код ATX: C10AX06) детям и подросткам при МАЖБП [60]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).**

Омега-3 ПНЖК (эйказапентаеновая и докозагексаеновая (ДГК) жирные кислоты) улучшают метаболизм липидов в печени, а также обладают противовоспалительным эффектом [61]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было показано, что прием ДГК в суточной дозе 250 и 500 мг в течение 6 мес у детей с избыточной массой тела и ожирением приводил к уменьшению проявлений стеатоза в печени, снижению уровня АЛТ и триглицеридов [59]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании применение ДГК (500 мг) с витамином D (800 МЕ) у детей с ожирением и гистологически подтвержденной МАЖБП способствовало уменьшению

содержания фибриллярного коллагена в паренхиме печени [60]. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение возможности использования омега-3 ПНЖК у детей с НАЖБП.

Рекомендуемая продолжительность лечения — не менее 6 мес.

Не рекомендуется терапия гипогликемическими средствами у детей и подростков с МАЖБП [1]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 2).**

Несмотря на значение ИР в развитии МАЖБП, в крупном многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании TONIC прием метформина 500 мг два раза в день не сопровождался снижением уровня АЛТ, НОМА-IR и практически не влиял на гистологическую картину печени [62]. Нельзя исключить, что повышение дозы метформина может привести к повышению чувствительности к инсулину и улучшению течения МАЖБП.

Рекомендуется терапия пробиотиками *Lactobacillus rhamnosus* штамм GG или мультипробиотиками, имеющими в составе комбинацию лактобактерий, бифидобактерий и стрептококка (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei* и *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus* — VSL#3) в комплексной терапии МАЖБП [63, 64]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 2).**

Было проведено несколько рандомизированных клинических исследований, оценивающих влияние мультипробиотика из 8 пробиотических штаммов (VSL#3) на функциональное состояние печени у детей с МАЖБП. На фоне приема пробиотика было выявлено снижение ИМТ и УЗИ-признаков стеатоза при отсутствии существенных изменений со стороны липидного спектра и уровня трансаминаз по сравнению с группой плацебо [65].

В другом двойном слепом клиническом исследовании терапия пробиотиком, содержащим штамм *Lactobacillus rhamnosus* GG, приводила к снижению уровня АЛТ по сравнению с группой плацебо [66, 67]. Эти результаты указывают на терапевтическую активность пробиотиков в лечении МАЖБП.

Не рекомендуется применение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в терапии МАЖБП у детей [68]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).**

УДХК (код ATX A05AA02) является одним из наиболее широко используемых цитопротекторных и антиоксидантных средств, способных защищать гепатоциты от повреждения митохондрий, вызванного солями желчных кислот, а также активировать антиапоптотические сигнальные пути, выполняя различные иммуномодулирующие функции и стабилизируя клеточные мембранны у пациентов с МАСГ. Имеющиеся исследования эффективности УДХК в терапии МАЖБП у детей продемонстрировали противоречивые результаты с отсутствием положительного эффекта от применения как монотерапии, так и сочетания УДХК с диетой. Результаты, полученные у взрослых, показывают, что УДХК снижает уровень АЛТ, но не оказывает существенного влияния на гистологическую картину печени [69]. Таким образом, потенциал УДХК в устранении повреждений печени при МАЖБП у детей требует дальнейшего изучения.

Не рекомендуется применение высоких доз токоферола у детей и подростков с НАЖБП [8]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).**

Оксислительный стресс считается пусковым фактором перекисного окисления липидов и последующего повреждения гепатоцитов при МАЖБП. Применение токоферола (витамина Е) в высоких дозах (400–1200 МЕ/сут) направлено на снижение уровня трансаминаз в крови вне зависимости от изменений ИМТ и эхогенности печени при УЗИ. Однако исследование TONIC показало, что витамин Е не превосходит плацебо в достижении основного результата — устойчивого снижения уровня АЛТ у пациентов с НАЖБП в детском возрасте [8].

Есть данные, свидетельствующие о связи приема больших доз витамина Е с риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и повышенной смертности [70, 71]. Несмотря на то, что у детей, получавших высокие дозы витамина Е, не было отмечено значительного увеличения риска нежелательных явлений, долгосрочные преимущества и риски остаются неизвестными [56, 62].

Пациентам с МАЖБП и ожирением рекомендовано применение агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) с целью снижения массы тела, уменьшения инсулинерезистентности, признаков воспаления и повреждения печени [66]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 2).**

Общим положительным эффектом агонистов ГПП-1 является значительное снижение массы тела, что способствует уменьшению повреждения печени при МАЖБП и снижает риски развития сердечно-сосудистых событий и почечных осложнений.

Возможно применение подкожных инъекций агонаста ГПП-1 лираглутида (код ATX 10BJ02) 1,8 мг ежедневно у детей с МАЖБП с 12 лет. В многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании лираглутид показал свою безопасность и эффективность в лечении МАСГ [72]. Важно подчеркнуть, что, согласно клиническим рекомендациям 2024 г. по ожирению у детей, лираглутид может быть назначен «при неэффективности мероприятий, направленных на формирование здорового образа жизни, длительность которых составляла не менее 1 года». Этот тезис актуален и в контексте рассматриваемой патологии [73].

Среди других активно изучающихся средств для терапии МАЖБП у детей с неизмененным уровнем АД — антагонисты рецептора ангиотензина II. Препарат лозартан в дозе 50 мг в день перорально в течение 6–8 нед снижает продукцию ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) — белка острой фазы, уровень которого повышен у детей с жировым гепатозом и коррелирует с выраженностью ИР и прогрессированием фибротических изменений в печени. Блокирование активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) приводит к снижению экспрессии PAI-1 в печени и уменьшает ИР. В имеющихся исследованиях было обнаружено, что лозартан хорошо переносится детьми с МАЖБП, несмотря на нормальные значения АД [74].

Хирургическое лечение

Бариатрическая хирургия не рекомендуется в качестве специфической терапии МАЖБП из-за отсутствия

данных о долгосрочных результатах оперативного вмешательства у подростков [75]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 1).**

Бариатрическая хирургия может быть рассмотрена в качестве метода терапии для отдельных подростков с ИМТ $\geq 35 \text{ кг}/\text{м}^2$, у которых выявлены МАЖБП без верифицированного цирроза и другие серьезные сопутствующие заболевания (например, сахарный диабет 2-го типа, тяжелое апноэ во сне, идиопатическая внутричелюстная гипертензия), со стороны которых, вероятно, будет наблюдаться улучшение после проведения оперативного вмешательства [76].

Показания и метод бариатрического вмешательства должны определяться в индивидуальном порядке мультидисциплинарной командой, включающей врача-хирурга.

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Специфические меры реабилитации пациентов с МАЖБП отсутствуют. Может быть рекомендовано санаторно-курортное лечение по профилю «Гастроэнтерология» с применением физиотерапевтических процедур, регулярной физической активностью, прогулками на свежем воздухе. Показано лечение на бальнеологических и грязевых курортах в сочетании с питьевыми минеральными водами. Медицинская реабилитация в стационарных условиях проводится в многопрофильных отделениях медицинской реабилитации или отделениях медицинской реабилитации для детей с соматической патологией.

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Профилактические мероприятия при МАЖБП направлены на:

- профилактику формирования МАЖБП;
- своевременное выявление МАЖБП и МАСГ;
- профилактику прогрессирования МАЖБП/МАСГ до цирроза печени [1, 17].

Для профилактики развития МАЖБП рекомендованы мероприятия, направленные на формирование здорового образа жизни, коррекцию пищевых привычек, физическую активность [49, 53, 59]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Детям с МАЖБП без признаков (лабораторных или инструментальных) прогрессирующего течения / фиброза, без клинических проявлений метаболического синдрома рекомендуется диспансерное наблюдение 1 раз в 2 года с оценкой скрининговых биохимических показателей крови (АЛТ), а также методов визуализации (УЗИ, МРТ) и неинвазивных индексов фиброза для своевременного выявления прогрессии заболевания (по показаниям) [1]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

По данным метаанализа клинических исследований, сопровождавшихся парными биопсиями, у трети пациентов с МАЖБП наблюдается прогрессирование фиброза, при этом прогрессирование фиброза от стадии F0 до F1 происходит в среднем за 14,3 года при исходном простом стеатозе и за 7,1 года при НАСГ [77]. Оптимальная частота диспансерного наблюдения не установлена, но, согласно мнению европейских экспертов, пациенты с МАЖБП без лабораторных или инструментальных при-

знаков прогрессирующего течения должны наблюдаться 1 раз в 2 года [1, 11].

Пациентам с МАЖБП с предиабетом, сахарным диабетом 2-го типа и более чем двумя факторами кардиометаболического риска рекомендуется диспансерное наблюдение 1 раз в год с оценкой неинвазивных индексов фиброза для своевременного выявления прогрессирующего течения заболевания [1]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендовано наблюдать детей с ожирением и признаками метаболического синдрома мультидисциплинарной командой специалистов для своевременного выявления МАЖБП с оценкой скрининговых биохимических показателей крови (АЛТ), а также методов визуализации (УЗИ, МРТ) и неинвазивных индексов фиброза для своевременного выявления заболевания (по показаниям) [30]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).**

Рекомендовано проводить скрининг для выявления МАЖБП у всех детей с 9–11 лет с ожирением (ИМТ ≥ 95-го перцентиля), с избыточной массой тела (ИМТ ≥ 85-го и < 94-го перцентиля), с дополнительными факторами риска (центральное ожирение, резистентность к инсулину, преддиабет или диабет, дислипидемия, апноэ во сне или семейный анамнез, отягощенный по МАЖБП/МАСГ) [1, 17]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).**

Сахарный диабет 2-го типа и другие факторы кардиометаболического риска способствуют прогрессирующему течению МАЖБП и развитию МАСГ. Примерно у четверти пациентов со сформировавшимся МАСГ заболевание прогрессирует до цирроза с риском развития гепатоцеллюлярной карциномы [8, 78, 79]. По мнению экспертов, у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа или несколькими факторами кардиометаболического риска оценка возможного развития/прогрессирования фиброза должна выполняться 1 раз в 1–2 года [25, 31].

Детям с МАЖБП также показано изменение образа жизни (коррекция питания с исключением сахаросодержащих напитков, увеличение физической активности с уменьшением экранного времени) для профилактики прогрессирования НАЖБП, в том числе с использованием семейных программ реабилитации и психологической коррекции [1, 25, 59]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).**

Меры по изменению образа жизни, подробно рассмотренные в разделе «Немедикаментозная терапия», не только служат для лечения МАЖБП, но и относятся к наиболее эффективной мере ее предотвращения и прогрессирования, а также позитивно влияют на большинство коморбидных состояний [49, 59].

Пациентам с МАЖБП рекомендуется медикаментозная и немедикаментозная коррекция коморбидных состояний для профилактики прогрессирующего течения МАЖБП [35, 41]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

МАЖБП и многие коморбидные заболевания отягощают течение друг друга. Это позволяет считать, что коррекция коморбидных заболеваний может оказать положительное воздействие на предотвращение неблагоприятного течения МАЖБП [17].

ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Большинство пациентов с МАЖБП подлежат наблюдению и лечению в амбулаторных условиях.

Показаниями к плановой госпитализации пациентов с МАЖБП служат:

- отсутствие эффекта от лечения на амбулаторном этапе или нетипичное течение заболевания;
- необходимость проведения диагностических процедур, которые не могут быть выполнены в амбулаторном порядке (например, методы визуализации с применением анестезиологического пособия у детей младшего возраста, биопсия печени);
- необходимость проведения дифференциально-диагностических мероприятий для исключения других причин поражения печени, которые не могут быть выполнены в амбулаторном порядке (например, методы визуализации с применением анестезиологического пособия у детей младшего возраста, биопсия печени);
- сочетание МАЖБП с проявлениями метаболического синдрома, осложняющими течение заболевания, требующее мультидисциплинарного ведения пациента и/или круглосуточного наблюдения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.А. Баранов

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

Г.В. Волынец

<https://orcid.org/0000-0002-5413-9599>

Н.Н. Власов

<https://orcid.org/0009-0005-7665-4793>

Л.Г. Горячева

<https://orcid.org/0000-0001-7890-733X>

М.М. Гурова

<https://orcid.org/0000-0002-2666-4759>

В.А. Грешнякова

<https://orcid.org/0000-0002-4509-5352>

А.Н. Завьялова

<https://orcid.org/0000-0002-9532-9698>

Н.В. Евдокимова

<https://orcid.org/0000-0001-9812-6899>

М.Ю. Комиссарова

<https://orcid.org/0000-0002-1533-4498>

Л.С. Намазова-Баранова

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

В.П. Новикова

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

Е.В. Павловская

<https://orcid.org/0000-0002-4505-397X>

Н.В. Рогозина

<https://orcid.org/0000-0003-0968-6291>

Т.В. Строкова

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

А.Н. Сурков

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

А.И. Хавкин

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

1 раз в 2 года [1, 11].

Пациентам с МАЖБП с предиабетом, сахарным диабетом 2-го типа и более чем двумя факторами кардиометаболического риска рекомендуется диспансерное наблюдение 1 раз в год с оценкой неинвазивных индексов фиброза для своевременного выявления прогрессирующего течения заболевания [1]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендовано наблюдать детей с ожирением и признаками метаболического синдрома мультидисциплинарной командой специалистов для своевременного выявления МАЖБП с оценкой скрининговых биохимических показателей крови (АЛТ), а также методов визуализации (УЗИ, МРТ) и неинвазивных индексов фиброза для своевременного выявления заболевания (по показаниям) [30]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).**

Рекомендовано проводить скрининг для выявления МАЖБП у всех детей с 9–11 лет с ожирением (ИМТ ≥ 95-го перцентиля), с избыточной массой тела (ИМТ ≥ 85-го и < 94-го перцентиля), с дополнительными факторами риска (центральное ожирение, резистентность к инсулину, преддиабет или диабет, дислипидемия, апноэ во сне или семейный анамнез, отягощенный по МАЖБП/МАСГ) [1, 17]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).**

Сахарный диабет 2-го типа и другие факторы кардиометаболического риска способствуют прогрессирующему течению МАЖБП и развитию МАСГ. Примерно у четверти пациентов со сформировавшимся МАСГ заболевание прогрессирует до цирроза с риском развития гепатоцеллюлярной карциномы [8, 78, 79]. По мнению экспертов, у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа или несколькими факторами кардиометаболического риска оценка возможного развития/прогрессирования фиброза должна выполняться 1 раз в 1–2 года [25, 31].

Детям с МАЖБП также показано изменение образа жизни (коррекция питания с исключением сахаросодержащих напитков, увеличение физической активности с уменьшением экранного времени) для профилактики прогрессирования НАЖБП, в том числе с использованием семейных программ реабилитации и психологической коррекции [1, 25, 59]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).**

Меры по изменению образа жизни, подробно рассмотренные в разделе «Немедикаментозная терапия», не только служат для лечения МАЖБП, но и относятся к наиболее эффективной мере ее предотвращения и прогрессирования, а также позитивно влияют на большинство коморбидных состояний [49, 59].

Пациентам с МАЖБП рекомендуется медикаментозная и немедикаментозная коррекция коморбидных состояний для профилактики прогрессирующего течения МАЖБП [35, 41]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

МАЖБП и многие коморбидные заболевания отягощают течение друг друга. Это позволяет считать, что коррекция коморбидных заболеваний может оказать положительное воздействие на предотвращение неблагоприятного течения МАЖБП [17].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Vos MV, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: recommendations from the expert committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):319–334. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.00000000000001482>
- Ten Hove M, Pater L, Storm G, et al. The hepatic lipidome: From basic science to clinical translation. *Adv Drug Deliv Rev.* 2020; 159:180–197. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.06.027>
- Abdelfemalek MF. Nonalcoholic fatty liver disease: another leap forward. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(2):85–86. doi: <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00406-0>
- Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1851–1864. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.052>
- Crane H, Gofton C, Sharma A, George J. MAFLD: an optimal framework for understanding liver cancer phenotypes. *J Gastroenterol.* 2023;58(10):947–964. doi: <https://doi.org/10.1007/s00535-023-02021-7>
- Gofton C, Upendran Y, Zheng MH, George J. MAFLD: How is it different from NAFLD? *Clin Mol Hepatol.* 2023;29(Suppl):S17–S31. doi: <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0367>
- Bessone F, Razorri MV, Roma MG. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression. *Cell Mol Life Sci.* 2019 Jan;76(1):99–128. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2947-0>
- Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(4):643–654.e1–e9; quiz e39–40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.04.014>
- Eslam M, Alkhouri N, Vajro P, et al. Defining paediatric metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(10):864–873. doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00183-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00183-7)
- Colucci A, Chaira Rocco M, De Anseris A, et al. Pediatric vs. adult NAFLD to MAFLD transition: a welcome but tangled path. *Explor Med.* 2021;2(4):333–342.
- Le Garf S, Nègre V, Anty R, Gual P. Metabolic fatty liver disease in children: a growing public health problem. *Biomedicines.* 2021;9(12):1915. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9121915>
- Hegarty R, Kyрана E, Fitzpatrick E, Dhawan A. Fatty liver disease in children (MAFLD/PeFLD Type 2): unique classification considerations and challenges. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2023;14:20420188231160388. doi: <https://doi.org/10.1177/20420188231160388>
- Zhang L, El-Shabrawi M, Baur LA, et al. An international multidisciplinary consensus on pediatric metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Med.* 2024;7(5):797–815. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medj.2024.03.017>
- Haas JT, Francque S, Staels B. Pathophysiology and mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. *Annu Rev Physiol.* 2016;78:181–205. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105331>
- Ipse DH, Lykkefeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75(18):3313–3327. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2860-6>
- Antonella M, Pietrobattista A, Maggiore G. Metabolic-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A New Term for a More Appropriate Therapy in Pediatrics? *Pediatr Rep.* 2024;16(2):288–299. doi: <https://doi.org/10.3390/pediatric16020025>
- EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388–1402. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
- Eslam M, Sanyal AJ, George J, et al. International Consensus Panel. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1999–2014.e1. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>
- Vittorio J, Lavine JE. Recent advances in understanding and managing pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *F1000Res.* 2020;9:F1000 Faculty Rev-377. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.24198.1>
- Schwimmer JB, Deutsch R, Kahan T, et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics.* 2006;118(4):1388–1393. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1212>
- Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol.* 2015;62(1 Suppl):S47–S64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.012>
- Zhao Y, Wang SZ, Zhao YB, et al. Mitochondrial dysfunction in metabolic dysfunction fatty liver disease (MAFLD). *Int J Mol Sci.* 2023;24(24):17514. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms242417514>
- Branković M, Dukić M, Gmizić T, et al. New Therapeutic approaches for the treatment of patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) and increased cardiovascular risk. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(2):229. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics14020229>
- Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2005;115(3):e290–e296. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2004-1808>
- DeVore S, Kohli R, Lake K, et al. A multidisciplinary clinical program is effective in stabilizing BMI and reducing transaminase levels in pediatric patients with NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(1):119–123. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318290d138>
- Alfani R, Vassallo E, De Anseris AG, et al. Pediatric fatty liver and obesity: not always just a matter of non-alcoholic fatty liver disease. *Children (Basel).* 2018;5(12):169. doi: <https://doi.org/10.3390/children5120169>
- Vimalesvaran S, Vajro P, Dhawan A. Pediatric metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease: current insights and future perspectives. *Hepatol Int.* 2024;18(Suppl 2):873–883. doi: <https://doi.org/10.1007/s12072-024-10691-5>
- Петеркова В.А., Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю. Оценка физического развития детей и подростков: методические рекомендации. — М.: 2017. — 98 с. [Peterkova VA, Nagaeva EV, Shiryaeva TYu. Otsenka fizicheskogo razvitiya detei i podrostkov: Methodologicheskie rekomendacii. Moscow: 2017. 98 p. (In Russ.)]
- Маевская М.В. Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т. и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями // Терапевтический архив. — 2022. — Т. 94. — № 2. — С. 216–253. — doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201363> [Maevskaia MV, Kotovskaya YuV, Ivashkin VT, et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2022;94(2):216–253. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201363>]
- Obika M, Noguchi H. Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:145754. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/145754>
- Rinella ME, Lazarus JV, Ratzin V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology.* 2023;78(6):1966–1986. doi: <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000520>
- Draijer LG, Feddouli S, Bohte AE, et al. Comparison of diagnostic accuracy of screening tests ALT and ultrasound for pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Eur J Pediatr.* 2019;178(6):863–870. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03362-3>
- Draijer L, Benninga M, Koot B. Pediatric NAFLD: an overview and recent developments in diagnostics and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;13(5):447–461. doi: <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1595589>
- Ferraioli G, Soares Monteiro LB. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol.* 2019;25(40):6053–6062. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i40.6053>
- Ferraioli G, Calcaterra V, Lissandrini R, et al. Noninvasive assessment of liver steatosis in children: the clinical value of controlled attenuation parameter. *BMC Gastroenterol.*

- 2017;17(1):61. doi: <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0617-6>
36. Pu K, Wang Y, Bai S, et al. Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) as a non-invasive test for steatosis in suspected non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC gastroenterol.* 2019;19(1):51. doi: <https://doi.org/10.1186/s12876-019-0961-9>
37. Shin J, Kim MJ, Shin HJ, et al. Quick assessment with controlled attenuation parameter for hepatic steatosis in children based on MRI-PDFF as the gold standard. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):112. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1485-8>
38. Schwimmer JB, Middleton MS, Behling C, et al. Magnetic resonance imaging and liver histology as biomarkers of hepatic steatosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2015;69(6):1887–1895. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.27666>
39. Verhaegh P, Bavalia R, Winkens B, et al. Noninvasive tests do not accurately differentiate nonalcoholic steatohepatitis from simple steatosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(6):837–861. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.08.024>
40. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;41(6):1313–1321. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.20701>
41. Nobili V, Alisi A, Newton KP, Schwimmer JB. Comparison of the phenotype and approach to pediatric vs adult patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2016;150(8):1798–1810. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.009>
42. Papatheodoridi M, Hiriart JB, Lupson-Platon M, et al. Refining the Baveno VI elastography criteria for the definition of compensated advanced chronic liver disease. *J Hepatol.* 2021;74(5):1109–1116. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.050>
43. Petroff D, Blank V, Newsome PN, et al. Assessment of hepatic steatosis by controlled attenuation parameter using the M and XL probes: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(3):185–198. doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30357-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30357-5)
44. Chen BR, Pan CQ. Non-invasive assessment of fibrosis and steatosis in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2022;46(1):101755. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101755>
45. Nobili V, Alisi A, Vania A, et al. The pediatric NAFLD fibrosis index: a predictor of liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med.* 2009;7:21. doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-7-21>
46. Yang HR, Kim HR, Kim MJ, et al. Noninvasive parameters and hepatic fibrosis scores in children with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2012;18(13):1525–1530. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i13.1525>
47. Lin YC, Wu CC, Ni YH. New perspectives on genetic prediction for pediatric metabolic associated fatty liver disease. *Front Pediatr.* 2020;8:603654. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.603654>
48. González-Ruiz K, Ramírez-Vélez R, Correa-Bautista JE, et al. The Effects of Exercise on Abdominal Fat and Liver Enzymes in Pediatric Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Child Obes.* 2017;13(4):272–282. doi: <https://doi.org/10.1089/chi.2017.0027>
49. Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2012;57(1):157–166. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.023>
50. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol.* 2017;66(1):142–152. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.023>
51. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Geneva: World Health Organization; 2020.
52. Ramon-Krauel M, Salsberg SL, Ebbeling CB, et al. A low-glycemic-load versus low-fat diet in the treatment of fatty liver in obese children. *Child Obes.* 2013;19(3):252–260. doi: <https://doi.org/10.1089/chi.2013.0022>
53. Nobili V, Marcellini M, Devito R, et al. NAFLD in children: a prospective clinical-pathological study and effect of lifestyle advice. *Hepatology.* 2006;44(2):458–465. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.21262>
54. de Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, Katan M. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. *N Engl J Med.* 2012;367(15):1397–1406. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203034>
55. Ebbeling CB, Feldman HA, Chomitz VR, et al. A randomized trial of sugar-sweetened beverages and adolescent body weight. *N Engl J Med.* 2012;367(15):1407–1416. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203388>
56. Schwimmer JB, Ugalde-Nicalo P, Welsh JA, et al. Effect of a low free sugar diet vs usual diet on nonalcoholic fatty liver disease in adolescent boys: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321(3):256–265. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.20579>
57. Lee D, Chiavaroli L, Ayoub-Charette S, et al. Important food sources of fructose-containing sugars and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Nutrients.* 2022;14(14):2846. doi: <https://doi.org/10.3390/nut14142846>
58. Cohen CC, Li KW, Alazraki AL, et al. Dietary sugar restriction reduces hepatic de novo lipogenesis in adolescent boys with fatty liver disease. *J Clin Invest.* 2021;131(24):e150996. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI150996>
59. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol.* 2017;67(4):829–846. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.016>
60. Pacifico L, Bonci E, Di Martino M, et al. A double-blind, placebo-controlled randomized trial to evaluate the efficacy of docosahexaenoic acid supplementation on hepatic fat and associated cardiovascular risk factors in overweight children with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(8):734–741. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2015.04.003>
61. Janczyk W, Lebensztejn D, Wierzbicka-Rucińska A, et al. Omega-3 fatty acids therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2015;166(6):1358–1363. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.01.056>
62. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305(16):1659–1668. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2011.520>
63. Flisiak-Jackiewicz M, Lebensztejn DM. Update on pathogenesis, diagnostics and therapy of nonalcoholic fatty liver disease in children. *Clin Exp Hepatol.* 2019;5(1):11–21. doi: <https://doi.org/10.5114/ceh.2019.83152>
64. Cheng FS, Pan D, Chang B, et al. Probiotic mixture VSL#3: An overview of basic and clinical studies in chronic diseases. *World J Clin Cases.* 2020;8(8):1361–1384. doi: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i8.1361>
65. Alisi A, Bedogni G, Baviera G, et al. Randomised clinical trial: The beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(11):1276–1285. doi: <https://doi.org/10.1111/apt.12758>
66. Vajro P, Mandato C, Licenziati MR, et al. Effects of Lactobacillus rhamnosus strain GG in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(6):740–743. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821f9b85>
67. Famouri F, Shariat Z, Hashemipour M, et al. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(3):413–417. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001422>
68. Temple JL, Cordero P, Li J, et al. A Guide to non-alcoholic fatty liver disease in childhood and adolescence. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6):947. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms17060947>
69. Lin X, Mai M, He T, et al. Efficiency of ursodeoxycholic acid for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;16(6):537–545. doi: <https://doi.org/10.1080/17474124.2022.2083605>
70. Bjelakovic GJ, Nikolova D, Gluud C. Meta-regression analyses, meta-analyses, and trial sequential analyses of the effects of

supplementation with beta-carotene, vitamin A, and vitamin E singly or in different combinations on all-cause mortality: do we have evidence for lack of harm? *PLoS One.* 2013;8(9):e74558. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074558>

71. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, et al. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(3):CD007176. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007176.pub2>

72. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2016;387(10019):679–690. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00803-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00803-X)

73. Ожирение у детей: клинические рекомендации / Российская ассоциация эндокринологов; Общество бariatрических хирургов. — М.: Минздрав России; 2024. — 79 с. [Ozhirenje u detei: Clinical guidelines. Russian Association of Endocrinologists; Society of Bariatric Surgeons. Moscow: Ministry of Health of Russia; 2024. 79 p. (In Russ.)] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/229_3. Ссылка активна на 03.04.2025.

74. Vos MB, Jin R, Konomi JV, et al. A randomized, controlled, crossover pilot study of losartan for pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Pilot Feasibility Stud.* 2018;4:109. doi: <https://doi.org/10.1186/s40814-018-0306-4>

75. Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, et al. Weight loss and health status 3 years after bariatric surgery in adolescents. *N Engl J Med.* 2016;374(2):113–123. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506699>

76. Alqahtani AR, Elahmedi MO, Al Qahtani A. Co-morbidity resolution in morbidly obese children and adolescents undergoing sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis.* 2014;10(5):842–850. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2014.01.020>

77. Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(4):643–654.e1–e9; quiz e39–e40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.04.014>

78. Bedossa P. Current histological classification of NAFLD: strength and limitations. *Hepatol Int.* 2013;7(Suppl 2):765–770. doi: <https://doi.org/10.1007/s12072-013-9446-z>

79. Bedossa P. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2014;60(2):565–575. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.27173>

Приложения

Шкалы оценки, вопросы и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение 1. Шкала NAS (NAFLD activity score) [71]

Supplement 1. NAFLD activity score [71]

Название на русском языке: Шкала оценки активности НАЖБП

Источник: Консенсус экспертов-морфологов CRN (Clinical Research Network), 2005 г.

Назначение: для полукаличественной оценки тяжести и стадии НАЖБП

Содержание (шаблон): Шкала оценивает степень морфологических изменений в баллах (от 0 до 8): выраженность стеатоза печени, внутридолькового (лобулярного) воспаления, баллонной дистрофии гепатоцитов и стадию фиброза

Стеатоз, %	Лобулярное воспаление*	Баллонная дистрофия
< 5 (0 баллов)	отсутствует (0 баллов)	отсутствует (0 баллов)
5–33 (1 балл)	< 2 фокусов в поле зрения (1 балл)	слабая (1 балл)
34–66 (2 балла)	2–4 фокуса (2 балла)	умеренная/выраженная (2 балла)
Фиброз печени (стадии)	1a, b: зона 3 ацинуса 1c: портальный фиброз 2: зона 3 ацинуса + портальный/перипортальный фиброз 3: фиброзные септы 4: ложные долики, нарушение архитектоники ткани печени (цирроз)	

Примечание. <*> — наличие скоплений клеток воспалительного инфильтрата при увеличении 20.

Note. <*> — the presence of clusters of inflammatory infiltrate cells with an increase of 20.

Ключ (интерпретация):

- NAS 0–2 — диагноз НАСГ/МАСГ маловероятен;
- NAS 3–4 — «серая зона», возможно наличие НАСГ/МАСГ у пациента;
- NAS ≥ 5 — вероятный диагноз НАСГ/МАСГ.

Приложение 2. Шкала SAF (Steatosis, activity, and fibrosis) [2]

Supplement 2. Steatosis, activity, and fibrosis [2]

Название на русском языке: Шкала для полукаличественной оценки тяжести НАЖБП

Источник: FLIP pathology consortium, 2014 г.

Назначение: для полукаличественной оценки тяжести НАЖБП

Содержание (шаблон): Шкала включает в себя такие гистологические характеристики НАЖБП, как выраженность стеатоза (S, steatosis), баллонная дистрофия и лобулярное воспаление (A, activity) и стадия фиброза печени (F, fibrosis)

Параметр	Выраженность изменений	Оценка
S: стеатоз (0–3)	< 5	0
	5–33	1
	33–66	2
	> 66*	3
A: активность (0–4)	Баллонная дистрофия	
	Нет	0
	Скопления гепатоцитов нормального размера, но округлой формы и с бледной цитоплазмой	1
	То же, но встречаются и увеличенные клетки, и их как минимум в 2 раза больше, чем нормальных	2
	Лобулярное воспаление ≥ 2 воспалительные клетки при увеличении 20	
	Нет	0
	< 2 фокусов в пределах 1 долинки	1
	> 2 фокусов в пределах 1 долинки	2
F: фиброз (0–4)	Нет	0
	Перисинусоидальный ИЛИ портальный фиброз	1
	Перисинусоидальный И портальный фиброз без мостовидного	2
	То же И мостовидный фиброз	3
	Цирроз	4
Сумма баллов:		0–11

Примечание. <*> — наличие (суб)тотального стеатоза печени у молодых пациентов, особенно без признаков метаболического синдрома, требует оценки активности лизосомной кислой липазы для исключения болезни накопления эфирами холестерина / болезни Вольмана или обследования пациента на предмет болезни Вильсона. Более редкой причиной может быть носительство рецессивных мутаций *POLG*, *DGUOK* или *MPV17*, характерных для митохондриальных заболеваний.

Note. <*> — the presence of (sub)total liver steatosis in young patients, especially without signs of metabolic syndrome, requires an assessment of lysosomal acid lipase activity to exclude cholesterol ester accumulation disease / Wolman disease or examination of the patient for Wilson disease. A rarer cause may be the carriage of recessive mutations *POLG*, *DGUOK* or *MPV17*, characteristic of mitochondrial disease.

Ключ (интерпретация): результат оценки записывается в виде индекса S1A2F3, S2A1F1 и т.п.

Статья поступила: 12.01.2025, принята к печати: 16.04.2025
The article was submitted 12.01.2025, accepted for publication 16.04.2025

**Н.А. Дайхес¹, А.А. Баранов^{3, 4}, Ю.В. Лобзин⁵, Л.С. Намазова-Баранова^{2, 3}, Р.С. Козлов⁶,
Д.П. Поляков^{1, 2}, О.В. Карнеева¹, А.В. Гуров², Д.А. Тулупов⁷, С.В. Рязанцев⁸,
Т.И. Гаращенко^{1, 2}, И.А. Ким¹, И.В. Андреева⁶, М.Д. Бакрадзе⁹, А.С. Полякова⁹,
Е.А. Вишнева^{2, 3}, Л.Р. Селимзянова^{2, 3, 4}, В.К. Таточенко⁹, Т.В. Куличенко²**

¹ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии,
Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
(Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

³ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»,
Москва, Российская Федерация

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁵ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Москва, Российская Федерация

⁶ Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Российская Федерация

⁷ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования,
Москва, Российская Федерация

⁸ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт оториноларингологии, Санкт-Петербург,
Российская Федерация

⁹ Национальный медицинский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Современные клинические рекомендации по ведению пациентов с острыми тонзиллитом и фарингитом

Автор, ответственный за переписку:

Селимзянова Лилия Робертовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», врач-пульмонолог

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

Острые тонзиллит и фарингит являются распространенными инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей, которые могут вызывать значительный дискомфорт и осложнения у пациентов. В статье подробно рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, классификации тонзиллита и фарингита. Современные клинические рекомендации направлены на оптимизацию диагностики, лечения и профилактики этих состояний, обеспечивая высокое качество медицинской помощи.

Для дифференциальной диагностики вирусного и стрептококкового тонзиллофарингита можно использовать шкалы Центора, Мак-Айзека или FeverPAIN. Особое внимание уделено тактике ведения пациентов при этих заболеваний, в том числе выбору антибактериальной терапии при стрептококковом тонзиллите. Современные клинические рекомендации подчеркивают необходимость индивидуального подхода к каждому пациенту, учитывая его возраст, сопутствующие заболевания и особенности течения инфекции. Внедрение этих рекомендаций в практику позволяет повысить эффективность лечения, снизить риск осложнений и улучшить качество жизни пациентов с острыми тонзиллитом и фарингитом.

Ключевые слова: тонзиллит, фарингит, тонзиллофарингит, БГСА, дети, стрептококк, клинические рекомендации

Для цитирования: Дайхес Н.А., Баранов А.А., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Козлов Р.С., Поляков Д.П., Карнеева О.В., Гуров А.В., Тулупов Д.А., Рязанцев С.В., Гаращенко Т.И., Ким И.А., Андреева И.В., Бакрадзе М.Д., Полякова А.С., Вишнева Е.А., Селимзянова Л.Р., Таточенко В.К., Куличенко Т.В. Современные клинические рекомендации по ведению пациентов с острыми тонзиллитом и фарингитом. Педиатрическая фармакология. 2025;22(2):164–177. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i2.2897>

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Острый тонзиллофарингит (ОТФ) — острое инфекционное воспаление слизистой оболочки и лимфатических структур ротоглотки (небные миндалины, лимфоидные фолликулы задней стенки глотки). Сам термин ОТФ является объединяющим для острого воспаления небных миндалин (острый тонзиллит) и острого воспаления задней и боковой стенок глотки (острый фарингит), поскольку в подавляющем большинстве случаев, особенно при вирусной этиологии процесса, имеет

место воспаление обеих локализаций (за исключением фарингита у пациента, перенесшего тонзилэктомию) [1].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Наиболее частыми возбудителями ОТФ являются респираторные вирусы (аденовирус, вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ), вирус парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус, бокавирус, метапневмовирус). Возможна роль энтеровирусов (Коксаки В) [2]. Новая коронавирусная инфекция (вызванная вирусом SARS-

CoV-2) часто сопровождается выраженной болью в горле, явлениями острого тонзиллопарингита [3–5].

Среди бактериальных возбудителей первостепенное значение имеет бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА, или *Streptococcus pyogenes*). Все штаммы пиогенного стрептококка чувствительны к пенициллину и ко всем другим бета-лактамным антибиотикам. В Российской Федерации также отмечается выделение штаммов *S. pyogenes*, устойчивых к макролидам (при мерно у каждого пятого изолята) и тетрациклином (у 22% штаммов от взрослых пациентов и у 13% изолятов, выделенных у детей, есть механизмы резистентности к тетрациклином). Линкозамиды, в частности клиндамицин, сохраняют высокую активность против БГСА (уровень устойчивости — 3–4%) [6].

Ряд авторов указывают на определенную роль других бактериальных возбудителей, таких как стрептококки групп С и G, *Arcanobacterium haemolyticum* и др. Выделение других микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* и др.) с задней стенки глотки / миндалин у пациентов с клиникой ОТФ расценивается как колонизация и не требует назначения анти микробной терапии (АМТ).

Еще более редкие бактериальные возбудители острых тонзиллитов — спирохеты (ангина Симановского – Плаута – Венсана), анаэробы. Нельзя забывать, что острый тонзиллит является одним из возможных симптомов таких заболеваний, как дифтерия (*Corynebacterium diphtheriae*) и гонорея (*Neisseria gonorrhoeae*) [7, 8].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ОТФ относится к наиболее распространенным состояниям в амбулаторной практике у детей и взрослых. С БГСА связано от 5 до 15% случаев ОТФ во взрос лой популяции и 15–37% — у детей [9–12]. У детей до 3 лет ОТФ чаще всего имеет вирусную этиологию, при этом вероятность БГСА-тонзиллита в этом возрасте минимальна (3%). Наиболее высокий уровень заболеваемости ОТФ, вызванным БГСА, отмечается у детей в возрасте 5–15 лет [13]. У пациентов старше 45 лет вероятность стрептококковой этиологии становится минимальной [7, 10]. Для ОТФ, вызванного БГСА, характерна сезонность (конец зимы — ранняя весна) [14].

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

J02 Острый фарингит

J02.0 Стрептококковый фарингит

J02.8 Острый фарингит, вызванный другими уточненными возбудителями

J02.9 Острый фарингит неуточненный

J03 Острый тонзиллит

J03.0 Стрептококковый тонзиллит

J03.8 Острый тонзиллит, вызванный другими уточненными возбудителями

J03.9 Острый тонзиллит неуточненный

Nikolai A. Dayhes¹, Alexander A. Baranov^{3, 4}, Yurii V. Lobzin⁵, Leyla S. Namazova-Baranova^{2, 3}, Roman S. Kozlov⁶, Dmitriy P. Polyakov^{1, 2}, Olga V. Karneeva¹, Alexander V. Gurov², Denis A. Tulupov⁷, Sergey V. Ryazantsev⁸, Tatiana I. Garashchenko^{1, 2}, Irina A. Kim¹, Irina V. Andreeva⁶, Maya D. Bakradze⁹, Anastasia S. Polyakova⁹, Elena A. Vishneva^{2, 3}, Lilia R. Selimzyanova^{2, 3, 4}, Vladimir K. Tatochenko⁹, Tatiana V. Kulichenko²

¹ National Medical Research Center for Otorhinolaryngology, Moscow, Russian Federation

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

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

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁵ Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Moscow, Russian Federation

⁶ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

⁷ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

⁸ Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Modern Clinical Guidelines for the Management of Patients with Acute Tonsillitis and Pharyngitis

Acute tonsillitis and pharyngitis are common infectious diseases of upper respiratory tract causing significant discomfort and various complications in patients. This article covers all the issues of tonsillitis and pharyngitis etiology, pathogenesis, classification. Modern clinical guidelines focus on optimizing the diagnosis, management, and prevention of these conditions, ensuring high quality of medical care.

Centor, McIsaac, or FeverPAIN scores can be used for differential diagnosis of viral and streptococcal tonsillopharyngitis. Particular attention is given to the management tactics of patients with these diseases, including the antibiotic therapy for streptococcal tonsillitis. Modern clinical guidelines emphasize the need for individual approach for every patient considering their age, concomitant diseases, and infection course aspects. These guidelines implementation in practice can increase the treatment efficacy, reduce the risk of any complications, and improve the quality of life of patients with acute tonsillitis and pharyngitis.

Keywords: tonsillitis, pharyngitis, tonsillopharyngitis, group A beta-hemolytic streptococcus (GABHS), children, streptococcus, clinical guidelines

For citation: Dayhes Nikolai A., Baranov Alexander A., Lobzin Yurii V., Namazova-Baranova Leyla S., Kozlov Roman S., Polyakov Dmitriy P., Karneeva Olga V., Gurov Alexander V., Tulupov Denis A., Ryazantsev Sergey V., Garashchenko Tatiana I., Kim Irina A., Andreeva Irina V., Bakradze Maya D., Polyakova Anastasia S., Vishneva Elena A., Selimzyanova Lilia R., Tatochenko Vladimir K., Kulichenko Tatiana V. Modern Clinical Guidelines for the Management of Patients with Acute Tonsillitis and Pharyngitis. *Pediatriccheskaya farmakologiya* — *Pediatric pharmacology*. 2025;22(2):164–177. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i2.2897>

КЛАССИФИКАЦИЯ

По локализации: острый тонзиллит, острый фарингит, острый тонзиллофарингит (постановка и кодировка диагноза может базироваться на определении преобладания выраженности воспаления того или иного отдела ротовоглотки).

По этиологии: стрептококковый, нестрептококковый (или вирусный). При этом этиологическая диагностика заболевания имеет первостепенное значение в плане выбора тактики лечения и дальнейшего ведения пациентов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Для ОТФ любой этиологии характерны:

- острое начало;
- фебрильная лихорадка ($> 38^{\circ}\text{C}$, реже ОТФ протекает с нормальной или субфебрильной температурой);
- дискомфорт и/или боль в горле, усиливающиеся при глотании, возможна иррадиация в ухо;
- возможно двустороннее увеличение, болезненность регионарных лимфатических узлов;
- в раннем детском возрасте возможен отказ от еды (от проглатывания любой пищи, даже жидкой);
- состояние удовлетворительное или средней тяжести.

ДИАГНОСТИКА

Критерии установления диагноза/состояния

Диагноз ставится на основании жалоб больного на выраженную боль в горле, усиливающуюся при глотании (одинофагия), данных физикального обследования (гиперемия, инфильтрация, отечность небных миндалин, увеличение регионарных лимфатических узлов) и результатах экспресс-тестирования на БГСА / микробиологического исследования для подтверждения/исключения стрептококковой этиологии ОТФ.

ЖАЛОБЫ И АНАМНЕЗ

Основными жалобами при ОТФ являются боль в горле, усиливающаяся при глотании, и лихорадка. При неосложненном течении, как правило, боль имеет симметричный характер. В раннем детском возрасте, при невозможности вербализовать или правильно описать болевые ощущения, обращают на себя внимание отказ ребенка от еды или от проглатывания пищи, предпочтение гомогенной или жидкой пищи.

Специфический анамнез, как правило, отсутствует, за исключением эпидемиологических данных об очаге острой стрептококковой инфекции (однако в последнее время вспышки острого стрептококкового тонзиллофарингита достаточно редки).

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Рекомендуется всем пациентам с ОТФ прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный, и/или прием (осмотр, консультация) врача-педиатра первичный, и/или прием (осмотр, консультация) врача общей практики (семейного врача) первичный, и/или прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный с целью оценки состояния пациента, диагностики и выбора лечебной тактики [1, 15, 16]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

При фарингоскопии — небные миндалины гиперемированы, инфильтрированы, отечны, возможно появление экссудата (наложений) белого, грязно-белого или желтого цвета, задняя стенка глотки гиперемирована, язычок (*uvula*) отечный. Миндалины, особенно

у детей, могут увеличиваться в размерах. Увеличение миндалин при ОТФ носит симметричный характер, что позволяет дифференцировать ОТФ от паратонзиллярного абсцесса.

По клинической картине однозначно дифференцировать вирусный и бактериальный ОТФ не представляется возможным.

Для ОТФ, вызванного БГСА, характерны увеличение подчелюстных и/или переднешейных лимфатических узлов, фебрильная лихорадка (БГСА-тонзиллофарингит редко протекает с субфебрильной или нормальной температурой тела), острые боли в горле, изменения при фарингоскопии (яркая гиперемия, «пылающий зев», наличие (в большинстве случаев) экссудата на миндалинах), отсутствие катаральных явлений.

Появление петехий на мягком небе возможно при ОТФ, вызванном как БГСА, так и ВЭБ.

Как правило, ОТФ вирусной этиологии сопровождается другими катаральными симптомами (ринит, конъюнктивит, кашель).

При ОТФ, вызванном ВЭБ, возможны генерализованная лимфаденопатия, а также нередко гепатомегалия и спленомегалия, что может помочь при проведении дифференциальной диагностики.

Для дифференциальной диагностики вирусного и стрептококкового ОТФ по клинической картине несколькими практическими рекомендациями и руководствами рекомендуется использование шкал Центора, Мак-Айзека или FeverPAIN (табл. 1–3) [8, 9, 17–19].

Оценка по ориентировочным шкалам помогает идентифицировать пациентов, у которых высока вероятность БГСА-инфекции, однако не позволяет установить диагноз с абсолютной точностью [20–22].

Пояснения

Сначала рекомендуется оценить симптомы у пациента с болью в горле по балльной шкале (табл. 1) [17], оценить вероятность наличия БГСА, а затем ответить на вопрос, назначать антибиотикотерапию или нет (табл. 2) [18].

Лабораторные диагностические исследования

Рекомендуется всем пациентам с ОТФ проводить дифференциальную диагностику между стрептококковой и вирусной этиологией заболевания [1, 15, 16].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Таблица 1. Модифицированная шкала оценки Центора (Centor score). Балльная оценка симптомов пациента с болью в горле [17]

Table 1. Modified Centor score. Symptoms score for a patient with sore throat [17]

Симптомы острого тонзиллофарингита	Оценка в баллах
Температура тела $> 38^{\circ}\text{C}$	1 балл
Отечность и гиперемия миндалин, наложения на задней стенке глотки и миндалинах	1 балл
Отсутствие катаральных явлений и кашля	1 балл
Переднешейный и/или подчелюстной лимфаденит (увеличенные и болезненные лимфоузлы)	1 балл
Возраст	5–14 лет 15–44 года ≥ 45 лет
	1 балл 0 баллов -1 балл

Таблица 2. Шкала Мак-Айзека (McIsaac score): тактика ведения пациента в зависимости от балльной оценки при ОТФ [18]
Table 2. McIsaac score: patient management according to the score of acute tonsillopharyngitis [18]

Балльная оценка	Вероятность наличия стрептококковой инфекции		Предлагаемая тактика ведения пациента
	Пациенты ≥ 15 лет, %	Пациенты 3–14 лет, %	
0 баллов	7	8	Отсутствие показаний к бактериологическому исследованию и/или назначению антибиотиков
1 балл	12	14	
2 балла	21	23	Назначение АБТ по результатам экспресс-теста и/или бактериологического исследования
3 балла	38	37	
4 балла	57	55	Назначение АБТ на основании клинической картины

Примечание. АБТ — антибиотикотерапия.

Note. AT (АБТ) — antibiotic therapy.

Таблица 3. Модифицированная шкала оценки FeverPAIN.

Балльная оценка симптомов пациента с болью в горле [19]
Table 3. Modified FeverPAIN score. Symptoms score for a patient with sore throat [19]

Клинический признак	Баллы
Лихорадка в течение последних 24 ч	+1
Наложения на миндалинах	+1
Обращение к врачу в течение последних 3 дней в связи с выраженностю симптомов	+1
Выраженная гиперемия и отек небных миндалин	+1
Отсутствие кашля или ринита	+1
Интерпретация (вероятность ОТФ, вызванного бетагемолитическими стрептококками группы А, С, G):	
• 0–2 балла — 16% вероятность БГС А/C/G;	
• 3 балла — 43% вероятность БГС А/C/G;	
• 4–5 баллов — 63% вероятность БГС А/C/G	

Рекомендуется пациентам с ОТФ в возрасте старше 3 лет определение антигена стрептококка группы А (*S. pyogenes*) в отделяемом верхних дыхательных путей с целью подтверждения/исключения стрептококковой этиологии заболевания [8, 9, 23, 24]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).**

Экспресс-тестирование основано на методе иммуноферментного анализа или иммунохроматографии, предполагает получение результата «у постели больного» в течение 5–15 мин. Анализ не требует наличия специальной лаборатории. Средние специфичность и чувствительность современных тест-систем составляют 94 и 97% соответственно.

При положительных результатах экспресс-теста нецелесообразно проводить культуральное исследование (бактериологическое исследование отделяемого из зева на стрептококк группы А (*Streptococcus gr. A*)) из-за высокой специфичности экспресс-диагностики БГС-инфекции [9, 16].

При отрицательных результатах экспресс-теста у взрослых пациентов нецелесообразно проводить культуральное исследование в связи с низкой частотой встречаемости БГС-тонзиллофарингита и низким риском последующего развития ревматической лихорадки у данной категории пациентов [9]. Отрицательный результат экспресс-теста у детей и подростков с подозрением на ОТФ, вызванный БГСА, следует подтвердить культуральным исследованием (бактериологическое исследование отделяемого из зева на стрептококк группы А (*Streptococcus gr. A*)) [9].

Не следует рутинно проводить экспресс-тест у детей до 3 лет из-за редкой встречаемости ОТФ, вызванного БГСА, в данной возрастной группе. Исключением является наличие факторов риска БГСА-тонзиллита у ребенка до 3 лет (например, заболевание старшего брата или сестры ОТФ, вызванным БГСА, т.е. соответствующее эпидемиологическое окружение) [9].

Рекомендуется пациентам старше 3 лет, которым не проводилось определение антигена *S. pyogenes* в отделяемом верхних дыхательных путей или при отрицательном его результате, проведение бактериологического исследования отделяемого из зева на *Streptococcus gr. A* с целью подтверждения/исключения стрептококковой этиологии заболевания [9, 25, 26]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Только клинические данные не являются надежными критериями в дифференциальной диагностике ОТФ, вызванного БГСА и вирусами.

Чувствительность и специфичность микробиологического (культурального) исследования при соблюдении всех условий забора материала, транспортировки и инкубации оцениваются как близкие к 100%. Недостатком культурального исследования является длительное время до получения результата (до 72 ч).

Учитывая стабильно благоприятную эпидемиологическую обстановку в отношении заболеваемости дифтерии в России, микробиологическое (культуральное) исследование слизи и пленок с миндалин на палочку дифтерии (*Corynebacterium diphtheriae*) пациентам с ОТФ целесообразно проводить лишь в случае данных о неблагоприятном эпидемиологическом, вакцинальном анамнезе и/или характерной клинической симптоматики [27].

Рекомендуется проводить получение материала для бактериологического исследования отделяемого из зева на *Streptococcus gr. A* или определение антигена *S. pyogenes* в отделяемом верхних дыхательных путей при соблюдении следующих условий [9, 28, 29]:

- до начала антибактериальной терапии;
- до утреннего туалета полости рта, натощак или через 2 ч после еды;
- под контролем орофарингоскопии;
- следует избегать контакта с зубами и языком;
- материал получают из устьев крипт небных миндалин и задней стенки глотки.

Не рекомендуется рутинное исследование маркеров воспаления (исследование уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови, исследование уровня про-кальцитонина (ПКТ) в крови) пациентам с ОТФ на амбулаторном этапе лечения в связи с недостаточностью значимости в дифференциации вирусного и бактериаль-

ного воспаления с целью оптимизации диагностики [8, 9]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

При несоблюдении описанных выше условий информативность диагностических методов снижается.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Во многих отечественных и зарубежных работах была продемонстрирована крайне низкая информативность уровня маркеров воспаления (лейкоцитоз, нейтрофилез, сдвиг влево, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), СРБ, ПКТ) [7, 11]. Несмотря на то, что высокий уровень маркеров воспаления несколько чаще отмечается при бактериальном ОТФ, он возможен и при вирусном происхождении воспаления, в то время как низкие их уровни ни в коем случае не исключают стрептококковую этиологию. Выяснение же этиологии заболевания является ведущим в определении тактики терапии.

Тем не менее, определение СРБ должно быть проведено при госпитализации в стационар, ПКТ — по показаниям у тяжелых пациентов в стационаре с целью диагностики и контроля воспаления и эффективности терапии.

Не рекомендовано рутинное проведение общего (клинического) анализа крови развернутого пациентам с ОТФ на амбулаторном этапе с целью оптимизации диагностики и контроля воспаления и эффективности терапии [21, 31].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Исследование может быть проведено при необходимости, в том числе при госпитализации в стационар и/или в рамках дифференциальной диагностики с инфекционным мононуклеозом.

Не рекомендуется всем пациентам с ОТФ рутинное определение антистрептолизина О (АСЛ-О) в сыворотке крови с целью оптимизации диагностики [9].

Не рекомендуется рутинное проведение контрольного обследования на БГСА (бактериологическое исследование отделяемого из зева на *Streptococcus gr. A*) и/или экспресс-тестирования для оценки излеченности реконвалесцентам ОТФ, не относящимся к группе высокого риска развития острой ревматической лихорадки и/или не имеющим рецидивирующих симптомов, сходных с БГСА-ОТФ, с целью оптимизации диагностики [8, 9].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Исследование уровня АСЛ-О сыворотки крови является инструментом для ретроспективной диагностики, так как он повышается лишь на 7–9-й день стрептококковой инфекции, а также может отражать ранее перенесенные заболевания или хроническую инфекцию [9, 32].

Кроме того, АСЛ-О следует определять у пациентов с подозрением на осложнения, связанные с иммунопатологическими процессами, например, при постстрептококковом гломерулонефrite, ревматической лихорадке и PANDAS-синдроме (см. соответствующие клинические рекомендации). **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Иные диагностические исследования

Дифференциальная диагностика

Рекомендуется у детей с ОТФ старше 3 лет обратить внимание на наличие катаральных явлений (насморк, кашель, охриплость, конъюнктивит), характерных для респираторной вирусной инфекции, протекающей с тонзиллофарингитом (такая картина наблюдается неболее чем у 10% пациентов с БГСА-тонзиллофарингитом

при наличии вирусной коинфекции), с целью повышения точности дифференциальной диагностики вирусного и бактериального ОТФ [15]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Также с признаками ОТФ могут протекать следующие заболевания:

- инфекционный мононуклеоз — вирусная инфекция, протекающая с клиникой ОТФ, чаще встречается у подростков и молодых взрослых (до 30 лет). Для инфекционного мононуклеоза также характерны слабость, лимфаденопатия с вовлечением шейных и нередко других групп лимфатических узлов, гепатосplenомегалия, характерные гематологические показатели (лимфоцитарный лейкоцитоз, появление широкоплазменных лимфоцитов — атипичных мононуклеаров) [33]. Обнаружение ДНК ВЭБ в мазке с задней стенки глотки (слюне) и/или крови методом полимеразной цепной реакции и серологические методы (наличие IgM к капсидному антигенному комплексу ВЭБ) позволяют установить диагноз инфекционного мононуклеоза;
- энтеровирусный везикулярный стоматит (синдром рука – нога – рот, англ. hand, foot, and mouth disease) характерен для детей младшего возраста (до 5 лет), обычно возникает в летние месяцы и протекает с умеренно выраженной лихорадкой, везикулярными высыпаниями в ротовой полости при отсутствии наложений на миндалинах, а также с экзантемой на руках и стопах;
- ангина Симановского – Плаута – Венсана (возбудитель — *Fusobacterium necrophorum*) протекает с односторонним некротическим изъязвлением миндалины, иногда также неба и слизистой оболочки рта с характерным гнилостным запахом;
- дифтерия зева, которая обуславливает плотные наложения (пленки) на миндалинах, снимающиеся с трудом, оставляя кровоточащую поверхность;
- синдром Маршалла, или PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharingitis, adenitis — периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит и шейный лимфаденит). Синдром Маршалла относится к группе периодических лихорадок и характеризуется волнообразным течением с четкой периодичностью, приступ начинается с высокой лихорадки (до 39–40 °C), сопровождающейся симптомами тонзиллита или фарингита (боль в горле, гиперемия миндалин), афтозного стоматита (язвы в полости рта) и увеличением шейных лимфатических узлов. Также могут отмечаться боли в суставах, боли в животе, головные боли и симптомы общей интоксикации. Приступ длится несколько дней, рецидивы наблюдаются каждые 1–2 мес. Возраст заболевших составляет в среднем 5 лет, и к 10 годам дети, как правило, выздоравливают, хотя у ряда пациентов симптомы сохраняются и во взрослом возрасте. Лабораторно регистрируются лейкоцитоз, высокая СОЭ, а также повышение уровня СРБ. Характерно быстрое купирование приступа препаратом группы «Глюкокортикоиды (системного действия)» [34].

ЛЕЧЕНИЕ

Консервативное лечение

При вирусной инфекции антибактериальные препараты системного действия не рекомендованы. Системная антибактериальная терапия неэффективна в отношении вирусных тонзиллофарингитов и не предотвращает бак-

териальной суперинфекции [2, 35]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендуется назначать антибактериальные препараты системного действия только в случае доказанной [8, 9, 25] или высоковероятной стрептококковой этиологии ОТФ [2, 8, 9]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

С учетом 100% чувствительности *S. pyogenes* к беталактамным антибактериальным препаратам пенициллином в качестве препарата выбора при БГСА-тонзиллите рекомендуется антибактериальный препарат системного действия амоксициллин [6, 9, 36–42]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Дозировки амоксициллина: 500 мг × 2–3 раза в сутки у взрослых и 50 мг/кг/сут в 2 приема, но не более 1000 мг/сут внутрь у детей, в течение 10 дней (табл. 4).

В настоящее время в качестве практически единственного показания к назначению антибактериальных препаратов системного действия у иммуноокомпетентных лиц рассматривается БГСА-этиология ОТФ (за исключением крайне редких случаев дифтерии, гонококкового тонзиллита, язвенно-некротической ангины Симановского – Плаута – Венсана).

Целями назначения антибактериальных препаратов системного действия при остром стрептококковом тонзиллите являются:

Таблица 4. Системная антибактериальная терапия при остром стрептококковом тонзиллите (перорально)
Table 4. Systemic antibiotic therapy for acute streptococcal tonsillitis (oral)

Антибактериальный препарат системного действия	Доза		Связь с приемом пищи	Длительность курса
	Взрослые	Дети		
Стартовая терапия				
Амоксициллин ¹	1,5 г/сут в 3 приема или 1,0 г/сут в 2 приема	50 мг/кг/сут в 2–3 приема	Независимо	10 дней
Альтернативный вариант				
Бензатина бензилпенициллин ²	2,4 млн ед в/м	У пациентов старше 12 лет: при $m < 27$ кг 600 тыс. ед, при $m > 27$ кг 1,2 млн ед в/м	Неприменимо	Однократно
Цефалексин	Взрослые и дети старше 10 лет: 500–1000 мг/сут в 2 приема	Детям от 3 до 10 лет: только в лекарственной форме «таблетки, покрытые пленочной оболочкой» — 25–50 мг/кг/сут в 4 приема, но не более 1000 мг/сут	Независимо	10 дней
При рецидивирующем течении и/или клинической неэффективности терапии амоксициллином				
Амоксициллин + [claveulanовая кислота] ^{1, 3}	1700 мг (по амоксициллину) в 2 приема	50 мг/кг/сут (по амоксициллину) в 2–3 приема	Во время еды	10 дней
При нетяжелых аллергических реакциях на пенициллины в анамнезе				
Цефуроксим	1,0 г/сут в 2 приема	20 мг/кг/сут в 2 приема	Сразу после еды	10 дней
Цефиксим	400 мг/сут в 1 или 2 приема	8 мг/кг/сут в 1 или 2 приема	Независимо	10 дней
Цефдиторен	400 мг/сут в 2 приема	400 мг/сут в 2 приема (с 12 лет)	После еды	10 дней
Цефподоксим	200 мг/сут в 2 приема	200 мг/сут в 2 приема (с 12 лет)	Во время еды	10 дней

- эрадикация возбудителя (БГСА);
- профилактика осложнений («ранних» гнойных и «поздних» аутоиммунных);
- ограничение очага инфекции (снижение контагиозности);
- клиническое выздоровление.

Необходимо помнить, что при инфекционном мононуклеозе возможно развитие так называемой ампициллиновой или амоксициллиновой сыпи. Однако данные исследований показывают, что сыпь при мононуклеозе может возникать на фоне приема других антибактериальных препаратов для системного применения — и даже если пациент не применял препараты данной группы. С целью минимизации вероятности появления сыпи при мононуклеозе следует избегать назначения любых антибактериальных препаратов системного действия [43, 44].

Рекомендуется при рецидивирующем течении острых стрептококковых тонзиллофарингитов с целью преодоления механизмов, обусловливающих микробиологическую неэффективность предшествующего лечения, назначение амоксициллина + [claveулановая кислота] или клиндамицина (детям старше 3 лет) курсом на 10 дней [9, 39, 42, 45, 46]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).**

При рецидивах ОТФ необходима консультация врача-оториноларинголога для подтверждения/исключения хронического тонзиллита, а в ряде случаев, особенно

Таблица 4. Окончание
Table 4. Ending

При аллергии на цефалоспорины второго и третьего поколения и/или при тяжелых аллергических реакциях ⁴ на любые препараты группы «Бета-лактамные антибактериальные препараты: пенициллины» в анамнезе				
Кларитромицин ⁶	500–1000 мг/сут в 2 приема	15 мг/кг/сут в 2 приема	Независимо	10 дней
Джозамицин	1,0 г/сут в 2 приема	40–50 мг/кг/сут в 2 приема	Между приемами пищи	10 дней
Азитромицин ^{6, 7, 8}	500 мг/сут в 1 прием	20 мг/кг/сут в 1 прием	За 1 ч до еды	3 дня (5 дней) ⁸
Мидекамицин	1,2 г/сут в 3 приема	У детей старше 3 лет: 50 мг/кг/сут в 2 приема	За 1 ч до еды	10 дней
Спирамицин	6 млн МЕ/сут в 2 приема	У детей старше 6 лет: при $m > 20 \text{ кг}$ 300 тыс. МЕ/кг/сут в 2 приема	Независимо	10 дней
Клиндамицин ⁹	0,6 г/сут в 4 приема	20 мг/кг/сут в 3 приема	С большим объемом воды	10 дней

Примечание. ^{<1>} — с осторожностью при подозрении на инфекционный мононуклеоз; ^{<2>} — целесообразно назначать при: а) сомнительной комплаентности (исполнительности) пациента в отношении перорального приема антибактериальных препаратов системного действия; б) наличии ревматической лихорадки в анамнезе у больного или близких родственников; в) неблагоприятных социально-бытовых условиях; г) вспышках БГСА-инфекции в замкнутых коллективах (детских дошкольных учреждениях, школах, интернатах, училищах, воинских частях и т.п.); ^{<3>} — доза клавулановой кислоты не должна превышать 10 мг/кг/сут во избежание повышения риска нежелательных явлений (диареи); ^{<4>} — к тяжелым аллергическим реакциям относятся анафилактический шок, ангиоотеки гортали (отек Квинке), тяжелая крапивница; ^{<6>} — нужно помнить о возможной резистентности БГСА к макролидам. При этом резистентность к 14- (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин) и 15-членным (азитромицин) макролидам может быть несколько выше, чем к 16-членным (джозамицин, спирамицин, мидекамицин), за счет штаммов с M-фенотипом резистентности [65]; ^{<7>} — чувствительность *S. pyogenes* к азитромицину в Российской Федерации составляет 80 и 78% у взрослых и детей соответственно [6]; ^{<8>} — в некоторых публикациях отмечена большая эффективность 5-дневного курса азитромицина по сравнению с 3-дневным [66, 67], однако инструкции по медицинскому применению зарегистрированных в России форм азитромицина допускают лишь 3-дневный курс у пациентов с ОТФ, что требует обоснования использования более эффективного курса вне инструкции и врачебного консилиумного согласования. 10-дневный курс терапии кларитромицином оказался более эффективным для эрадикации стрептококков группы А у взрослых, чем 5-дневный курс терапии азитромицином в дозе 500 мг 1 раз в сутки в первый день лечения, затем по 250 мг 1 раз в сутки в последующие 4 дня [68]; ^{<9>} — с приемом линкозамидов наиболее часто ассоциировано развитие псевдомембранных колита; при MLSB-фенотипе резистентности отмечается одновременное отсутствие чувствительности ко всем макролидам и линкозамидам.

Note. ^{<1>} — with caution at suspicion on infectious mononucleosis; ^{<2>} — advisable to prescribe in cases of: a) questionable patient compliance to oral administration of systemic antibiotics; b) history of rheumatic fever in the patient or relatives; c) unfavorable social and living conditions; d) outbreaks of GABHS infection in closed groups (preschool, schools, boarding schools, specialized schools, military units, etc.); ^{<3>} — the dose of clavulanic acid should not exceed 10 mg/kg/day to avoid increased risk of adverse events (diarrhea); ^{<4>} — severe allergic responses include anaphylactic shock, laryngeal angioedema (Quincke's edema), severe urticaria; ^{<6>} — it is crucial to take into account possible resistance of GABHS to macrolides. Resistance to 14-member(erythromycin, clarithromycin, roxithromycin) and 15-member macrolides (azithromycin) may be slightly higher than to 16-member (josamycin, spiramycin, midecamycin) due to strains with M-phenotype resistance [65]; ^{<7>} — sensitivity of *S. pyogenes* to azithromycin in Russian Federation is 80 and 78% in adults and children, respectively [6]; ^{<8>} — some publications have noted greater efficacy of 5-day course of azithromycin compared to 3-day course [66, 67], however, azithromycin instructions registered in Russia allow only 3-day course in patients with acute tonsillopharyngitis, thus it requires justification for more effective off-label course and case conference. 10-day course of clarithromycin was more effective for group A streptococci eradication in adults than 5-day course of azithromycin at a dose of 500 mg once per day on the first day of therapy and 250 mg once per day on the next 4 days [68]; ^{<9>} — pseudomembranous colitis development is commonly associated with lincosamides administration; MLSB-phenotype resistance shows simultaneous absence of sensitivity to all macrolides and lincosamides.

у детей, при наличии соответствующей клинической картины — провести дифференциальную диагностику с синдромом Маршалла (PFAPA).

Дозировки амоксициллина + [клавулановая кислота]: взрослым и детям 12 лет и старше или с массой тела 40 кг и более в дозе 875/125 мг × 2 раза в день (для детей до 12 лет 40 мг/кг/сут по амоксициллину).

Дозировки клиндамицина: взрослым и детям 12 лет и старше 300 мг 2 раза в сутки, детям от 3 до 12 лет — 20–30 мг/кг/сут в 3 приема (см. табл. 4).

Рекомендовано при отсутствии положительной динамики (сохранение лихорадки и болевого синдрома) в течение 48–72 ч от момента начала антибактериальной терапии пересмотреть диагноз (вероятное течение ОРВИ, инфекционного мононуклеоза) [9, 15, 38].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется при наличии в анамнезе аллергической реакции (за исключением тяжелых аллергических реакций: анафилактический шок, ангиоотек горла (отек Квинке), тяжелая аллергическая крапивница) на бета-лактамные антибактериальные препараты пенициллины применение цефалоспоринов второго поколения и цефалоспоринов третьего поколения [9, 11, 47]:

- цефуроксим 250 мг 2 раза в сутки внутрь у взрослых и 20 мг/кг/сут, но не более 500 мг/сут, разделенные на 2 приема, у детей. Длительность терапии — 10 дней [9, 11, 32]. Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5);

- цефиксим 200 мг 2 раза в сутки или 400 мг 1 раз в сутки внутрь у взрослых и 8 мг/кг/сут, но не более 400 мг/сут, разделенные на 1 или 2 приема, у детей. Длительность терапии — 10 дней [9, 11, 39]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5) в детской практике.** Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 1) во взрослой практике;
- цефдиторен — взрослые и дети старше 12 лет 200 мг 2 раза в сутки внутрь. Длительность терапии — 10 дней [48]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 2);**
- цефподоксим — взрослые и дети старше 12 лет по 100 мг 2 раза в сутки внутрь. Длительность терапии — 10 дней. [47, 49]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).**

Вероятность перекрестных аллергических реакций с препаратами группы «Бета-лактамные антибактериальные препараты: пенициллины» составляет менее 2% и менее 1% для цефалоспоринов второго и третьего поколения соответственно [9, 47, 50–58].

Рекомендуется в случае наличия в анамнезе гиперчувствительности к цефалоспоринам и/или тяжелых аллергических реакций (анафилактический шок, ангиотек гортани (отек Квинке), тяжелая крапивница) к любому препаратору группы «Бета-лактамные антибактериальные препараты: пенициллины» и «Другие бета-лактамные антибактериальные препараты» терапия макролидами или линкозамидами [9, 21, 59–62]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Для эритромицина характерно наиболее частое по сравнению с другими макролидами развитие нежелательных реакций, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта [63, 64].

Нужно помнить о возможной резистентности БГСА к макролидам. При этом резистентность к 14- (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин) и 15-членным (азитромицин) макролидам может быть несколько выше, чем к 16-членным (джозамицин, спирамицин, мидекамицин), за счет штаммов с М-фенотипом резистентности [65].

Чувствительность *S. pyogenes* к азитромицину в Российской Федерации составляет 80 и 78% у взрослых и детей соответственно [6]. В некоторых североамериканских согласительных документах указано на большую эффективности 5-дневного курса азитромицина в дозе 500 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней у взрослых и 12 мг/кг/сут в течение 5 дней у детей по сравнению с 3-дневным [66, 67]. Однако инструкции по медицинскому применению зарегистрированных в Российской Федерации форм азитромицина допускают лишь 3-дневный курс у пациентов с ОТФ. Поэтому решение врача об использования потенциально более эффективного курса вне инструкции требует убедительных обоснований и заключения врачебной комиссии, зарегистрированного в медицинском документе.

10-дневный курс терапии кларитромицином оказался более эффективным для эрадикации стрептококков группы А у взрослых, чем 5-дневный курс терапии азитромицином [68].

С приемом линкозамидов наиболее часто ассоциировано развитие псевдомемброзного колита [69, 70]; при MLSB-фенотипе резистентности отмечается одно-

временное отсутствие чувствительности ко всем макролидам и линкозамидам [65].

Рекомендуется при остром стрептококковом тонзиллофарингите соблюдать длительность курса системной антибактериальной терапии, необходимой для эрадикации БГСА [11, 15, 31, 32, 39, 40, 66]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Длительность эрадикационного курса антибактериальной терапии препаратами групп «Бета-лактамные антибактериальные препараты: пенициллины» (амино-пенициллины), «Другие бета-лактамные антибактериальные препараты» (цефалоспоринами первого, второго и третьего поколения), линкозамидами и макролидами (за исключением азитромицина) составляет 10 дней [2, 8, 9, 71] (см. табл. 4).

Рекомендуется применение бензатина бензилпенициллина только при наличии сомнений в комплаентности пациентов в качестве альтернативы курсу пероральной антибактериальной терапии [9]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Доза бензатина бензилпенициллина: ≤ 27 кг — 600 тыс. ЕД однократно в/м; > 27 кг — 1200 тыс. ЕД однократно в/м.

При невозможности/отказе от приема антибактериального препарата системного действия внутрь назначается парентеральное введение (в/в или в/м) до стабилизации состояния пациента и/или восстановления возможности приема препарата внутрь с целью эрадикации БГСА (табл. 5).

Не рекомендовано профилактическое назначение антибактериальных препаратов системного действия при вирусном ОТФ [9, 11, 15, 72, 73]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).**

Рекомендуется проведение симптоматической системной терапии для купирования лихорадки и/или болевого синдрома. Возможно использование системных препаратов из групп «Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты» (ибuproфен) и/или «Другие анальгетики и антипиретики» (парацетамол и/или ацетилсалicyловая кислота (у пациентов старше 15 лет)) [1, 8, 9, 74, 75]. Не рекомендуется рутинное использование глюкокортикоидов (системного действия) при боли в горле [9, 76, 77]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** За исключением особых ситуаций (выраженный дискомфорт, угроза асфиксии, например, при инфекционном мононуклеозе) — в таких случаях разово перорально может назначаться дексаметазон в дозе 0,3 или 0,6 мг/кг либо преднизолон 1 мг/кг [76–80]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 1).**

Однократная доза препарата группы «Глюкокортикоиды (системного действия)» не вызывает серьезных неблагоприятных реакций. При этом в настоящее время недостаточно исследований высокого качества для однозначной рекомендации по применению данных препаратов при боли в горле, а также по длительности их приема. Быстрый эффект антибактериальных препаратов системного действия при БГСА-ОТФ и возможность развития побочных эффектов глюкокортикоидов (системного действия) — аргументы против использования глюкокортикоидов для системного применения в данной клинической ситуации.

Таблица 5. Парентеральная АМТ ОТФ, вызванного БГСА¹
Table 5. Parenteral AT for GABHS-induced acute tonsillopharyngitis¹

Антибактериальный препарат системного действия	Дозирование, путь введения	
	Дети	Взрослые
Препараторы выбора		
Ампициллин	До 1 года: 100 мг/кг/сут; 1–4 года: 100–150 мг/кг/сут; от 4 лет: 1–2 г/сут; в 4 введения в/в или в/м	Взрослые и дети с массой тела более 40 кг: 250–500 мг каждые 6 ч в/в или в/м
Амоксициллин + [claveулановая кислота]	90 мг/кг/сут в 3 введения в/в	Дети старше 12 лет и взрослые: 1,2 г в/в каждые 8 ч
Ампициллин + [сульбактам]	Дети до 12 лет (или с массой тела < 40 кг): 150 мг/кг/сут в 3–4 введения в/в или в/м	1,5–3 г каждые 6–8 ч в/в или в/м
Цефазолин	Дети от 1 мес до 18 лет: 25–50 мг/кг/сут (в тяжелых случаях 100 мг/кг/сут) в 3–4 введения в/в или в/м	Взрослые: 2,0 г каждые 8 ч в/в или в/м
Цефтриаксон	Дети до 12 лет: 20–80 мг/кг/сут 1 раз в сутки (детям с массой тела > 50 кг — до 2 г/сут) в/в или в/м	Взрослые и дети старше 12 лет: 2 г 1 раз в сутки в/в или в/м
Цефотаксим	Дети до 12 лет: 100–150 мг/кг/сут в 2–4 введения парентерально, дети старше 12 лет — 1 г 2 раза в сутки, в тяжелых случаях — 3–4 г/сут разделить на 3–4 введения в/в или в/м	Взрослые и дети старше 12 лет (или с массой тела > 50 кг): 1–2 г каждые 6–8 ч в/в или в/м
Альтернативные препараты (при непереносимости бета-лактамных антибактериальных препаратов пенициллинов и/или других бета-лактамных антибактериальных препаратов)		
Клиндамицин	20–40 мг/кг/сут в 3–4 введения в/в или в/м	0,4–0,6 г каждые 6–8 ч в/в или в/м

Примечание. ^{<1>} — при стабилизации состояния пациента следует переходить на прием антибактериального препарата системного действия внутрь с целью минимизации инвазивных манипуляций (перечень препаратов для приема внутрь и режимы дозирования — см. табл. 4) и минимизации причинения боли пациентам при сохранной эффективности.

Note. ^{<1>} — it is necessary to switch to oral administration of systemic antibiotics (when the patient's condition stabilizes) to minimize the number of invasive manipulations and to minimize pain while maintaining efficacy (list of drugs for oral administration and their dosages are presented in Table 4).

Следует предостеречь от необоснованного приема препаратов, оказывающих жаропонижающие действие: здоровым детям старше 3 мес следует назначать в случае, если температура тела у ребенка превышает 39,0 °C (измеренная ректально) либо 38,5 °C (измеренная субаксиллярно) и/или при ломящих болях в мышцах и головной боли [81, 82]. Необоснованное медикаментозное купирование лихорадки может затруднить объективную оценку эффективности начатой АМТ при стрептококковом ОТФ. В педиатрической практике следует ограничиться применением парацетамола и/или ибuproфена.

Дозы ибuproфена: 200–400 мг у взрослых и 7,5 мг/кг у детей каждые 6–8 ч (максимально 30 мг/кг/сут).

Дозы парацетамола: 500–1000 мг у взрослых и 10–15 мг/кг у детей каждые 6 ч (максимально 60 мг/кг/сут).

Дозы ацетилсалциловой кислоты: у детей старше 15 лет и взрослых 0,5–1 г (не более 3 г в сутки)*.

Дозы кетопрофена: 100 мг 1–2 раза в сутки внутрь и/или ректально у взрослых и детей старше 15 лет*.

Дозы кетопрофена (в виде лизиновой соли, лекарственная форма «гранулы для приготовления раствора для приема внутрь»): 80 мг 2–3 раза в сутки внутрь у взрослых и детей старше 15 лет*, 40 мг 2–3 раза в сут-

ки внутрь у детей от 6 до 15 лет. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 1).**

Рекомендуется пациентам с ОТФ при выраженной боли в горле с учетом необходимости, переносимости и возраста пациента применение топических препаратов местных анестетиков и нестероидных противовоспалительных средств в виде монопрепаратов или в фиксированных комбинациях.

Рекомендуется применение препаратов растительного происхождения, оказывающих комплексное действие на ключевые звенья патогенеза ОТФ, в качестве дополнительного лечения при ОТФ, включая рецидивирующий тонзиллофарингит, курсами в межрецидивный период с целью профилактики рецидивов острого тонзиллита [83–85]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Для получения прогнозируемого клинического эффекта и минимизации нежелательных явлений используются препараты, имеющие в своем составе корень алтея, цветки ромашки аптечной, траву тысячелистника, кору дуба, траву хвоща, листья грецкого ореха и траву лекарственного одуванчика. Комплексное действие включает противовоспалительное, иммуно-

* Приведено в соответствии с инструкцией к зарегистрированному препарату, однако, как было указано выше, у детей следует использовать только препараты парацетамола и/или ибuproфена.

модулирующее, антибактериальное, противовирусное. Следует придерживаться рекомендованных дозировок, кратности, длительности приема, возрастных ограничений:

- бензидамин (противопоказан детям младше 3 лет);
- бензокайн + хлоргексидин (для пациентов старше 4 лет);
- амилметакрезол + дихлорбензиловый спирт + лидокаин (для пациентов старше 12 лет); лидокаин + лизоцим + цетилпиридиния хлорид (для пациентов старше 18 лет);
- бензоксония хлорид + лидокаин (для пациентов старше 4 лет);
- флурбипрофен (для пациентов старше 12 лет); флурбипрофен + цетилпиридиния хлорид (для пациентов старше 18 лет); бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний + флурбипрофен (для пациентов старше 18 лет);
- кетопрофен (противопоказан детям младше 12 лет) и др. [74, 75, 86–88]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Местное лечение ОТФ имеет целью максимально быстро облегчить симптомы заболевания.

Топические лекарственные препараты выпускаются в виде спреев, растворов для полоскания или таблеток для рассасывания. У детей при отсутствии навыков полоскания горла и опасности аспирации при рассасывании таблеток предпочтительна форма спрея. Ввиду риска реактивного ларингоспазма препараты для лечения заболеваний горла (топические) назначаются с возраста 3–4 лет. Не следует при боли в горле рутинно использовать местные средства в виде «втиrания», «смазывания» миндалин, а также механически удалять наложения.

Следует помнить, что местное лечение не может заменить назначения антибактериальных препаратов системного действия при ОТФ, вызванном БГСА [9].

Диетотерапия

Рекомендовано всем пациентам, страдающим ОТФ, ограничение раздражающей пищи (острое, кислое, соленое, горячее, холодное и т.д.), при этом пища должна иметь мягкую консистенцию [89, 90]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Хирургическое лечение

Не рекомендуется хирургическое лечение при неосложненном течении ОТФ [9, 36, 88, 91]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Профилактика

Специфической профилактики БГСА-ОТФ не существует.

Рекомендуется ограничение контактов больных ОТФ для профилактики воздушно-капельного пути распространения инфекции [5]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендуется изоляция от организованных коллективов больных острым стрептококковым тонзилло-фарингитом во избежание вспышек стрептококковой инфекции (скарлатины — при заболевании, обусловлен-

ном токсигенными штаммами БГСА) [5]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендуется профилактическое назначение антибактериальных препаратов системного действия определенным категориям пациентов при тесном бытовом контакте с пациентом с БГСА-инфекцией с целью предупреждения заболевания у особо уязвимого контингента для предупреждения развития инвазивных форм инфекции, вызванной БГСА [92]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Бытовой контакт — длительный контакт с пациентом в домашних условиях в течение 7 дней до появления симптомов и/или в течение первых 24 ч после начала антибактериальной терапии при диагностике БГСА-инфекции. Антибиотикопрофилактика после тесного контакта показана:

- беременным женщинам со сроком гестации ≥ 37 нед;
- новорожденным и женщинам в течение первых 28 дней после родов;
- пожилым пациентам (≥ 75 лет).

Рекомендуется пациентам с рецидивирующими формами ОТФ с целью профилактики рецидивов, а также восстановления нормобиоты слизистой оболочки рогоглотки после перенесенного заболевания применение биологически активных добавок, содержащих в своем составе микроорганизмы, относящиеся к индigenным бактериям слизистой оболочки рогоглотки [93–95]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).**

К таким средствам относится содержащий в своем составе *S. salivarius* штамм K12, производящий ингибитирующие вещества (BLIS) — антимикробные пептиды [93–95].

Рекомендуется пациентам с рецидивирующими формами ОТФ с целью профилактики рецидивов назначение препаратов из группы «Другие иммуностимуляторы» (из группы лизатов бактерий) [96, 97]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).**

Диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение осуществляется при необходимости в соответствии с СП 3.1.2.3149-13 [98]:

- после выписки из стационара (выздоровления) с БГСА-ОТФ рекомендуется установить диспансерное наблюдение в течение одного месяца с контролем общего (клинического) анализа крови развернутого и общего (клинического) анализа мочи через 7–10 дней и через 3 нед, при наличии жалоб или клинических проявлений осложнений (или подозрения на них) со стороны сердечно-сосудистой системы — дополнительно электрокардиография;
- при отсутствии отклонений пациенты снимаются с диспансерного учета через 1 мес;
- детям после выписки из стационара с БГСА-ОТФ при выявлении отклонений при физикальном осмотре, в результатах лабораторных и/или инструментальных исследований проводятся консультация и/или наблюдение соответствующего специалиста (при изменениях в общем (клиническом) анализе мочи — врача-нефролога, клинических и/или лабораторных признаках ревматической лихорадки — врача-ревматолога, признаках вовлечения сердечно-сосудистой системы — врача-кардиолога детского).

ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ И ВЫПИСКЕ

Лечение в большинстве случаев осуществляется амбулаторно — врачом-педиатром, или врачом общей практики (семейным врачом), или врачом-терапевтом, или врачом-инфекционистом.

Улучшение состояния после начала АМТ при остром тонзиллите, вызванном БГСА, наблюдается уже через 12–24 ч. Пациент не обязан находиться дома в течение всего времени приема антибиотика (10 дней). Согласно МУ 3.1.1885-04 «Эпиднадзор и профилактика стрептококковой (группы А) инфекции»: «Допуск в детские учреждения — после полного клинического выздоровления» [99].

Госпитализации в инфекционное отделение, при его отсутствии — в боксированное педиатрическое отделение требуют пациенты в тяжелом состоянии, при необходимости инфузионной терапии ввиду отказа ребенка от еды и жидкости.

Неэффективность лечения, подозрение на гнойное осложнение (паратонзиллярный, парафарингеальный, ретрофарингеальный абсцесс, гнойный лимфаденит), атипичная фарингоскопическая картина (подозрение на новообразование), необходимость хирургического вмешательства (дренирование абсцесса, биопсия, тонзиллэктомия) являются показанием для консультации врача-оториноларинголога и госпитализации в соответствующее хирургическое отделение.

Выписка из стационара осуществляется при устойчивом купировании проявлений болезни и отсутствии угрозы жизни и здоровью пациента.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Прогноз ОТФ в большинстве случаев благоприятный.

Риск развития гнойных осложнений повышается на фоне первичных и приобретенных иммунодефицитных состояний (врожденный иммунодефицит, прием иммunoупрессивной и цитостатической терапии, ВИЧ-инфекция). Риск развития аутоиммунных осложнений повышается у пациентов с острой ревматической лихорадкой в анамнезе и у ближайших родственников.

Осложнения

Отсутствие лечения или неадекватное лечение стрептококкового тонзиллита чревато высокой вероятностью развития **серьезных гнойных осложнений**, таких как:

- паратонзиллярный, парафарингеальный, ретрофарингеальный абсцессы;
- гнойный лимфаденит;
- а также **негнойных**, таких как:
- острые ревматические лихорадки;
- ревматические болезни сердца;
- постстрептококковый гломерулонефрит;

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Карнеева О.В., Дайхес Н.А., Поляков Д.П. Протоколы диагностики и лечения острых тонзиллофарингитов // РМЖ. *Оториноларингология*. — 2015. — Т. 23. — № 6. — С. 307–311. [Karneeva OV, Daikhes NA, Polyakov DP. Protokoly diagnostiki i lecheniya ostrykh tonzillofaringitov. *RMJ. Otorhinolaryngology*. 2015;23(6):307–311. (In Russ.)]
2. Kenealy T. Sore throat. *BMJ Clin Evid*. 2014;2014:1509.
3. Krajewska J, Krajewski W, Zub K, Zatoński T. COVID-19 in otolaryngologist practice: a review of current knowledge. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(7):1885–1897. doi: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05968-y>

- синдром стрептококкового токсического шока (Strep TSS);
- PANDAS-синдром.

Особенно вероятно развитие осложнений у детей, не привитых против *S. pneumoniae* и *H. influenzae* типа b. Любой случай ОТФ с вероятной этиологией БГСА требует этиологической диагностики.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Не указан.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Н.А. Дайхес

<https://orcid.org/0000-0003-2674-4553>

А.А. Баранов

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

Ю.В. Лобзин

<https://orcid.org/0000-0001-9524-7513>

Л.С. Намазова-Баранова

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

Р.С. Козлов

<https://orcid.org/0000-0001-8728-1113>

Д.П. Поляков

<https://orcid.org/0000-0003-1767-5461>

О.В. Карнеева

<https://orcid.org/0000-0002-2501-6389>

А.В. Гуров

<https://orcid.org/0000-0001-9811-8397>

Д.А. Туупов

<https://orcid.org/0000-0001-6096-2082>

С.В. Рязанцев

<https://orcid.org/0000-0003-1710-3092>

Т.И. Гаращенко

<https://orcid.org/0000-0002-5024-6135>

И.А. Ким

<https://orcid.org/0000-0003-1078-6388>

И.В. Андреева

<https://orcid.org/0000-0001-7916-1488>

М.Д. Бакрадзе

<https://orcid.org/0000-0001-6474-6766>

А.С. Полякова

<https://orcid.org/0000-0003-4655-3375>

Е.А. Вишнёва

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

Л.Р. Селимзянова

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

В.К. Таточенко

<https://orcid.org/0000-0001-8085-4513>

Т.В. Куличенко

<https://orcid.org/0000-0002-7447-0625>

Otorhinolaryngol. 2020;277(7):1885–1897. doi: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05968-y>

4. Pokala U, Potnuru S, Kanapalli S, et al. A Comparative Study on the General and Otolaryngological Manifestations of COVID-19 in the Hospitalized Population of the Telangana Region During the First and Second Waves. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2024;28(1):e3–e11. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0043-1777419>

5. Grag K, Shubhangshu K. Effect of Covid-19 in Otorhinolaryngology Practice: A Review. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*.

- 2022;74(Suppl 2):2699–2702. doi: <https://doi.org/10.1007/s12070-020-02040-3>
6. Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А. и др. AMRmap: Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2017. — Т. 19. — № 2. — С. 84–90. [Kuzmenkov AYu, Trushin IV, Avramenko AA, et al. AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic resistance. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(2):84–90. (In Russ).]
 7. Поляков Д.П. Современные аспекты диагностики острого стрептококкового тонзиллопаринита у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2013. — Т. 12. — № 3. — С. 46–51. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i3.680> [Polyakov DP. Current aspects of acute streptococcal tonsillopharyngitis diagnostics in children. *Voprosy sovremennoi pediatrii* — *Current Pediatrics*. 2013;12(3):46–51. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i3.680>]
 8. Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, et al. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 1:1–28. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03766.x>
 9. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A Streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):e86–e102. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/cis629>
 10. McIsaac WJ, Goel V, To T, Low DE. The validity of sore throat score in family practice. *CMAJ*. 2000;163(7):811–815.
 11. Яковлев С.В. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике // Вестник практического врача. — 2016. — № 1. — С. 23–28. [Yakovlev SV. Strategiya i taktika ratsional'nogo primeneniya antimikrobnykh sredstv v ambulatornoi praktike. *Vestnik prakticheskogo vracha*. 2016;(1):23–28. (In Russ).]
 12. Oliver J, Malliya Wadu E, Pierse N, et al. Group A Streptococcus pharyngitis and pharyngeal carriage: A meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(3):e0006335. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006335>
 13. Low DE. Non Pneumococcal streptococcal infections, rheumatic fever. In: *Goldman's Cecil Medicine*. Goldman L, Schafer AI, eds. 24th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. Vol. 2. pp. 1823–1829.
 14. Choby BA. Diagnosis and treatment of streptococcal pharyngitis. *Am Fam Physician*. 2009;79(5):383–390.
 15. Дарманян А.С. Совершенствование методов диагностики и лечения острых тонзиллитов у детей: дис. ... канд. мед. наук. — М.: 2010. — 129 с. [Darmanyan AS. Sovrshnenstvovanie metodov diagnostiki i lecheniya ostrykh tonzillitov u detei. [dissertation]. Moscow; 2010. 129 p. (In Russ).]
 16. Boccazzì A, Garotta M, Pontari S, Agostoni CV. Streptococcal tonsillopharyngitis: clinical vs. microbiological diagnosis. *Infez Med*. 2011;19(2):100–105.
 17. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, et al. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making*. 1981;1(3):239–246. doi: <https://doi.org/10.1177/0272989X8100100304>
 18. McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *Can Med Assoc J*. 1998;158(1):75–83.
 19. Little P, Hobbs FD, Moore M, et al. Clinical score and rapid antigen detection test to guide antibiotic use for sore throats: randomised controlled trial of PRISM (primary care streptococcal management). *BMJ*. 2013;347:f5806. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.f5806>
 20. Fine AM, Nizet V, Mandl KD. Large-scale validation of the Centor and McIsaac scores to predict group A streptococcal pharyngitis. *Arch Intern Med*. 2012;172(11):847–852. doi: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.950>
 21. Fornes Vivas R, Robledo Díaz L, Carvajal Roca E, et al. Utility of clinical criteria for the adequate diagnosis of the pharingoamigdalitis in the pediatric emergency service. *Rev Esp Salud Pública*. 2019;93:e201911061.
 22. Thai TN, Dale AP, Ebelle MH. Signs and symptoms of Group A versus Non-Group A strep throat: A meta-analysis. *Fam Pract*. 2018;35(3):231–238. doi: <https://doi.org/10.1093/fampra/cmx072>
 23. Cohen JF, Bertille N, Cohen R, Chalumeau M. Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7(7):CD010502. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010502.pub2>
 24. Stewart EH, Davis B, Clemans-Taylor BL, et al. Rapid antigen group A streptococcus test to diagnose pharyngitis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(11):e111727. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111727>
 25. Giraldez-Garcia C, Rubio B, Gallegos-Braun JF, et al. Diagnosis and management of acute pharyngitis in a paediatric population: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Pediatr*. 2011;170(8):1059–1067. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1410-0>
 26. Snow V, Mottur-Pilson C, Cooper RJ, Hoffman JR. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults. *Ann Intern Med*. 2001;134(6):506–508. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-6-200103200-00018>
 27. Роспотребнадзор. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020. [Rosпотребnadzor. Infektsionnaya zabolеваemost' v Rossiiskoi Federatsii 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020. (In Russ).] Доступно по: <https://www.rosпотребnadzor.ru/activities/statistical-materials>. Ссылка активна на 06.04.2025.
 28. Отвагин И.В., Соколов Н.С. Современные аспекты диагностики инфекций, вызванных стрептококками группы А // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2011. — Т. 13. — № 3. — С. 223–230. [Otvgin IV, Sokolov NS. Current issues of the diagnosis of infections caused by group A Streptococci. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2011;13(3):223–230. (In Russ).]
 29. ГОСТ Р 53079.4-2008. Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. — М.: Стандартинформ; 2009. — 66 с. [GOST R 53079.4-2008. Tekhnologii laboratornye klinicheskie. Obespechenie kachestva klinicheskikh laboratornykh issledovanii]. Moscow: Standartinform; 2009. 66 p. (In Russ).]
 30. Wolford RW, Goyal A, Belgam Syed SY, Schaefer TJ. Pharyngitis. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519550>. Accessed on April 06, 2025.
 31. Windfuhr JP, Toepfner N, Steffen G, et al. Clinical practice guideline: tonsillitis I. Diagnostics and nonsurgical management. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(4):973–987. doi: <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3872-6>
 32. Таточенко В.К. Антибиотико- и химиотерапия инфекций у детей. — М.: ИПК Континент-Пресс; 2008. — 256 с. [Tatochenko VK. Antibiotiko- i khimioterapiya infektsii u detei]. Moscow: IPK Kontinent-Press; 2008. 256 p. (In Russ).]
 33. Kalra MG, Higgins KE, Perez ED. Common Questions About Streptococcal Pharyngitis. *Am Fam Physician*. 2016;94(1):24–31.
 34. Færsvoll J, Kristoffersen EK, Øymar K. The immunology of the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; what can the tonsils reveal. A literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019;130:109795. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.109795>
 35. Артушкін С.А., Ереміна Н.В. Дифференціальна диагностика і раціональна терапія вірусних поражень верхніх дыхальческих путей // РМЖ. Оториноларингологія. — 2016. — Т. 24. — № 4. — С. 245–250. [Artyushkin SA, Eremina NV. Differential diagnosis and rational therapy of upper airway diseases due to viral infections. *RMJ. Otorhinolaryngology*. 2016;24(4):245–250. (In Russ).]
 36. Chiappini E, Regoli M, Bonsignori F, et al. Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children. *Clin Ther*. 2011;33(1):48–58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.02.001>
 37. Pichichero ME. The rising incidence of penicillin treatment failures in group A streptococcal tonsillopharyngitis: an emerging role for the cephalosporins? *Ped Inf Dis J*. 1991;10(10 Suppl):S50–S55. doi: <https://doi.org/10.1097/00006454-199110001-00011>
 38. Zwart S, Rovers MM, de Melker RA, Hoes AW. Penicillin for acute sore throat in children: randomised, double blind trial. *BMJ*. 2003;327(7427):1324. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7427.1324>
 39. Сидоренко С.В., Яковлев С.В., Спичак Т.В. и др. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. 2016 год // Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.). — 2017. — № 1. — С. 17–25. [Sidorenko SV, Yakovlev SV, Spichak TV, et al. Strategy and tactics of the rational use of antimicrobial drugs in outpatient practice. Eurasian clinical guidelines. 2016. *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.)*. 2017;(1):17–25. (In Russ).]

40. Андреева И.В., Стецюк О.У., Егорова О.А. Инфекции дыхательных путей в педиатрической практике: сложные ответы на простые вопросы // РМЖ. Мать и дитя. — 2020. — Т. 30. — № 2. — С. 105–111. — doi: <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-2-105-111> [Andreeva IV, Stetsiuk OU, Egorova OA. Respiratory tract infections in pediatrics: difficult answers to simple questions. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2020;3(2):105–111. doi: <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-2-105-111>]
41. Резолюция Экспертного совета «Принципы рациональной антибиотикотерапии респираторных инфекций у детей. Сохраним антибиотики для будущих поколений». 31 марта 2018 г., Москва // Педиатрия (Прил. к журн. *Consilium Medicum*). — 2018. — № 3. — С. 10–15. — doi: https://doi.org/10.26442/2413-8460_2018.3.10-15 [Resolution of the Expert Council “Principles of rational antibiotic therapy of respiratory infections in children. Let's preserve antibiotics for future generations”. March 31, 2018, Moscow. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2018;(3):10–15. (In Russ). doi: https://doi.org/10.26442/2413-8460_2018.3.10-15]
42. Стецюк О.У., Андреева И.В., Егорова О.А. Антибиотикорезистентность основных возбудителей ЛОР-заболеваний // РМЖ. Медицинское обозрение. — 2019. — Т. 3. — № 9-2. — С. 78–83. [Stetsiuk OU, Andreeva IV, Egorova OA. Antibiotic resistance of the main ENT pathogens. *RMJ. Medical Review.* 2019;3(9-2):78–83. (In Russ.)]
43. Hocqueloux L, Guinard J, Buret J, et al. Do penicillins really increase the frequency of a rash when given during Epstein-Barr Virus primary infection? *Clin Infect Dis.* 2013;57(11):1661–1662. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/cit553>
44. Dibek Misirlioglu E, Guvenir H, Ozkaya Parlakay A, et al. Incidence of Antibiotic-Related Rash in Children with Epstein-Barr Virus Infection and Evaluation of the Frequency of Confirmed Antibiotic Hypersensitivity. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;176(1):33–38. doi: <https://doi.org/10.1159/000481988>
45. Mahakit P, Vicente JG, Butt DI, et al. Oral clindamycin 300 mg BID compared with oral amoxicillin/clavulanic acid 1 g BID in the outpatient treatment of acute recurrent pharyngotonsillitis caused by group a beta-hemolytic streptococci: an international, multicenter, randomized, investigator-blinded, prospective trial in patients between the ages of 12 and 60 years. *Clin Ther.* 2006;28(1):99–109. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.01.006>
46. Munck H, Jorgensen AW, Klug TE. Antibiotics for recurrent acute pharyngo-tonsillitis: systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(7):1221–1230. doi: <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3245-3>
47. Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics.* 2004;113:866–882. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.113.4.866>
48. Granizo JJ, Giménez MJ, Barberán J, et al. Efficacy of cefditoren in the treatment of upper respiratory tract infections: a pooled analysis of six clinical trials. *Rev Esp Quimioter.* 2008;21(1):14–21.
49. Pichichero ME, Casey JR. Bacterial eradication rates with shortened courses of 2nd- and 3rd-generation cephalosporins versus 10 days of penicillin for treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;59(2):127–130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2007.04.010>
50. Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med.* 2012;42(5):612–620. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2011.05.035>
51. Pichichero ME. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;57(3 Suppl):13S–18S. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.12.004>
52. Atanasković-Marković M, Velicković TC, Gavrović-Jankulović M, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins and penicillins and their cross-reactivity in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16(4):341–347. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2005.00280.x>
53. Norton AE, Konvinse K, Phillips EJ, Broyles AD. Antibiotic Allergy in Pediatrics. *Pediatrics.* 2018;141(5):e20172497. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-2497>
54. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(2):300–327. doi: <https://doi.org/10.1111/cea.12468>
55. Granowitz EV, Brown RB. Antibiotic adverse reactions and drug interactions. *Crit Care Clin.* 2008;24(2):421–442, xi. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2007.12.011>
56. Har D, Solensky R. Penicillin and Beta-Lactam Hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(4):643–662. doi: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2017.07.001>
57. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA.* 2019;321(2):188–199. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19283>
58. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in β-Lactam Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(1):72–81. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.08.027>
59. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В. и др. Фармакотерапия гнойно-воспалительной патологии ЛОР-органов: методические рекомендации ДЗ г. Москвы. — М.: Изд-во ДЗ г. Москвы; 2018. — С. 55. [Kryukov AI, Kunel'skaya NL, Gurov AV, et al. Farmakoterapiya gnoino-vospalitel'noi patologii LOR-organov: Methodological recommendations of the Moscow City Department of Health. Moscow: Publishing house of the Moscow City Department of Health; 2018. p. 55. (In Russ).]
60. Сидоренко С.В. Проблемы этиотропной терапии внебольничных инфекций дыхательных путей // *Consilium Medicum.* — 2002. — Т. 4. — № 1. — С. 4–9. [Sidorenko SV. Problemy etiotropnoi terapii vnebol'nichnykh infektsii dykhatel'nykh putei. *Consilium Medicum.* 2002;4(1):4–9 (In Russ).]
61. Altamimi S, Khalil A, Khalaiwi KA, et al. Short-term late-generation antibiotics versus longer term penicillin for acute streptococcal pharyngitis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(8):CD004872. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004872.pub3>
62. van Driel ML, De Sutter AI, Habraken H, et al. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9(9):CD004406. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004406.pub4>
63. Waitayangkoon P, Moon SJ, Tirupur Ponnusamy JJ, et al. Long-Term Safety Profiles of Macrolides and Tetracyclines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Pharmacol.* 2024;64(2):164–177. doi: <https://doi.org/10.1002/jcpb.2358>
64. Hansen MP, Scott AM, McCullough A, et al. Adverse events in people taking macrolide antibiotics versus placebo for any indication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1(1):CD011825. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011825.pub2>
65. Шпынев К.В., Кречикова О.И., Кречиков В.А., Козлов Р.С. Streptococcus pyogenes: характеристика микроорганизма, выделение, идентификация и определение чувствительности к антибактериальным препаратам // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2007. — Т. 9. — № 2. — С. 104–120. [Shpynev KV, Kretchikova OI, Kretchikov VA, Kozlov RS. Streptococcus pyogenes: Characteristics of the Pathogen, Isolation, Identification and Susceptibility Testing. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2007;9(2):104–120. (In Russ).]
66. Андреева И.В., Стецюк О.У., Азовская О.В., Козлов Р.С. Терапия острого тонзиллофарингита: современные рекомендации и российские особенности // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2013. — Т. 15. — № 3. — С. 198–211. [Andreeva IV, Stetsiuk OU, Azovskova OV, Kozlov RS. Treatment of Acute Tonsillitis/Pharyngitis: Current Guidelines and Russian Local Situation. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2013;15(3):198–211. (In Russ).]
67. Casey JR, Pichichero ME. Higher dosages of azithromycin are more effective in treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Clin Infect Dis.* 2005;40(12):1748–1755. doi: <https://doi.org/10.1086/430307>
68. Kaplan EL, Gooch III WM, Notario GF, Craft JC. Macrolide therapy of group A streptococcal pharyngitis: 10 days of macrolide therapy (clarithromycin) is more effective in streptococcal eradication than 5 days (azithromycin). *Clin Infect Dis.* 2001;32(12):1798–1802. doi: <https://doi.org/10.1086/320745>
69. Addy LD, Martin MV. Clindamycin and dentistry. *Br Dent J.* 2005;199(1):23–26. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4812535>
70. Bombassaro AM, Wetmore SJ, John MA. Clostridium difficile colitis following antibiotic prophylaxis for dental procedures. *J Can Dent Assoc.* 2001;67(1):20–22.
71. Seppala H, Nissinen A, Jarvinen H, et al. Resistance to erythromycin in group A streptococci. *N Engl J Med.* 1992;326:292–297. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199201303260503>

72. Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(11):CD000023. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000023.pub4>
73. Linder JA, Bates DW, Lee GM, Finkelstein JA. Antibiotic treatment of children with sore throat. *JAMA.* 2005;294(18):2315–2322. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.294.18.2315>
74. Passali D, Volonte M, Passali GS, et al. Efficacy and safety of ketoprofen lysine salt mouthwash versus benzylamine hydrochloride mouthwash in acute pharyngeal inflammation: a randomized, single-blind study. *Clin Ther.* 2001;23(9):1508–1518. doi: [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(01\)80123-5](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(01)80123-5)
75. Bellussi L, Biagini C. Antiphlogistic therapy with ketoprofen lisine salt vs nimesulide in secretive otitis media, rhinitis, pharyngitis/tonsillitis/tracheitis. *Otorinolaringologia.* 1996;46(1):49–57.
76. Sadeghirad B, Siemieniuk RAC, Brignardello-Petersen R, et al. Corticosteroids for treatment of sore throat: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2017;358:j3887. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j3887>
77. de Cassan S, Thompson MJ, Perera R, et al. Corticosteroids as standalone or add-on treatment for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;5(5):CD008268. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008268.pub3>
78. Rezk E, Nofal YH, Hamzeh A, et al. Steroids for symptom control in infectious mononucleosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(11):CD004402. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004402.pub3>
79. Olympia RP, Khine H, Avner JR. Effectiveness of oral dexamethasone in the treatment of moderate to severe pharyngitis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159(3):278–282. doi: <https://doi.org/10.1001/archpedi.159.3.278>
80. Thomas M, Del Mar C, Glasziou P. How effective are treatments other than antibiotics for acute sore throat? *Br J Gen Pract.* 2000;50(459):817–820.
81. Оказание стационарной помощи детям. Руководство по лечению наиболее распространенных болезней у детей: карманный справочник. — 2-е изд. — М.: Всемирная организация здравоохранения; 2013. — 452 с. [Okazanie statsionarnoi pomoshchi detyam. Rukovodstvo po lecheniyu naibolee rasprostrannennykh boleznei u detei: A pocket reference. 2nd edn. Moscow: World Health Organization; 2013. 452 p. (In Russ.)] Доступно по: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/81170/9789244548370_rus.pdf. Ссылка активна на 07.04.2025.
82. Федеральные клинические рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи при острой лихорадке у детей / Союз педиатров России. Российское общество скорой медицинской помощи. — М.: Минздрав России; 2015. — 10 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu skoroi meditsinskoi pomoshchi pri ostroj likhoradke u detei. Union of Pediatricians of Russia. Russian Society of Emergency Medical Care. Moscow: Ministry of Health of Russia; 2015. 10 p. (In Russ.)]
83. Popovych V, Koshelev I, Malofitichuk A, et al. A randomized, open-label, multicenter, comparative study of therapeutic efficacy, safety and tolerability of BNO 1030 extract, containing marshmallow root, chamomile flowers, horsetail herb, walnut leaves, yarrow herb, oak bark, dandelion herb in the treatment of acute nonbacterial tonsillitis in children aged 6 to 18 years. *Am J Otolaryngol.* 2019;40(2):265–273. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2018.10.012>
84. Дронов И.А., Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Великорецкая М.Д. Применение растительного лекарственного препарата комплексного действия в лечении рецидивирующего тонзиллопаринита у детей // Вопросы практической педиатрии. — 2020. — Т.15. — № 4. — С. 16–24. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2020-4-16-24> [Dronov IA, Geppe NA, Kolosova NG, Velikoretskaya MD. A combination herbal medicine in the treatment of children with recurrent tonsillopharyngitis. *Voprosy prakticheskoi pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics.* 2020;15(4):16–24. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2020-4-16-24>]
85. Вавилова В.П., Абрамов-Соммарива Д., Стайndl Г. и др. Клиническая эффективность и переносимость препарата Тонзилгон® Н при лечении рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей у детей: неинтервенционное исследование в России // РМЖ. — 2017. — № 5. — С. 350–358. [Vavilova VP, Abramov-Sommariva D, Steindl H, et al. Clinical effectiveness and tolerability of Tonsilgon® N in the treatment of recurrent upper respiratory tract infections in children: a non-interventional study in Russia. *RMJ.* 2017(5):350–358. (In Russ.)]
86. Намазова-Баранова Л.С., Харит С.М., Тузанкина И.А. и др. Результаты многоцентрового исследования применения препарата пидотимод для профилактики острых респираторных инфекций у часто болеющих детей // Вопросы современной педиатрии. — 2010. — Т. 9. — № 2. — С. 40–44. [Namazova-Baranova LS, Kharit SM, Tuzankina IA, et al. Results of multicenter study of pidotimod for the prophylaxis of acute respiratory infections in frequently ailing children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2010;9(2):40–44. (In Russ.)]
87. Никифорова Г.Н., Волкова К.Б. Новые возможности терапии воспалительных заболеваний глотки // *Consilium Medicum.* — 2015. — Т. 17. — № 11. — С. 103–107. [Nikiforova GN, Volkova KB. New opportunities therapy of inflammatory diseases of the pharynx. *Consilium Medicum.* 2015;17(11):103–107. (In Russ.)]
88. Degeorge KC, Ring DJ, Dalrymple SN. Treatment of the Common Cold. *Am Fam Physician.* 2019;100(5):281–289.
89. Пальчун В.Т., Лучихин Л.А., Крюков А.И. Воспалительные заболевания глотки: руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. — 288 с. [Pal'chun VT, Luchikhin LA, Kryukov AI. *Vospalitel'nye zabolevaniya glotki:* Guide for doctors. Moscow: GEOTAR- Media; 2012. 288 p. (In Russ.)]
90. Кляритская И.Л., Максимова Е.В., Григоренко Е.И. и др. Современные аспекты диетотерапии в Российской Федерации // Крымский терапевтический журнал. — 2018. — № 2. — С. 26–31. [Klaritskaia IL, Maksimova EV, Grigorenko EI. Modern aspects of diet therapy in the Russian Federation. *Crimean Journal of Internal Diseases.* 2018;(2):26–31. (In Russ.)]
91. Дайхес Н.А., Давудов Х.Ш., Шкода А.С., Элькун Г.Б. Рациональный выбор обезболивающей терапии у больных после тонзиллэктомии // Вестник оториноларингологии. — 2006. — № 6. — С. 66–68. [Daikhes NA, Davudov KhSh, Shkoda AS, El'kun GB. Ratsional'nyi vybor obezbolivayushchei terapii u bol'nykh posle tonzillektomii. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2006;(6):66–68. (In Russ.)]
92. Jain N, Lansiaux E, Reinis A. Group A streptococcal (GAS) infections amongst children in Europe: Taming the rising tide. *New Microbes New Infect.* 2022;51:101071. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2022.101071>.
93. Gregori G, Righi O, Rizzo P, et al. Reduction of group A beta-hemolytic streptococcus pharyngo-tonsillar infections associated with use of the oral probiotic Streptococcus salivarius K12: a retrospective observational study. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:87–92. doi: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S96134>
94. Di Pierro F, Adamo T, Rapacioli G, et al. Clinical evaluation of the oral probiotic Streptococcus salivarius K12 in the prevention of recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by Streptococcus pyogenes in adults. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13(3):339–343. doi: <https://doi.org/10.1517/14712598.2013.758711>
95. Di Pierro F, Colombo M, Zanvit A, et al. Use of Streptococcus salivarius K12 in the prevention of streptococcal and viral pharyngotonsillitis in children. *Drug Health Patient Saf.* 2014;6:15–20. doi: <https://doi.org/10.2147/DHPS.S59665>
96. Bitar MA, Saade R. The role of OM-85 BV (Broncho-Vaxom) in preventing recurrent acute tonsillitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77(5):670–673. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.01.009>
97. Schaad UB. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World J Pediatr.* 2010;6(1):5–12. doi: <https://doi.org/10.1007/s12519-010-0001-x>
98. СП 3.1.2.3149-13. Профилактика стрептококковой (группы А) инфекции: санитарно-эпидемиологические правила. Роспотребнадзор; 2013. [SP 3.1.2.3149-13. Profilaktika streptokokkovoї (gruppy A) infektsii: Sanitary and epidemiological rules. Rospotrebnadzor; 2013. (In Russ.)]
99. МУ 3.1.1885-04. Эпидемиологический надзор и профилактика стрептококковой (группы А) инфекции: методические указания. Роспотребнадзор; 2004. [MU 3.1.1885-04. Epidemiologicheskii nadzor i profilaktika streptokokkovoï (gruppy A) infektsii: metodicheskie ukazaniya: Methodological guidelines. Rospotrebnadzor; 2004. (In Russ.)]

Н.П. Шимкова¹, М.А. Снегуренко¹, Е. Юнкевич¹, Н.В. Климина², А.А. Шепина², Л.Е. Ларина¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российской Федерации

² Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российской Федерации

Гликогеноз Ib типа в компаунд-гетерозиготном состоянии: клинический случай

Автор, ответственный за переписку:

Шимкова Николь Павловна, студентка Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7, тел.: +7 (937) 190-52-79, e-mail: shimkova.nikol@mail.ru

Обоснование. Гликогеноз Ib типа (Glycogen Storage Disease Type Ib) — это наследственное аутосомно-рецессивное орфанное заболевание, связанное с дефицитом транспортного белка транслоказы глюкозо-6-фосфата и приводящее к избыточному накоплению гликогена в печени и других органах. Glyb встречается примерно у 20% пациентов с гликогенозом I типа и характеризуется разнообразием проявлений, что затрудняет диагностику. **Описание клинического случая.** Представлен клинический пример ранней диагностики Glyb у 5-месячного мальчика с отягощенным перинатальным анамнезом. Заболевание было заподозлено в связи с наличием у ребенка персистирующих нейтропении и гипогликемии, а также рецидивирующих бактериальных инфекций. Проведено полноэкомное секвенирование, на основании которого поставлен диагноз: «Glyb, обусловленный вариантами в гене SLC37A4: c.1108_1109delCT p.Leu370fs и c.85A>G p.Lys29Glu в компаунд-гетерозиготном состоянии». **Заключение.** Представленный клинический случай подчеркивает необходимость ранней диагностики Glyb. Это позволит своевременно начать специфическую терапию и улучшить прогноз для пациентов с данным заболеванием.

Ключевые слова: клинический случай, гликогеноз Ib типа, ранняя диагностика, нейтропения, гипогликемия, рецидивирующие бактериальные инфекции

Для цитирования: Шимкова Н.П., Снегуренко М.А., Юнкевич Е., Климина Н.В., Шепина А.А., Ларина Л.Е. Гликогеноз Ib типа в компаунд-гетерозиготном состоянии: клинический случай. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(2):178–183. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i2.2894>

ОБОСНОВАНИЕ

Гликогеноз Ib типа (Glycogen Storage Disease Type Ib) — это наследственное аутосомно-рецессивное орфанное заболевание, связанное с дефицитом транспортного белка транслоказы глюкозо-6-фосфата и приводящее к избыточному накоплению гликогена в печени и других органах. Glyb встречается примерно у 20% пациентов с гликогенозом I типа

и характеризуется разнообразием клинических и лабораторных проявлений, таких как рецидивирующие бактериальные инфекции, задержка физического развития, гепатомегалия, воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунные поражения щитовидной железы, нейтропения, гипогликемия, лактатацидоз, гиперурикемия, гиперлипидемия [1–3]. При этом инфекционные осложн-

Nikol P. Shimkova¹, Mariya A. Snegurenko¹, Eva Yunkevich¹, Nataliya V. Klimina², Anastasiya A. Shepina², Lyubov E. Larina¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Glycogen Storage Disease Type Ib in the Compound Heterozygous State: Case Report

Background. Glycogen Storage Disease Type Ib (GSDIb) is an inherited autosomal recessive orphan disease associated with a deficiency of the glucose—6-phosphate translocase transport protein and leading to excessive accumulation of glycogen in the liver and other organs. GSDIb occurs in about 20% of patients with type I glycogenosis and is characterized by a variety of manifestations, which makes diagnosis difficult. **Case report:** A clinical example of early diagnosis of GSDIb in a 5-month-old boy with a burdened perinatal history is presented. The disease was suspected due to the presence of persistent neutropenia and hypoglycemia in the child, as well as recurrent bacterial infections. Whole-exome sequencing was performed, on the basis of which the diagnosis was made: “GSDIb caused by variants in the SLC37A4 gene: c.1108_1109delCT p.Leu370fs и c.85A>G p.Lys29Glu in a compound heterozygous state”. **Conclusion.** The presented case report highlights the need for early diagnosis of GSDIb. This will allow timely initiation of specific therapy and improve the prognosis for patients with this disease.

Keywords: case report, glycogen storage disease type Ib, early diagnosis, neutropenia, hypoglycemia, recurrent bacterial infections

For citation: Shimkova Nikol P., Snegurenko Mariya A., Yunkevich Eva, Klimina Nataliya V., Shepina Anastasiya A., Larina Lyubov E. Glycogen Storage Disease Type Ib in the Compound Heterozygous State: Case Report. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(2):178–183. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i2.2894>

нения у пациентов с ГІb не только являются следствием нейтропении, но и ассоциированы с функциональными дефектами нейтрофилов и моноцитов: снижением их двигательной способности и активности [1, 2].

Учитывая вызываемые тяжелые клинические и лабораторные изменения, ГІb является тем заболеванием, которое часто протекает с неудовлетворительным прогнозом [1, 4]. Поэтому одна из задач, встающих перед современной медициной, — это повышение осведомленности о гликогеновой болезни, ее максимально ранняя диагностика и начало лечения. Именно эти мероприятия будут способствовать снижению смертности пациентов с ГІb. Доказано, что при достижении нормального уровня глюкозы состояние пациентов и их лабораторные показатели значительно улучшаются, а также снижается риск развития тяжелых осложнений, например острой почечной и печеночной недостаточности [1].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Представлен клинический пример пациента Т., мальчик.

31.08.2024 (5 мес) поступил в Морозовскую детскую городскую клиническую больницу (МДГКБ) с жалобами на покраснение и отек верхней губы. Было проведено вскрытие и дренирование абсцесса. 01.09.2024 появились лихорадка до 39 °C, снижение аппетита, эпизоды гипогликемии. В клиническом анализе крови (ОАК) выявлен агранулоцитоз.

Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей с угрозой преждевременных родов во II триместре. От родителей с неотягощенной наследственностью. Роды на 40-й нед путем кесарева сечения по причине хронической фетальной гипоксии, околоплодные воды зеленые. Масса при рождении — 3810 г, длина тела — 53 см. По шкале APGAR — 8/9 баллов. Диагностирована врожденная пневмония.

На 2-е сут жизни переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРITH) из-за нарастающей дыхательной недостаточности, интубирован. С целью купирования пневмонии проведен курс антибактериальной терапии (ампициллин + сульбактам, 70 мг/кг/; гентамицин, 4 мг/кг/сут). На 4-е сут экстубирован, на 5-е сут переведен из ОРИТ в неонатологическое отделение для продолжения лечения. Курс антибактериальной терапии завершен на 9-е сут жизни. Имела место преходящая неонатальная гипогликемия. В анализах крови отмечались нарастающая нейтропения (от 672 до 530 × 10⁹/л за время госпитализации), гипогликемия. Выписан на 15-е сут жизни с рекомендациями проведения ОАК для контроля лейкоцитарной формулы через 5–7 дней с определением дальнейшей тактики ведения по результатам обследования.

В возрасте 1 мес в контролльном ОАК: нейтропения с нарастанием ($447 \times 10^9/\text{л}$), в связи с чем повторно госпитализирован в неонатологическое отделение МДГКБ.

Грудное вскармливание по требованию. При нехватке грудного молока докорм безлактозной адаптированной молочной смесью до 100 мл 5–6 раз в сутки.

Физикальная диагностика

На момент последней госпитализации: длина тела — 68 см, масса тела — 8,3 кг, ИМТ — 17,9, площадь поверхности тела — 0,4 м². Физическое развитие соответствует возрасту.

При осмотре обращали на себя внимание:

- бледность кожных покровов;
- повязка на верхней губе с геморрагическим пропитыванием (после вскрытия и дренирования абсцесса);
- белый налет на языке;
- увеличенный, выступающий живот, мягкий и безболезненный при пальпации;
- печень, выступающая из-под края реберной дуги на 2,5 см, селезенка не пальтировалась;
- стул полуоформленный, разжиженный, со слизью, прожилками крови, желтый.

Диагностические процедуры

Клинический анализ крови (2–5-е сут жизни) — отмечалась нейтропения с тенденцией к нарастанию (нейтрофилы $0,672\text{--}0,604\text{--}0,530 \times 10^9/\text{л}$).

Госпитализация в неонатологическое отделение в возрасте 1 мес

Клинический анализ крови: сохранялась нейтропения (нейтрофилы $0,447 \times 10^9/\text{л}$). Миелограмма: бласты до 3,4%. Гранулоцитопоэз изменен: сужение до 25,5%, задержка созревания нейтрофилов. Лимфоцитопоэз изменен: клетки лимфоидного ряда составили 61,6%. Эритроцитопоэз сохранен. Эритропоэз нормобластный. Задержка созревания эритрокариоцитов на базофильных формах. Мегакариоциты в пределах референсных значений, шнуровка тромбоцитов сохранена. Клетки злокачественных новообразований не найдены.

УЗИ органов брюшной полости (ОБП): признаки выраженных диффузных изменений паренхимы печени с увеличением ее линейных размеров.

Консультация иммунолога: проведено обследование иммунологического статуса — уровень общих иммуноглобулинов А, М, G и клеточного иммунитета в пределах референсных значений, KREC и TREC в норме.

Консультация генетика: на основании клинико-анамнестических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований дифференциальная диагностика проводится среди врожденных нейтропений. Рекомендовано: полное секвенирование экзома.

Молекулярно-генетическое исследование — полное секвенирование экзома: выявлены варианты в гене SLC37A4: c.1108_1109delCT p.Leu370fs, c.85A>G p.Lys29Glu в компаунд-гетерозиготном состоянии. У матери ребенка выявлен вариант 11-119025270-CAG-C (ENST00000357590:c.1108_1109delCT, p.Leu370fs) в гене SLC37A4 в гетерозиготном состоянии. У отца ребенка выявлен вариант 11-119029285-T-C (ENST00000357590:c.85A>G, p.Lys29Glu) в гене SLC37A4 в гетерозиготном состоянии. Таким образом, подтвержден диагноз: «Гликоген тип Ib в компаунд-гетерозиготном состоянии».

Госпитализация в возрасте 5 мес

Клинический анализ крови: нейтропения ($0,58 \times 10^9/\text{л}$), лимфоцитоз ($9,56 \times 10^9/\text{л}$), моноцитоз ($1,99 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитоз ($528 \times 10^9/\text{л}$), эпизод гипогликемии (3,3 ммоль/л).

УЗИ органов брюшной полости: признаки увеличения линейных размеров печени и селезенки, умеренно выраженных диффузных изменений паренхимы печени.

УЗИ почек, ЭЭГ, ЭхоКГ: патологии не выявлено.

Клинический диагноз

Основной диагноз: E74.0 Гликогеноз тип Ib, обусловленный вариантами в гене SLC37A4: c.1108_1109delCT

p.Leu370fs, c.85A>G p.Lys29Glut в компаунд-гетерозиготном состоянии.

Сопутствующие заболевания: L02.0 Абсцесс верхней губы. D70 Агранулоцитоз.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводилась среди заболеваний, для которых характерна врожденная нейтропения. В круг дифференциальных диагнозов также включены наследственные синдромы, которым свойственна нейтропения (в том числе анемия Блекфана – Даймонда, синдромы Швахмана – Даймонда, Пирсона и др.). Однако клинических данных для постановки диагноза на момент осмотра недостаточно, в связи с чем генетиком было рекомендовано выполнение генетического панельного исследования, однако в период наблюдения ребенка его проведение не представлялось возможным. В возрасте 1 мес было выполнено полное секвенирование экзома, по результатам которого выставлен окончательный диагноз.

Медицинские вмешательства

В возрасте 1 мес был госпитализирован в неонатологическое отделение МДГКБ с сохраняющейся нейтропенией при контрольных лабораторных исследованиях (нейтрофилы $0,447 \times 10^9/\text{л}$ от 22.04.2024).

Была начата стимуляция лейкопоэза гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ). За время нахождения в отделении стимуляция лейкопоэза проводилась 6 раз в дозе 5–10 мкг/кг без явного эффекта. Динамика уровня нейтрофилов на фоне стимуляции Г-КСФ отражена на рис. 1. Учитывая агранулоцитоз, была проведена терапия внутривенным иммуноглобулином 1,5 г/кг.

В возрасте 5 мес ребенок поступил в МДГКБ с жалобами на покраснение и отек верхней губы. Было проведено вскрытие и дренирование абсцесса. Назначена антибактериальная терапия (цефтриаксон 50 мг/кг/сут, клиндамицин 10 мг/кг/сут).

Проведены инъекции Г-КСФ 80 мкг 31.08, 01.09 и 6.09 с положительным эффектом, уровни нейтрофилов представлены в таблице.

Для коррекции гипогликемии проводилась инфузационная терапия 10% раствором декстрозы.

Прогноз

Прогноз благоприятный, поскольку верный диагноз был поставлен в максимально ранние сроки, что позволило начать специфическую терапию.

Временная шкала

Хронология ключевых событий представлена на рис. 2.

Обсуждение

ГІb обусловлен мутацией гена *SLC17A4*, кодирующего микросомальный транспортный белок транслоказу глюкозо-6-fosфатазу (T1), и связан с избыточным накоплением гликогена нормальной структуры в печени, почках и слизистой оболочке кишечника [1, 5]. Все субстраты и продукты реакций, катализируемые T1, должны проходить через эндоплазматический ретикулум, поскольку там расположен активный центр данного фермента. Нейтропения и нарушение функции нейтрофилов относятся к специфическим проявлениям ГІb. Согласно источникам, недостаточность нейтрофилов может быть следствием нарушения транспорта глюкозы через клеточную мембрану полиморфноядерных лейкоцитов, поскольку транспорт глюкозо-6-фосфата играет существенную роль в процессах антиоксидантной защиты [6, 7].

Пациенты с нейтропенией находятся в группе риска тяжелых инфекционных осложнений по причине иммунной дисфункции. Для детей с ГІb характерны рецидивирующие отиты, гингивиты и абсцессы кожи [8]. Специфическим проявлением также являются воспалительные заболевания кишечника (кроноподобный колит), пациенты жалуются на диарею, лихорадку и язвы на слизистых оболочках [5, 9]. В некоторых случаях тяжелого поражения печени (аденомы, гепатоцеллюлярные

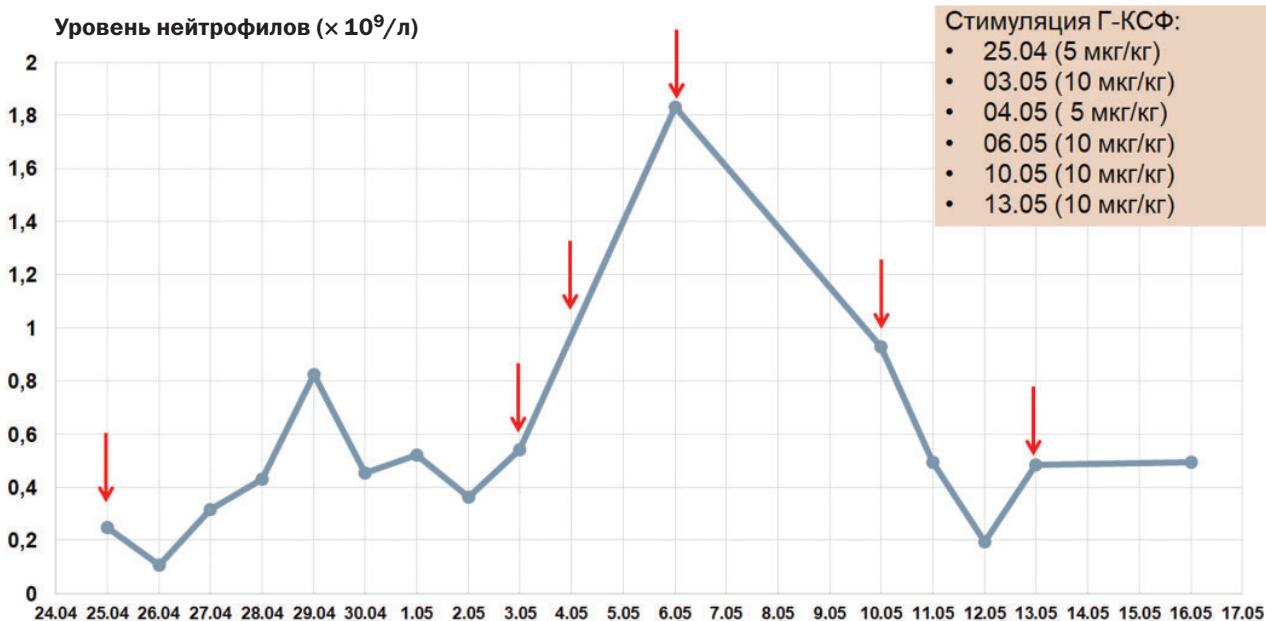


Рис. 1. Временная шкала уровня нейтрофилов при стимуляции Г-КСФ в возрасте 1 мес
Примечание. Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

Fig. 1. Timeline of neutrophil levels during G-CSF stimulation at the age of 1 month
Note. G-CSF (Г-КСФ) — granulocyte colony-stimulating factor.

Таблица. Временная шкала уровня нейтрофилов при стимуляции Г-КСФ в возрасте 5 мес

Table. Timeline of neutrophil levels during G-CSF stimulation at the age of 5 months

Дата	Доза Г-КСФ (мкг/кг)	Уровень нейтрофилов	
31.08.2024	10	4,7%	0,58
01.09.2024	10	—	0,58
02.09.2024	—	13,5%	2,32
05.09.2024	—	2,9%	0,25
06.09.2024	10	—	
07.09.2024	—	7,4%	0,75

Примечание. Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

Note. G-CSF (Г-КСФ) — granulocyte colony-stimulating factor.



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

Примечание. ОАК — общий анализ крови; МДГКБ — Морозовская детская городская клиническая больница; Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

Fig. 2. Patient T.: chronology of the course of the disease, key events and prognosis

Note. CBC (OAK) — complete blood count; MCCCH (МДГКБ) — Morozov Children's City Clinical Hospital, G-CSF (Г-КСФ) — granulocyte colony-stimulating factor.

карциномы, цирроз) больным требуется ортотопическая трансплантация печени, и хотя после этого возможно улучшение биохимических показателей крови, проблему нейтропении трансплантация не разрешает [10, 11].

Первой линией терапии ГІb является диетотерапия. При коррекции питания необходимо исключить из рациона пищевой сахар, так как его употребление усугубит лактатацидоз. Рекомендуется снизить употребление жиров в суточном рационе для коррекции дислипидемии, а также избегать длинных интервалов между приемами пищи для предотвращения гипогликемии [1].

На сегодняшний день для корректировки нейтропении и снижения риска рецидивов инфекционных заболеваний пациентам назначают рекомбинантный Г-КСФ [12, 13]. Это позволяет улучшить прогноз заболевания, снизив метаболические нарушения и рецидивы воспалительных процессов [2, 12].

На данный момент опубликованы результаты успешного применения эмпаглифлозина — ингибитора натрий-зависимого переносчика глюкозы 2-го типа. В результате у многих пациентов снижалось количество нейтрофилов и урежались эпизоды гипогликемии. Положительный эффект данного препарата у взрослых и детей позволял уменьшать дозу Г-КСФ, что способствовало улучшению клинической картины [14, 15].

Однако данному пациенту эмпаглифлозин не назначался, и гипогликемия корректировалась только путем

инфузионной терапии 10% декстрозы, возможно, это стало причиной более позднего наступления улучшения. В представленном клиническом случае у ребенка с выраженной нарастающей нейтропенией лечение было направлено на купирование инфекционного процесса и стимуляцию лейкопозза Г-КСФ в дозе до 10 мкг/кг многократно, удовлетворительные результаты наступили после 5 мес жизни.

Описаны возможности терапии ГІb с помощью применения аденоассоциированных вирусных векторов для введения транслоказы глюкозо-6-фосфата и трансплантации гепатоцитов для улучшения метаболических показателей [16]. Предварительные результаты испытаний на животных оказались многообещающими, что предполагает использование генной терапии в перспективе у людей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГІb — тяжелая генетическая патология, имеющая вариабельность в клинических проявлениях. Трудности молекулярно-генетической диагностики данного заболевания, а также дифференциальной диагностики между типами гликогеновой болезни повышают риск допущения ошибки в оценке прогноза и назначении дальнейшей терапии. Своевременное и оптимально подходящее лечение позволит пациентам с ГІb сохранить качество жизни.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

При поступлении в стационар мама ребенка подписала информированное согласие на использование персональных данных. В данной статье данные ребенка максимально деперсонализованы.

INFORMED CONSENT

Upon admission to the hospital, the child's mother signed an informed consent to the use of personal data. The child's data is maximally depersonalized.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.П. Шимкова — сбор и обработка медицинских данных, составление таблиц и графиков представленных результатов, написание статьи, итоговая переработка статьи.

М.А. Снегуренко — анализ медицинской документации, обзор научных публикаций по теме статьи, написание статьи, итоговая переработка статьи.

Е. Юнкевич — работа с отечественной и зарубежной научной литературой, формирование выводов исследования, написание текста статьи, итоговая переработка статьи.

Н.В. Климина — лечащий врач, клинико-диагностическая работа, утверждение окончательного варианта статьи.

А.А. Шепина — лечащий врач, клинико-диагностическая работа, утверждение окончательного варианта статьи.

Л.Е. Ларина — редактирование и утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Nikol P. Shimkova — collection and processing of medical data, compilation of tables and graphs of the presented results, writing, final revision.

Mariya A. Snegurenko — analysis of medical documentation, review of scientific publications on the topic of the article, writing, final revision.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Гликогеновая болезнь у детей: клинические рекомендации / Союз педиатров России. — Минздрав России; 2016. — 53 с. [Glikogenovaya bolez' u detei: Clinical guidelines. Union of Pediatricians of Russia. Ministry of Health of Russian Federation; 2016. 53 p. (In Russ.)]
- Сурков А.Н., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. и др. Болезнь накопления гликогена Ib типа: современное понимание патогенеза нейтропении и перспективы ее лечения эмпаглифлозином // Педиатрическая фармакология. — 2023. — Т. 20. — № 5. — С. 498–506. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2646> [Surkov AN, Baranov AA, Namazova-Baranova LS, et al. Glycogen storage disease type Ib: modern understanding of the pathogenesis of neutropenia and prospects for its treatment with empagliflozin. *Pediatricheskaya farmakologiya* — *Pediatric pharmacology*. 2023;20(5):498–506. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2646>]
- Dale DC, Bolyard AA, Marrero T, et al. Neutropenia in glycogen storage disease Ib: outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Curr Opin Hematol*. 2019;26(1):16–21. doi: <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000474>
- Гимаев И.А., Бондарь В.А., Лушникова Е.Ю. и др. Гликогеновая болезнь 1b типа: медико-социальная настороженность // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. — 2020. — Т. 23. — № 1. — С. 57–62. — doi: <https://doi.org/10.17816/MSER34225> [Gimaev IA, Bondar VA, Lushnikova EY, et al. Glycogen-storage disease type 1: medical and social alertness. *Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation*. 2020;23(1):57–62. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/MSER34225>]
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Сурков А.Н. и др. Ведение детей с гликогеновой болезнью (нозологические формы с поражением печени). Современные клинические рекомендации // Педиатрическая фармакология. — 2020. — № 17. — С. 303–317. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i4.2159> [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Surkov AN, et al. Management of Children with Glycogen Storage Disease (Liver Involvement Forms). Best Practice Guidelines. *Pediatricheskaya farmakologiya* — *Pediatric pharmacology*. 2020;17(4):303–317. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i4.2159>]
- Gümüş E, Özén H. Glycogen storage diseases: An update. *World J Gastroenterol*. 2023;29(25):3932–3963. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i25.3932>
- Leuzzi R, Bánhegyi G, Kardon T, et al. Inhibition of microsomal glucose-6-phosphate transport in human neutrophils results in apoptosis: a potential explanation for neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type 1b. *Blood*. 2003;101(6):2381–2387. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2002-08-2576>
- Dababneh R, Shawabkeh A, Gharaibeh S, et al. Periodontal Manifestation of Type Ib Glycogen Storage Disease: A Rare Case Report. *Clin Adv Periodontics*. 2020;10(3):150–154. doi: <https://doi.org/10.1002/cap.10112>
- Saltik-Temizel IN, Koçak N, Ozen H, et al. Inflammatory bowel disease-like colitis in a young Turkish child with glycogen storage disease type 1b and elevated platelet count. *Turk J Pediatr*. 2005;47(2):180–182.
- Готье С.В., Цирульникова О.М., Мнацакян Д.С. и др. Трансплантация печени у детей с болезнями накопления гликогена: оценка риска и необходимости ее проведения // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2013. — Т. 15. — № 1. — С. 67–74. — doi: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2013-1-67-74> [Gautier SV, Tsirulnikova OM, Mnatsakanyan DS, et al. Liver transplantation in children with glycogen storage diseases: risk assessment and necessity of this procedure. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2013;15(1):67–74. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2013-1-67-74>]

Eva Yunkevich — work with domestic and foreign scientific literature, formation the conclusions of the study, writing, final revision.

Nataliya V. Klimina — attending physician, clinical diagnostic work, approval of the final version of the article.

Anastasiya A. Shepina — attending physician, clinical diagnostic work, approval of the final version of the article.

Lyubov E. Larina — editing and approval of the final version of the article.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID**Н.П. Шимкова**

<https://orcid.org/0009-0001-6896-6050>

М.А. Снегуренко

<https://orcid.org/0009-0004-0404-813X>

Е. Юнкевич

<https://orcid.org/0009-0009-4302-2748>

Л.Е. Ларина

<https://orcid.org/0000-0002-0735-7139>

Н.В. Климина

<https://orcid.org/0009-0006-8765-6193>

А.А. Шепина

<https://orcid.org/0009-0000-1548-4018>

11. Martin AP, Bartels M, Schreiber S, et al. Successful staged kidney and liver transplantation for glycogen storage disease type Ib: A case report. *Transplant Proc.* 2006;38(10):3615–3619. doi: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2006.10.160>
12. Visser G, Rake JP, Labrune P, et al. Consensus guidelines for management of glycogen storage disease type 1b — European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. *Eur J Pediatr.* 2002;161(Suppl 1):S120–S123. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-002-1017-6>
13. Visser G, Rake JP, Fernandes J, et al. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I. *J Pediatr.* 2000;137(2):187–191. doi: <https://doi.org/10.1067/mpd.2000.105232>
14. Wortmann SB, Van Hove JLK, Derkx TGJ, et al. Treating neutropenia and neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type Ib with an SGLT2 inhibitor. *Blood.* 2020;136(9):1033–1043. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2019004465>
15. Rossi A, Miele E, Fecarotta S, et al. Crohn disease-like enterocolitis remission after empagliflozin treatment in a child with glycogen storage disease type Ib: a case report. *Ital J Pediatr.* 2021;47(1):149. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01100-w>
16. Yiu WH, Pan CJ, Allamarvdasht M, et al. Glucose-6-phosphate transporter gene therapy corrects metabolic and myeloid abnormalities in glycogen storage disease type Ib mice. *Gene Ther.* 2007;14(3):219–226. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.gt.3302869>

Статья поступила: 09.02.2025, **принята к печати:** 16.04.2025
The article was submitted 09.02.2025, **accepted for publication** 16.04.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Шимкова Николь Павловна, студентка [**Nikol P. Shimkova**, student]; **адрес:** 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7 [**address:** 1, Ostrovityanova Str., building 7, Moscow, 117997, Russian Federation]; **телефон:** +7 (937)190-52-79; **e-mail:** shimkova.nikol@mail.ru

Снегуренко Мария Антоновна, студентка [**Maria A. Snegurenko**, student]; **e-mail:** snezhinka8328@mail.ru

Юнкевич Ева, студентка [**Eva Yunkevich**, student]; **e-mail:** jevajunkevic@gmail.com

Климина Наталья Васильевна [**Natalia V. Klimina**, MD]; **e-mail:** glory-n@ya.ru

Шепина Анастасия Александровна [**Anastasia A. Shepina**, MD]; **e-mail:** shepinastja95@gmail.com

Ларина Любовь Евгеньевна, к.м.н. [**Liubov E. Larina**, MD, PhD]; **e-mail:** yaginia@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 4866-4339

Е.А. Коваленкова, С.А. Коваленкова, Д.С. Крутиков

Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Российская Федерация

Клинический случай синдрома Ретта: опыт наблюдений за ребенком старшего дошкольного возраста

Автор, ответственный за переписку:

Коваленкова Софья Андреевна, студентка 5-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет

Адрес: 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28, тел.: +7 (915) 633-06-03, e-mail: kovalenkova.sofya@mail.ru

Обоснование. Синдром Ретта — редкое нейропсихическое нарушение, которое связано со спорадическими мутациями X-сцепленного гена метил-CpG-связывающего белка 2 (MECP2). Учитывая высокую значимость ранней диагностики, необходимость в мультидисциплинарном подходе к лечению и поддержке таких детей, исследование клинических случаев синдрома Ретта имеет особое значение для повышения осведомленности и улучшения качества жизни пациентов и их семей. **Описание клинического случая.** В статье описана клиническая картина синдрома Ретта у девочки П., родившейся от вторых естественных родов на 40-й нед с массой тела при рождении 3200 г. До дебюта заболевания отклонений в формировании психомоторных навыков у ребенка не отмечалось. Однако к двум годам начали проявляться характерные симптомы: потеря речи, стереотипные движения, эквинусная походка, бруксизм, общение взглядом. Диагноз синдрома Ретта был подтвержден при молекулярно-генетическом исследовании: выявлена мутация X-сцепленного гена метил-CpG-связывающего белка 2 (MECP2). **Заключение.** Данный клинический случай демонстрирует необходимость информированности врачей для своевременного выявления заболевания и мультидисциплинарного подхода к его диагностике и коррекции. Использование ДНК-скрининга для раннего выявления заболеваний значительно повышает шансы на эффективное лечение и реабилитацию.

Ключевые слова: синдром Ретта, старший дошкольный возраст, нейропсихическое нарушение, мутация

Для цитирования: Коваленкова Е.А., Коваленкова С.А., Крутиков Д.С. Клинический случай синдрома Ретта: опыт наблюдений за ребенком старшего дошкольного возраста. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(2):184–188. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i2.2872>

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром Ретта является орфанным прогрессирующим генетическим нейропсихическим заболеванием. Частота синдрома Ретта, по данным исследований, составляет примерно от 5 до 10 случаев на 100 тыс. девочек по всему миру [1]. Это заболевание, как правило, проявляется в возрасте от 6 до 18 мес, когда у детей отмечаются регресс ранее приобретенных навыков и развитие множества специфических симптомов,

таких как замедление роста окружности головы, нарушения походки, потеря целенаправленных движений рук, которые часто заменяются стереотипными движениями, а также потеря речи и нарушения дыхания [2].

Синдром Ретта классифицируется на типичную, атипичную и вариативную формы, что свидетельствует о сложном фенотипе заболевания, примерно в 90% зарегистрированных случаев болезнь вызывается мутациями в гене метил-CpG-связывающего белка 2 (MECP2) [2].

Ekaterina A. Kovalenkova, Sofya A. Kovalenkova, Dmitry S. Krutikov

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

Clinical Case of Rett Syndrome: the Experience of Observing Older Preschooler

Background. Rett syndrome is a rare neuropsychiatric disorder associated with sporadic mutations in the X-linked methyl-CpG binding protein 2 (MECP2) gene. Considering the cruciality of early diagnosis, the necessity of multidisciplinary approach in the management and support of such children, the study of Rett syndrome clinical cases is essential to raise awareness and improve the patients and their families' quality of life. **Clinical case description.** This article describes the clinical picture of Rett syndrome in girl P., born from second natural delivery at the 40th week of gestation, weight at birth – 3200 g. There were no deviations in psychomotor skills development before disease onset. However, classic manifestations have appeared by the age of two: alalia, motor stereotypy, equinus gait, bruxism, communication via sight. The Rett syndrome was confirmed via molecular genetic study: mutation in the X-linked methyl-CpG binding protein 2 (MECP2) gene was revealed. **Conclusion.** This clinical case demonstrates the importance to inform doctors about timely disease detection and multidisciplinary approach to its diagnosis and management. The use of DNA screening for early disease detection greatly improves the chances of effective treatment and rehabilitation.

Keywords: Rett syndrome, older preschool age, psychoneurological disorders, mutation

For citation: Kovalenкова Екатерина А., Коваленкова Софья А., Крутиков Дмитрий С. Clinical Case of Rett Syndrome: the Experience of Observing Older Preschooler. *Pediatriccheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(2):184–188. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i2.2872>

Мутации приводят к нарушению развития нейронов и образованию аксодендритных связей, что объясняет широкий спектр неврологических и неневрологических проявлений, включая аномалии дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, скелетной и других систем [3].

Первое описание мозга при синдроме Ретта было сделано К. Джеллингером (K. Jellinger) и Ф. Зайтельбергером (F. Seitelberger) в 1986 г. Они отметили, что мозг был маленьким и что в компактной части черной субстанции было меньше меланина, чем в мозге здоровых людей [4, 5].

Хотя традиционно считалось, что это заболевание поражает только девочек, в настоящее время зарегистрированы случаи проявления синдрома Ретта и у мальчиков, у которых обнаруживают те же мутации, что и у девочек, однако они совместимы с жизнью при условии мозаичизма хромосомного набора при синдроме Кайнфельтера (кариотип 47,XXY/46,XY) или соматического мозаичизма по *MECP2*-мутации [6, 7].

При синдроме Ретта возникает необходимость в междисциплинарном подходе к лечению, так как болезнь затрагивает функции не только нервной системы, но и других органов, что требует внимания со стороны специалистов разных профилей. Важны раннее выявление и комплексная реабилитация, чтобы максимально улучшить качество жизни пациентов и их семей.

Уникальность представляемого в статье клинического случая заключается в своевременной диагностике заболевания у пациента со значительной регрессией навыков. Цель описания — проанализировать течение синдрома Ретта и оценить эффективность реабилитационных мероприятий.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациентка П., 5 лет. Дата рождения: 29.03.2018. Из анамнеза известно, что ребенок родился от вторых своевременных родов, оценка по шкале APGAR — 9/9. Масса тела при рождении составила 3200 г, длина — 50 см. Грудное вскармливание продолжалось до года. В течение первых 12 мес жизни девочка развивалась по возрасту: сидела с 6 мес, ходила с 1 года 1 мес, произносила первые простые осознанные слова (мама, папа, баба) и активно слушала чтение.

Однако к 1,5 годам у пациентки начался регресс в развитии: она перестала произносить слова, слушать чтение, выбирать игрушки и собирать пирамидку. Увлечение ограничилось только просмотром мультфильмов. В возрасте 2 лет девочка была направлена к неврологу в связи с задержкой нервно-психического развития. Первоначально было заподозрено расстройство аутистического спектра, однако после консультации с генетиком и сдачи анализов был подтвержден синдром Ретта.

Физикальная диагностика

При обследовании у девочки наблюдались следующие симптомы: потеря речи и навыков общения, стереотипные движения рук, эквинусная походка, бруксизм; психомоторное развитие значительно отставало от нормы. По остальным органам и системам — без особенностей.

Предварительный диагноз

Синдром Ретта.

Диагностические процедуры

В возрасте 2 лет педиатр обратил внимание на задержку нервно-психического развития и направил

девочку к неврологу. Невролог заподозрил расстройство аутистического спектра, направил на консультацию к генетику. Генетик предположил синдром Ретта и направил на генетический анализ. При молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация Х-сцепленного гена *MECP2* — мутация c.468C>G (*p.D156E*) в гетерозиготном состоянии, что позволило установить диагноз синдрома Ретта.

20.10.2022 (в возрасте 4 лет) была проведена электроэнцефалография (ЭЭГ) в состоянии ночного сна. Выявлено нарастание эпилептиформной активности на начальной стадии сна. Наблюдаются пароксизмы, сопровождающиеся повторяющимися двигательными стереотипиями и плачем, которые трактуются как фокальные эпилептические приступы.

При обследовании на дефицит витамина D был сдан анализ на уровень 25-(ОН)D, значения в пределах нормы.

Клинический диагноз

Синдром Ретта, связанный со спорадическими мутациями Х-сцепленного гена метил-СрG-связывающего белка 2 (*MECP2*).

Дифференциальная диагностика

В диагностическом аспекте важно проводить тщательную дифференциальную диагностику синдрома Ретта и других расстройств, таких как синдром Ангельмана, аутизм, детский церебральный паралич, врожденные нарушения обмена веществ, тяжелый интеллектуальный дефицит и эпилепсия, особенно при наличии эпилептических приступов и стереотипных движений [8, 9]. Также следует учитывать возможность наличия вариантов в гене *VAMP2* у пациентов с похожими клиническими проявлениями, что может быть значимым для уточнения диагноза [10].

Медицинские вмешательства

Пациентка получает следующую терапию, назначенную неврологом: рисперидон 1% — краткосрочное симптоматическое лечение непрекращающейся агрессии по 0,5 мл 2 раза в день для стабилизации психического состояния; толперизон 50 мг 1/2 таблетки при возбудимости и мышечных спазмах; макрогол по необходимости — при возникновении запора.

Проведены занятия с логопедом, физиотерапевтом, назначены курсы массажа. Реабилитационные мероприятия проводились 3 раза в неделю в течение 6 мес.

Динамика и исходы

На момент обследования у пациентки отмечается грубая задержка психоречевого развития. После регресса навыков, произошедшего в 1,5 года, наблюдается полная утрата речи с сохранением невербальных форм коммуникации (эмоциональные реакции, зрительный контакт). Когнитивные функции характеризуются частичным пониманием простых бытовых инструкций, способностью узнавать близких и проявлять к ним привязанность, однако целенаправленная игровая деятельность полностью отсутствует.

На фоне комплексной терапии достигнуты положительные изменения. В неврологическом статусе отмечаются улучшение координации движений, проявляющееся в более уверенном захвате предметов, а также снижение частоты стереотипных движений в периоды бодрствования. По данным ЭЭГ, удалось добиться контроля эпилептической активности, которая в настоящее время регистрируется только в начальной стадии сна.

В эмоционально-поведенческой сфере наблюдается уменьшение эпизодов раздражительности и агрессии, что связано с эффектом рисперидона.

Однако сохраняются неврологические симптомы: стереотипные движения рук, эквинусная походка, бруксизм. Продолжают отмечаться фокальные эпилептические приступы во сне. Когнитивные функции остаются значительно сниженными, хотя сохраняются элементарные формы коммуникации.

Динамика на фоне проводимой терапии демонстрирует положительную тенденцию. Симптоматическое лечение в сочетании с реабилитационными мероприятиями позволило добиться улучшения моторики и стабилизации эмоционального состояния. В ходе 6-месячной реабилитационной программы отмечена следующая динамика: в первые 2 мес наблюдалось усиление стереотипий и эмоциональная лабильность как проявление адаптационного периода, однако к 3-му мес улучшилась координация и снизилась частота стереотипных движений.

Перспективы дальнейшего наблюдения включают в себя продолжение медикаментозной терапии с регулярным ЭЭГ-мониторингом и комплекса реабилитационных мероприятий в соответствии с индивидуальными потребностями пациентки.

Прогноз

Прогноз для пациентки с синдромом Ретта зависит от нескольких факторов. В аспекте здоровья важными являются факторы риска, такие как возраст начала реабилитации и степень регрессии. Раннее вмешательство может улучшить исходы, в то время как более выраженные нарушения могут затруднить восстановление. Факторы благоприятного прогноза включают в себя активное участие в реабилитационных программах и поддержку семьи, что может способствовать улучшению моторных и речевых навыков. В аспекте социальной адаптации также имеются свои особенности. Факторы риска включают в себя социальную изоляцию и возможные психоэмоциональные расстройства, которые могут негативно сказаться на социальных навыках. В то же время факторы благоприятного прогноза, такие как участие в инклюзивных образовательных программах и групповая терапия, могут способствовать развитию социальных навыков и улучшению общения. Прогноз в аспекте жизни пациентки варьирует — также в зависимости от различных факторов. В данном случае

к факторам риска относятся сопутствующие медицинские проблемы и уровень поддержки, так как недостаточная поддержка со стороны семьи и медицинских работников может снизить качество жизни. Факторы благоприятного прогноза включают в себя доступ к специализированной помощи и позитивную динамику в реабилитации, что может улучшить качество жизни и уверенность в будущем.

Таким образом, прогноз для пациентки с синдромом Ретта остается неопределенным. Важно учитывать как рисковые, так и благоприятные предикторы, чтобы максимально эффективно планировать дальнейшие шаги в реабилитации и социальной адаптации. Регулярный мониторинг состояния и адаптация программ лечения помогут улучшить качество жизни пациентки и ее интеграцию в общество.

Временная шкала

Хронология течения болезни пациентки П. и ее ключевые события представлены на рисунке.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клинический случай с пациенткой, страдающей синдромом Ретта, имеет несколько ключевых особенностей. Положительные результаты ведения пациента включают в себя вмешательство, которое способствовало улучшению моторных и речевых навыков, а также интенсивную реабилитацию, благодаря которой достигнута положительная динамика в развитии пациентки, в том числе частичное восстановление речевых навыков. Важным аспектом является поддержка семьи, которая помогла пациентке адаптироваться к условиям реабилитации.

Однако имеются и недостатки оказанной медицинской помощи. Во-первых, программа реабилитации не всегда была индивидуализирована, что могло замедлить прогресс. Во-вторых, ограниченные ресурсы в реабилитационном центре снижали доступ к необходимым методам лечения. В-третьих, наблюдались трудности в управлении эмоциональными реакциями пациентки, что требовало дополнительной поддержки.

Обсуждая результаты, можно отметить, что положительные изменения объясняются механизмами нейропластичности и адаптации мозга, активируемыми при раннем вмешательстве. Исследования показывают, что интенсивная реабилитация может способствовать улучшению моторных и когнитивных функций у детей

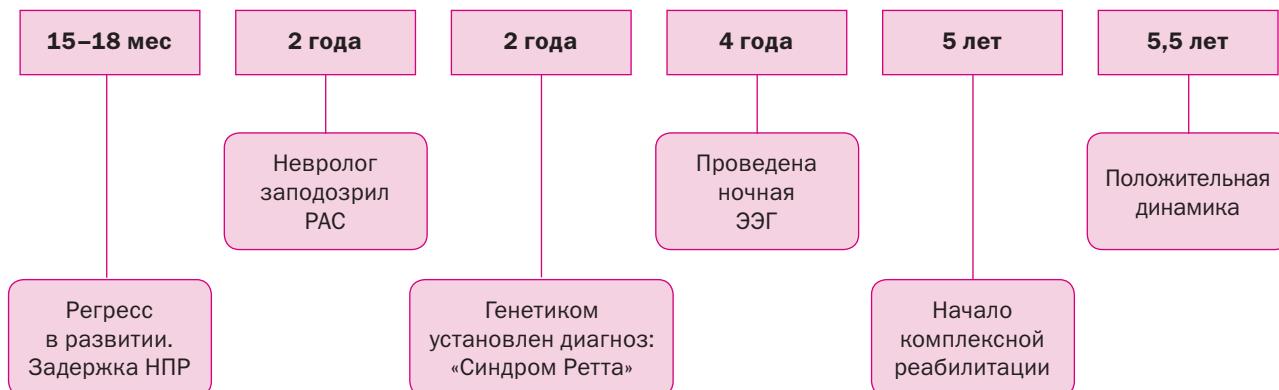


Рисунок. Пациентка П.: хронология течения болезни, ключевые события

Примечание. НПР — нервно-психическое развитие; PAC — расстройство аутистического спектра; ЭЭГ — электроэнцефалография.

Figure. Patient P.: disease course and key events

Note. NPD (НПР) — neuropsychic development; ASD (PAC) — autism spectrum disorder; EEG (ЭЭГ) — electroencephalography.

с синдромом Ретта [11]. Однако недостатки в оказанной помощи подчеркивают необходимость индивидуального подхода, что подтверждается данными наблюдательных исследований, где успешные результаты были связаны с адаптацией программ под конкретные нужды пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Ретта требует мультидисциплинарного подхода к лечению, включающего работу неврологов, психиатров, логопедов и физиотерапевтов, что позволяет более эффективно контролировать симптомы и улучшать качество жизни пациентов. Что касается рекомендаций, можно выделить необходимость индивидуализации реабилитационных программ с учетом уникальных потребностей каждого пациента, увеличения ресурсов для обеспечения доступа к специализированным методам лечения, внедрения программ психоэмоциональной поддержки для пациентов и их семей, а также повышения информированности медицинского персонала в области диагностики и лечения синдрома Ретта.

Кроме того, по причине отсутствия специфического лечения рекомендованы симптоматическая терапия, а также комплексная реабилитация: дефектолог, бассейн, лечебная физкультура, массаж, иппотерапия.

Важно отметить, что выводы, которые можно сделать, опираясь на данный клинический случай, не следует экстраполировать на всех пациентов — без учета индивидуальных особенностей и контекста. Каждое клиническое наблюдение должно быть рассмотрено в рамках более широких исследований для получения достоверных и обоснованных рекомендаций.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания: 12.01.2025).

INFORMED CONSENT

Patient's parents have signed informed voluntary consent on the publication of clinical case description (signed on 12.01.2025).

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают признательность научному руководителю проекта и родителям ребенка.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors express gratitude to the project supervisor and child's parents.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Petriti U, Dudman DC, Scosyre E, Lopez-Leon S. Global prevalence of Rett syndrome: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2023;12(1):5. doi: <https://doi.org/10.1186/s13643-023-02169-6>
2. Chahil G, Bolli PC. Rett Syndrome. 2023 Aug 8. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
3. Borloz E, Villard L, Roux JC. Rett syndrome: think outside the (skull) box. *Fam Rev*. 2021;10:59. doi: <https://doi.org/10.12703/r/10-59>
4. Armstrong DD. Rett syndrome neuropathology review 2000. *Brain Dev*. 2001;23 Suppl 1:S72–S76. doi: [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(01\)00332-1](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(01)00332-1)
5. Jellinger K, Seitelberger F. Neuropathology of Rett syndrome. *Am J Med Genet Suppl*. 1986;1:259–288. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320250528>
6. Leonard H, Silberstein J, Falk R, et al. Occurrence of Rett syndrome in boys. *J Child Neurol*. 2001;16(5):333–338. doi: <https://doi.org/10.1177/088307380101600505>

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.А. Коваленкова — сбор анамнеза у родителей, анализ медицинской документации, осмотр пациента в динамике, систематизация и анализ данных, изучение отечественной и зарубежной литературы, поисково-аналитическая работа для написания статьи, написание текста статьи, редактирование текста статьи, графическое представление результатов.

С.А. Коваленкова — сбор анамнеза у родителей, анализ медицинской документации, осмотр пациента в динамике, систематизация и анализ данных, изучение отечественной и зарубежной литературы, поисково-аналитическая работа для написания статьи, написание текста статьи, редактирование текста статьи, ведение переписки с редакторами.

Д.С. Крутиков — поисково-аналитическая работа для написания статьи, обоснование стратегии фармакотерапии, участие в написании и редактировании статьи, систематизация и анализ данных.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Ekaterina A. Kovalenkova — history taking from parents, medical documentation analysis, patient's follow-up, data systematization and analysis, study of Russian and foreign literature, search and analytical work for manuscript writing, manuscript writing, manuscript editing, graphical presentation of results.

Sofya A. Kovalenkova — history taking from parents, medical documentation analysis, patient's follow-up, data systematization and analysis, study of Russian and foreign literature, search and analytical work for manuscript writing, manuscript writing, manuscript editing, correspondence with editors.

Dmitry S. Krutikov — search and analytical work for manuscript writing, drug therapy validation, manuscript writing and editing, data systematization and analysis.

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

C.А. Коваленкова

<https://orcid.org/0009-0004-4154-1521>

7. Воинова В.Ю., Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Умственная отсталость и хромосома X: монография. — М.: Издательский дом Академии Естествознания; 2016. — 219 с. [Voinova VYu, Yurov IYu, Vorsanova SG, Yurov YuB. Umstvennaya otstalost' i khromosoma X: monograph. Moscow: Publishing House of the Academy of Natural Sciences; 2016. 219 p. (In Russ.)]
8. Малинина Е.В., Забозлаева И.В. Синдром Ретта: трудности диагностики (клинико-психопатологические аспекты) // Русский журнал детской неврологии. — 2016. — Т. 11. — № 3. — С. 49–56. — doi: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2016-11-3-49-56> [Malinina EV, Zabozlaeva IV. Rett syndrome: difficulties of diagnostics (clinical and psychopathological aspects). *Russian Journal of Child Neurology*. 2016;11(3):49–56. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2016-11-3-49-56>]
9. Бобылова М.Ю., Иванова И.В., Некрасова И.В. и др. Особенности течения и развития эпилепсии у детей с типичным вариантом синдрома Ретта, вызванного мутацией // Журнал

неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. — 2017. — Т. 117. — № 11-2. — С. 54–61. — doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro201711711254-61> [Bobyllova MLu, Ivanova IV, Nekrasova IV, et al. The course and the development of epilepsy in patients with typical variant of Rett syndrome and mutations. S.S. Korsakov *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(11-2):54–61. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro201711711254-61>]

10. Bogue D, Ryan G, Wassmer E, et al. VAMP2 Gene-Related Neurodevelopmental Disorder: A Differential Diagnosis for Rett/Angelman-Type Spectrum of Disorders. *Mol Syndromol*. 2023;14(5):449–456. doi: <https://doi.org/10.1159/000530150>
11. Lim J, Greenspoon D, Hunt A, McAdam L. Rehabilitation interventions in Rett syndrome: a scoping review. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62(8):906–916. doi: <https://doi.org/10.1111/dmcn.14565>

Статья поступила: 07.02.2025, принята к печати: 16.04.2025
The article was submitted 07.02.2025, accepted for publication 16.04.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Коваленкова Софья Андреевна, студентка [**Sofya A. Kovalenkova**, student]; **адрес**: 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28 [**address**: 28, Krupskoy Str., Smolensk, 214019, Russian Federation]; **телефон**: +7 (915) 633-06-03; **e-mail**: kovalenkova.sofya@mail.ru

Коваленкова Екатерина Андреевна, студентка [**Ekaterina A. Kovalenkova**, student]; **e-mail**: katerina_kovalenkova@mail.ru

Крутиков Дмитрий Сергеевич, студент [**Dmitry S. Krutikov**, student]; **e-mail**: krutikovdima1@mail.ru

Т.И. Данилко¹, Е.С. Хохрина¹, О.К. Киселевич^{1, 2}, А.Н. Юсубова¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

² Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом, Москва, Российской Федерации

Сочетанный туберкулез гортани и легких у ребенка раннего возраста

Автор, ответственный за переписку:

Данилко Татьяна Игоревна, студентка ФГАОУ ВО Российской национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7, тел.: +7 (963) 676-30-86, e-mail: tanya_dan_i@mail.ru

Обоснование. Туберкулез у детей раннего возраста остается серьезной и актуальной проблемой в силу незрелости иммунной системы, отсутствия специфической клинической картины на ранних стадиях протекания инфекции, сложностей в дифференциальной диагностике рентгенологических признаков заболевания и анатомо-физиологических особенностей организма. Важно, что дети из группы тесного бациллярного контакта имеют более высокий риск развития заболевания в течение первых лет жизни, особенно при отсутствии превентивного лечения и динамического наблюдения. **Описание клинического случая.** Представлен клинический случай сочетанного туберкулеза гортани и легких у ребенка, рожденного от больной туберкулезом матери и не получавшего превентивной терапии. На протяжении первого года жизни пациент неоднократно лечился в инфекционном отделении городской больницы с диагнозом: «Подсвязочный ларингит, стеноз гортани» — без улучшения. На основании безрезультативности проводимого лечения и ухудшения состояния пациенту было проведено обследование органов грудной клетки. Выполнена микроларингоскопия гортани, в материалах биоптата методом полимеразной цепной реакции обнаружены ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex*. По данным проведенных исследований в возрасте 1 года 3 мес был поставлен диагноз: «Туберкулез множественных локализаций: милиарный туберкулез легких. Туберкулез внутргрудных лимфатических узлов всех групп слева, паратрахеальной группы справа, бифуркационной группы, фаза инфильтрации с элементами кальцинации. Туберкулез гортани. Без выделения микобактерий туберкулеза». Проведен полный курс противотуберкулезной терапии. **Заключение.** Представленный клинический случай наглядно показал отсутствие проведения профилактических противотуберкулезных мероприятий, которое привело к инфицированию и последующей поздней диагностике распространенного туберкулеза у ребенка раннего возраста.

Ключевые слова: туберкулез, дети раннего возраста, клинический случай

Для цитирования: Данилко Т.И., Хохрина Е.С., Киселевич О.К., Юсубова А.Н. Сочетанный туберкулез гортани и легких у ребенка раннего возраста. Педиатрическая фармакология. 2025;22(2):189–193. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i2.2870>

Tatiana I. Danilko¹, Ekaterina S. Hohrina¹, Olga K. Kiselevich^{1, 2}, Anna N. Yusubova¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Scientific and Clinical Antituberculosis Center of Moscow Government Health Department

Combined Tuberculosis of the Larynx and Lungs in a Tender-age Infant

Background. Tuberculosis in tender-age infants remains a serious and urgent problem due to the immaturity of the immune system, the lack of a specific clinical picture in the early stages of infection, difficulties in the differential diagnosis of X-ray signs of the disease and anatomical and physiological characteristics of the body. It is important that children from the group of close bacillary contact have a higher risk of developing the disease during the first years of life, especially in the absence of preventive treatment and dynamic monitoring. **Case report.** A case report of combined tuberculosis of the larynx and lungs in a child born to a mother with tuberculosis and who did not receive preventive therapy is presented. During the first year of life, the patient was repeatedly treated in the infectious diseases department of the city hospital with the diagnosis: "Sublingual laryngitis, laryngeal stenosis" — without improvement. Based on the ineffectiveness of the treatment and the deterioration of the patient's condition, a chest examination was performed. Laryngeal microlaryngoscopy was performed, *Mycobacterium tuberculosis complex* DNA was detected in the biopsy materials by polymerase chain reaction. According to the conducted studies, at the age of 1 year and 3 months, a diagnosis was made: "Tuberculosis of multiple localizations: miliary tuberculosis of the lungs. Tuberculosis of the intrathoracic lymph nodes of all groups on the left, paratracheal group on the right, bifurcation group, infiltration phase with calcification elements. Tuberculosis of the larynx. Without isolation of *Mycobacterium tuberculosis*". A full course of anti-tuberculosis therapy was performed. **Conclusion.** The presented case report clearly showed the lack of preventive anti-tuberculosis measures, which led to infection and subsequent late diagnosis of widespread tuberculosis in a tender-age infant.

Keywords: tuberculosis, tender-age infants, case report

For citation: Danilko Tatiana I., Hohrina Ekaterina S., Kiselevich Olga K., Yusubova Anna N. Combined Tuberculosis of the Larynx and Lungs in a Tender-age Infant. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(2):189–193. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i2.2870>

ОБОСНОВАНИЕ

Туберкулез — хроническое инфекционное заболевание, развивающееся при попадании в организм микобактерий туберкулеза (МБТ), которые вызывают специфическое воспаление. Новорожденные и дети раннего возраста находятся в зоне особого риска. Как правило, это обусловлено несколькими факторами. В первые годы жизни дети из данных возрастных групп тесно взаимодействуют с членами семьи, что увеличивает вероятность аэрогенного заражения МБТ от больных туберкулезом родителей или близких родственников, особенно в отсутствие превентивного лечения [1]. Незрелость звеньев иммунитета, бронхолегочного аппарата, центра терморегуляции, а также наличие большого количества анастомозов между лимфатическими узлами средостения и среди кровеносных сосудов способствует быстрому распространению возбудителя в детском организме и обуславливает тяжелое течение туберкулеза [2].

Клиническая картина данного заболевания у детей раннего возраста сопровождается отсутствием специфических черт. Именно поэтому туберкулез часто протекает бессимптомно или под маской острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), бронхита, пневмонии. Тяжесть течения инфекции характеризуется поражением лимфатической системы, склонностью к генерализации процесса с преимущественным распространением возбудителя лимфогематогенным путем, а также с образованием внелегочных очагов [3]. Распространение туберкулезного процесса зачастую может привести к туберкулезу ЛОР-органов, при котором нередко встречается поражение гортани. Отсутствие специфической клинической картины и стертное течение туберкулезного процесса часто наводят специалистов на ошибочный диагноз. По данным ретроспективных исследований, туберкулез гортани расценивали как ларингофарингеальный рефлюкс (35,3%), лейкоплакию (29,4%), эпиглottит (23,5%), в единичных случаях — как острый ларингит и ларингокарциному [4].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Ребенок от первой беременности, роды в срок, мать — юная первородящая (16 лет), больна туберкулезом. Масса тела при рождении — 3 кг, длина — 54 см. Оценка по шкале APGAR — 8 баллов. На 9-е сут

переведен в отделение патологии новорожденных, где находился с диагнозом: «Сочетанная родовая травма, подострый период. Растижение шейного отдела позвоночника, кефалогематома правой теменной кости в стадии рассасывания. Гипертензионно-гидроцефальный синдром». С 5-го мес жизни ребенок находился в общесоматическом стационаре с диагнозом: «Последствия поражения центральной нервной системы смешанного генеза, гидроцефальный синдром, задержка психомоторного и предречевого развития. Обструктивный бронхит. Рахит, подострое течение, период разгара. Атопический дерматит».

Из фтизиатрического анамнеза известно, что пациент был вакцинирован BCG в роддоме, рубец — 4 мм. Контакт с больной туберкулезом матерью с рождения, однако фтизиатром не наблюдался и превентивного лечения не получал. В 6 мес проведена внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном с двумя туберкулиновыми единицами (проба Манту с 2 ТЕ), диаметр папулы составил 7 мм, что свидетельствует о наличии положительной реакции, однако она была расценена педиатром как постvakцинальная аллергия. Ребенок неоднократно лечился в инфекционном отделении городской клинической больницы с диагнозом: «Подсвязочный ларингит, стеноз гортани» — без улучшения. В 1 год 2 мес был госпитализирован с диагнозом: «Стенозирующий ларинготрахеобронхит неясного генеза. Левосторонняя нижнедолевая очаговая пневмония». В результате проведенной терапии пневмония разрешилась, но осиплость голоса и шумное дыхание сохранялись.

Через неделю после выписки пациент поступил в оториноларингологическое (ЛОР) отделение лечебного учреждения с диагнозом: «Папилломатоз гортани». Выполнены прямая микроларингоскопия, верхняя трахеоскопия, а также удаление папиллом гортани и трахеи с последующим гистологическим исследованием (рис. 1, 2). По данным заключения, в новообразованиях определялись мелкие фрагменты грануляционной ткани без покровного эпителия, окруженные гнойно-некrotическим инфильтратом.

При дальнейшем наблюдении сохранялись ежедневные подъемы температуры тела до фебрильных значений, проводилась терапия антибиотиками широкого спектра действия. Учитывая отсутствие положительной динамики, была проведена компьютерная томография

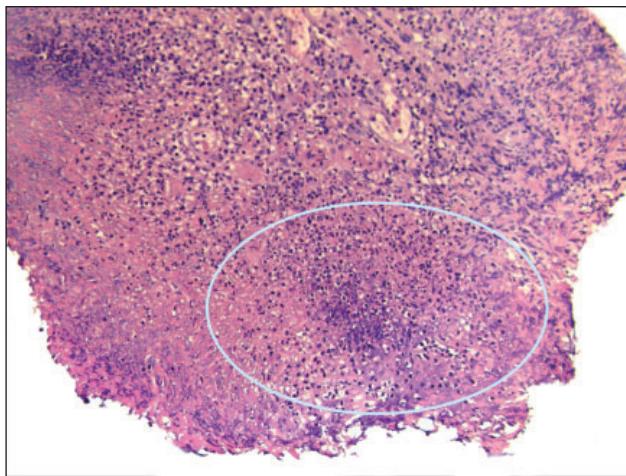


Рис. 1. Обильная лейкоцитарная инфильтрация в гистологическом материале биоптата гортани
Fig. 1. Abundant leucocytic infiltration in the histological material of the laryngeal biopsy

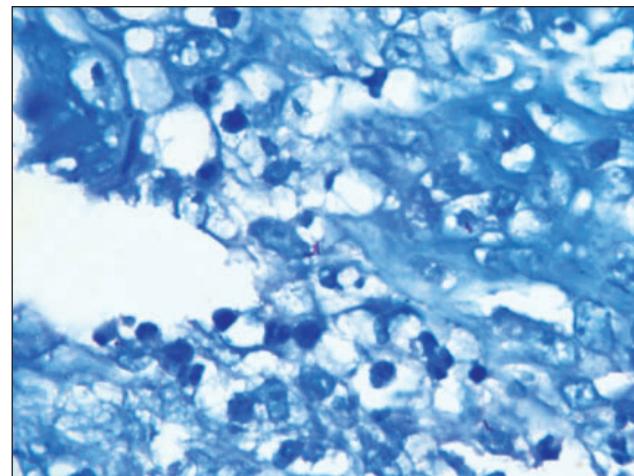


Рис. 2. Кислотоустойчивые бактерии в грануляционной ткани
Fig. 2. Acid-resistant bacteria in granulation tissue

(КТ) легких и средостения, по результатам которой заподозрен туберкулез легких и внутригрудных лимфатических узлов. После консультации фтизиатра ребенок в возрасте 1 года 3 мес переведен в детское отделение реанимации и интенсивной терапии (ДОРИТ) специализированного учреждения.

В стационаре выполнены диагностические исследования: проба Манту 2 ТЕ ППД-Л — отрицательный результат, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) — отрицательный результат. В материалах биоптата гортани обнаружены ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex*. Консультация ЛОР-врача — туберкулез гортани.

Выполнена прямая ларингоскопия, по результатам описан хронический ларингит с воспалительным стенозом и органическим циркулярным стенозом эластического конуса подсвязочного пространства гортани.

По данным обследования был поставлен диагноз: «Туберкулез множественных локализаций: милиарный туберкулез легких. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) всех групп слева, паратрахеальной группы справа, бифуркационной группы, фаза инфильтрации с элементами кальцинации. Туберкулез гортани. Без выделения микобактерий туберкулеза (МБТ (-))».

Физикальная диагностика

При поступлении в ДОРИТ в 1 год 3 мес: состояние ребенка тяжелое, обусловленное течением генерализованного туберкулезного процесса и выраженными симптомами интоксикации. Пациент в сознании. Масса тела — 8800 г. Температура тела — 38,1 °C. Частота сердечных сокращений — 140 уд./мин, частота дыхательных движений — 44/мин.

Цвет кожных покровов бледный, отмечался перiorальный цианоз. Выраженна осиплость голоса вплоть до афонии. В акте дыхания участвовала вспомогательная мускулатура, экскурсия грудной клетки симметричная. Аускультативно выслушивалось жесткое дыхание, проводилось во все отделы легких равномерно, хрипы не выслушивались. Тоны сердца приглушены, ритмичны, шумы отсутствовали. Периферические лимфатические узлы пальпировались в VI группах, диаметром до 1 см, мягко-эластической консистенции, подвижные, безболезненные. Живот мягкий, безболезненный. Печень пальпировалась на 2,5 см ниже края реберной дуги.

Диагностические процедуры

В клиническом анализе крови выявлены анемия легкой степени тяжести (гемоглобин — 102 г/л), повышение СОЭ (18 мм/ч).

Исследование ликвора: цитоз — 11/3; реакция Панди отрицательная, глюкоза — 1,97 ммоль/л, хлориды — 123 ммоль/л, белок — 0,10 г/л.

В биохимическом анализе крови присутствует повышение трансаминаз: аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 100 ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 96 ед/л.

МБТ методом люминесцентной микроскопии не найдены.

Проба с АТР отрицательная (полное отсутствие папулы).

Гистологические препараты послеоперационного материала гортани повторно исследованы патоморфологами противотуберкулезного учреждения. По данным консультации: фрагмент представлен грануляционной тканью с обилием лейкоцитов, единичными клетками типа эпителиоидных, не формирующих гранулем. При окраске по Цилю — Нильсену выявлены кислотоустойчивые бактерии в количестве 1–3 в поле зрения.

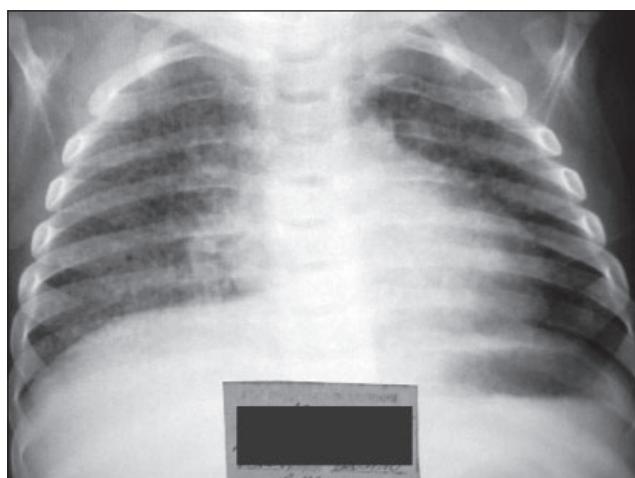


Рис. 3. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции на момент поступления в специализированное учреждение

Fig. 3. An overview chest X-ray in direct projection at the time of admission to a special care institution

Заключение: специфическая туберкулезная грануляционная ткань.

Рентгенографическое исследование органов грудной клетки (рис. 3): по всем легочным полям определяются множественные симметричные округлой формы мелкие очаговые тени до 2 мм в диаметре. Корни легких четко не дифференцируются. Отмечается смещение трахеи вправо, ее просвет, просветы главных бронхов, верхнедолевого справа прослеживаются. В проекции паратрахеальной группы лимфоузлов с двух сторон определяются кальцинаты 0,5 × 0,9 см, парааортально аналогичные кальцинаты 0,5 × 0,7 см, в левой бронхопульмональной группе — единичная тень округлой формы, средней интенсивности.

Прямая ларингоскопия: складки отечные, утолщенные. Просвет голосовой щелиужен, заполнен вязким желтоватым секретом. Даже после аспирации катетером секрет появляется в просвете гортани. Подсвязочное пространствоужено и также заполнено вязким секретом. Оптический ларингоскоп диаметром 2 мм не проходит в просвет трахеи, где также визуально отмечено скопление патологического секрета. Заключение: хронический ларингит с воспалительным стенозом и органическим циркулярным стенозом эластического конуса подсвязочного пространства гортани.

Фиброларингоскопия: рубцовый стеноз начального отдела гортани. Данных за рост грануляций в полости гортани нет. Подскладочное пространство не осмотрено.

Клинический диагноз

Основной диагноз: «Туберкулез множественных локализаций: милиарный туберкулез легких. ТВГЛУ всех групп слева, паратрахеальной группы справа, бифуркационной группы, фаза инфильтрации с элементами кальцинации. Туберкулез гортани. МБТ (-)».

Сопутствующие заболевания: «Задержка психоречевого развития».

Дифференциальная диагностика

В данном клиническом случае, учитывая выраженную дыхательную недостаточность, тяжесть интоксикационного синдрома и наличие отягощенного анам-

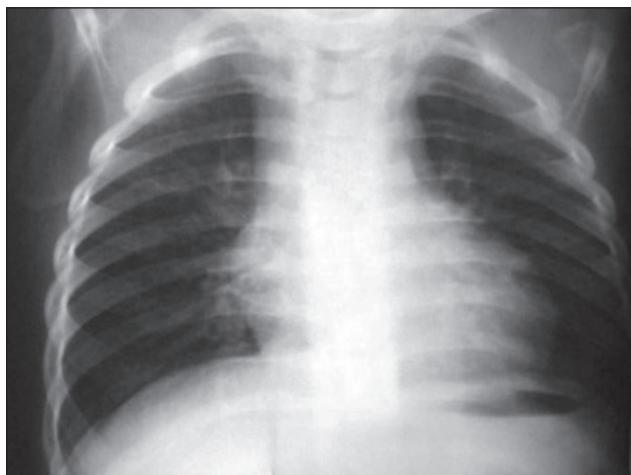


Рис. 4. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции на момент выписки из специализированного учреждения

Fig. 4. An overview chest X-ray in direct projection at the time of discharge from a special care institution

неза, дифференциальная диагностика проводилась с инфекционным бронхаденитом и очаговой пневмонией.

Медицинские вмешательства

Проведена противотуберкулезная терапия: по 1 режиму, интенсивная фаза, комбинация из 4 препаратов (изониазид 15 мг/кг, пиразинамид 25 мг/кг, рифампицин 12 мг/кг, стрептомицин 20 мг/кг — 90 доз).

В связи с замедленной динамикой интенсивную фазу лечения решено было продлить в комбинации: изониазид (*per os*) 15 мг/кг, пиразинамид 25 мг/кг, рифампицин 12 мг/кг, пара-аминосалициловая кислота (ПАСК) 200 мг/кг — 158 доз.

Переход на фазу продолжения лечения 3 препаратами: изониазид 15 мг/кг, пиразинамид 25 мг/кг, ПАСК 200 мг/кг — всего 100 доз.

Комбинация из 2 препаратов: изониазид 15 мг/кг, пиразинамид 25 мг/кг — 90 доз.

Получал несколько курсов гормональной терапии (преднизолон 1 мг/кг — по 3 нед с постепенным снижением дозы), эуфиллин, беклометазон, витамин В₆, поливитамины.

За время лечения часто переносил ОРВИ с обструктивным синдромом, получал симптоматическую, антибактериальную терапию.

Динамика и исходы

Через 6 мес от начала лечения была отмечена значительная положительная рентгенологическая динамика в виде исчезновения очагов диссеминации и уменьшения размеров кальцинатов в проекции внутргрудных лимфатических узлов паратрахеальной группы с двух сторон, парааортальной и левой бронхопульмональной групп (рис. 4); клиническая — в виде уменьшения симптомов интоксикации, ребенок прибавил в массе 2 кг. Однако сохранилась осиплость голоса, при нагрузке и беспокойстве возникали шумное дыхание, а также признаки дыхательной недостаточности.

В связи с окончанием основного курса терапии пациент был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии с диагнозом: «Состояние после перенесенного генерализованного туберкулеза. Милиарный туберкулез легких, фаза рассасывания. ТВГЛУ всех групп слева, паратрахеальных групп справа, бифуркационной группы в фазе рассасывания и кальцинации. Туберкулез горла, фаза рубцевания. МБТ (—). Дыхательная недостаточность 0–1-й ст.».

Прогноз

Прогноз благоприятный при тщательном наблюдении фтизиатром в противотуберкулезном диспансере по месту жительства, прохождении противорецидивных курсов.

Временная шкала

Хронология течения болезни пациента и ее ключевые события приведены на рис. 5.

Обсуждение

Отсутствие необходимых профилактических противотуберкулезных мероприятий у данного пациента при-



Рис. 5. Пациент А.: хронология течения болезни, ключевые события

Примечание. КТ — компьютерная томография; ЛОР-отделение — оториноларингологическое отделение; ДОРИТ — детское отделение реанимации и интенсивной терапии.

Fig. 5. Patient A.: chronology of the course of the disease, key events

Note. CT (KT) — computed tomography; ENT-department (ЛОР-отделение) — otorhinolaryngology department; CICU (ДОРИТ) — children's intensive care unit.

вело к развитию генерализованного туберкулезного процесса с поражением гортани. Учитывая характерный для туберкулеза длительный латентный период, ведущими клиническими проявлениями заболевания были стеноз гортани с хроническим ларингитом. На протяжении 1-го года жизни ребенок регулярно проходил лечение в инфекционном отделении городской больницы с сохранением осиплости голоса и прогрессированием дыхательной недостаточности. Несмотря на наличие туберкулезного контакта, КТ органов грудной клетки, позволившая заподозрить туберкулез легких, была впервые проведена лишь в возрасте 1 года 3 мес, что свидетельствует о позднем выявлении заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ребенок, рожденный от больной активным туберкулезом матери с бактериовыделением, должен быть изолирован от нее на срок не менее 2 мес для формирования иммунитета после вакцинации против туберкулеза и получать превентивное лечение, направленное на профилактику развития инфекционного процесса. В данном клиническом случае ребенок длительное время находился в контакте с источником туберкулезной инфекции, что в конечном счете привело к развитию заболевания. Дети из близкородственного бациллярного контакта относятся к группе особого риска и требуют более тщательного наблюдения и проведения диагностических исследований.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матери ребенка было получено информированное добровольное согласие. Данные пациента обезличены.

INFORMED CONSENT

Informed voluntary consent was obtained from the child's mother. The patient's data is anonymized.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают признательность коллективу лечащих врачей ТЛПО ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors express their gratitude to the team of attending physicians of Scientific and Clinical Antituberculosis Center of Moscow Government Health Department

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, et al. Pediatric TB Contact Studies Consortium. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *Lancet*. 2020;395(10228):973–984. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30166-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30166-5)
- Фтизиатрия: национальное руководство / под ред. М.И. Перельмана. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. — 512 с. [Ftiziatriya: National Guidelines. Perelman MI, ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 512 p. (In Russ.)]
- Туберкулез у детей: клинические рекомендации. — Минздрав России; 2024.— 130 с. [Tuberkuлез u detei: Clinical

ВКЛАД АВТОРОВ

Т.И. Данилко — сбор и интерпретация данных медицинской документации, обзор и изучение отечественной и зарубежной литературы, систематизация полученных результатов, составление статьи, итоговая переработка статьи.

Е.С. Хохрина — анализ отечественных и зарубежных литературных источников по теме, участие в сборе дополнительных материалов, написание статьи.

О.К. Киселевич — концепция работы, наблюдение и лечение пациента, составление статьи, итоговая переработка статьи, окончательное утверждение версии для публикации.

А.Н. Юсубова — итоговый анализ статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Tatiana I. Danilko — collection and interpretation of medical documentation data, review and study of domestic and foreign literature, systematization of the results obtained, compilation of the article, final revision of the article.

Ekatерина S. Khokhrina — analysis of domestic and foreign literary sources on the topic, participation in the collection of additional materials, writing the article.

Olga K. Kiselyevich — concept of work, observation and the treatment of the patient, the compilation of the article, the final revision of the article, the final approval of the version for publication.

Anna N. Yusubova — the final analysis.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

О.К. Киселевич

<https://orcid.org/0000-0002-4844-0262>

А.Н. Юсубова

<https://orcid.org/0000-0003-2713-9734>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Данилко Татьяна Игоревна, студентка [*Tatiana I. Danilko*, student]; **адрес**: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7 [**address**: 1, Ostrovityanova Str., building 7, Moscow, 117997, Russian Federation]; **телефон**: +7 (963) 676-30-86, **e-mail**: tanya_dan_i@mail.ru

Хохрина Екатерина Сергеевна, студентка [*Ekaterina S. Hohrina*, student]; **e-mail**: hohrina.ekaterina@mail.ru

Киселевич Ольга Константиновна, к.м.н. [*Olga K. Kiselyevich*, MD, PhD]; **e-mail**: kiselyevich.olga@mail.ru; **eLibrary SPIN**: 6217-7877

Юсубова Анна Николаевна, к.м.н. [*Anna N. Yusubova*, MD, PhD]; **e-mail**: yusubova-anna@yandex.ru; **eLibrary SPIN**: 8802-2853

guidelines. Ministry of Health of Russian Federation; 2024. 130 p. (In Russ.)]

4. Киселевич О.К., Радциг Е.Ю., Власова Е.Е. и др. Туберкулез ЛОР-органов у детей раннего возраста // Российская оториноларингология. — 2021. — Т. 20. — № 6. — С. 55–59. — doi: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-6-55-59> [Kiselyevich OK, Radtsig EYu, Vlasova EE, et al. Tuberculosis in otorhinolaryngology in young children. Rossiiskaya otorinolaringologiya. 2021;20(6):55–59. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-6-55-59>]

Статья поступила: 09.02.2025, **принята к печати:** 16.04.2025
The article was submitted 09.02.2025, accepted for publication 16.04.2025

Д.А. Бурляй¹, А.Ю. Бабко¹, Н.Ф. Ждановская¹, Э.С. Григорян¹,
А.С. Нечаева¹, О.Б. Гордеева^{1, 2}, А.В. Доброток²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

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

Клинический случай геморрагического васкулита с нетипичным началом заболевания

Автор, ответственный за переписку:

Бурляй Денис Альбертович, студент Института материнства и детства ФГАОУ ВО Российской национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: +7 (982) 662-49-02, e-mail: denisburliai@mail.ru

Обоснование. Геморрагический васкулит, относящийся к дермальным васкулитам и проявляющийся неспецифическим воспалением стенок кровеносных сосудов разного калибра в результате отложения иммунных комплексов в периваскулярной ткани, является наиболее распространенным системным васкулитом в детском возрасте.

Описание клинического случая. Представлен клинический случай (у мальчика 13 лет) развития геморрагического васкулита с лабораторно не установленной этиологией, отсутствием классического развития начала заболевания и анамнеза, характерного для данной патологии. **Заключение.** Особенностью представленного клинического случая является нетипичное проявление кожного синдрома в дебюте заболевания, что подчеркивает важность своевременной диагностики геморрагического васкулита.

Ключевые слова: дети, геморрагический васкулит, сыпь, пурпурा

Для цитирования: Бурляй Д.А., Бабко А.Ю., Ждановская Н.Ф., Григорян Э.С., Нечаева А.С., Гордеева О.Б., Доброток А.В. Клинический случай геморрагического васкулита с нетипичным началом заболевания. Педиатрическая фармакология. 2025;22(2):194–197. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i2.2877>

ВВЕДЕНИЕ

Васкулит, ассоциированный с IgA, ранее известный как пурпур Шёнлейна – Геноха, — это сложный иммуноопосредованный васкулит, характеризующийся поражением мелких кровеносных сосудов в различных системах органов. Васкулит, ассоциированный с IgA, в первую очередь, поражает мелкие сосуды суставов, почек, желудочно-кишечного тракта, кожи, а в редких случаях — центральную нервную систему и легкие. В результате у пациентов часто наблюдаются различные клинические проявления, в том числе желудочно-кишечные расстройства, видимая пурпур, артриты и поражение почек [1–4].

Пурпур Шёнлейна – Геноха названа в честь немецкого врача Иоганна Шёнлейна и его ученика Эдуарда Геноха. Шёнлейн обнаружил связь между болью в суставах и пурпурой, а Генох выявил поражение желудочно-кишечного тракта и почек. Хотя пурпур Шёнлейна – Геноха названа в честь указанных немецких ученых, первым это заболевание в начале 1800-х гг. описал английский врач Уильям Хеберден. В настоящее время предпочтительным термином является «IgA-васкулит» из-за тенденции к использованию этиологической, а не эптонимической номенклатуры [5].

Во всем мире примерно 90% случаев IgA-васкулита приходится на детей в возрасте от 3 до 15 лет, в среднем

Denis A. Burlyay¹, Alexander Yu. Babko¹, Nadezhda F. Zhdanovskaya¹, Emma S. Grigoryan¹,
Anna S. Nechaeva¹, Olga B. Gordeeva^{1, 2}, Albina V. Dobrotok²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

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

Hemorrhagic Vasculitis with Atypical Onset: Clinical Case

Background. Hemorrhagic vasculitis, related to dermal vasculitis and manifested by non-specific inflammation of blood vessels walls (of different caliber) due to immune complexes deposition in perivascular tissue, is the most common systemic vasculitis in children.

Clinical case description. Clinical case (in a 13-year-old boy) of hemorrhagic vasculitis with laboratory unknown etiology, with no classical onset and anamnesis typical for this pathology is presented. **Conclusion.** The specific feature of the presented clinical case is atypical manifestation of skin syndrome at the disease onset emphasizing the importance of hemorrhagic vasculitis timely diagnosis.

Keywords: children, hemorrhagic vasculitis, rash, purpura

For citation: Burlyay Denis A., Babko Alexander Yu., Zhdanovskaya Nadezhda F., Grigoryan Emma S., Nechaeva Anna S., Gordeeva Olga B., Dobrotok Albina V. Hemorrhagic Vasculitis with Atypical Onset: Clinical Case. Pediatriccheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2025;22(2):194–197. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i2.2877>



Рис. 1. Пациент Н.: папула с мутным содержимым на передней поверхности брюшной стенки (сентябрь 2024 г.)

Fig. 1. Patient N.: papule with opaque content on the anterior surface of abdominal wall (September 2024)

на 6 лет, реже встречается у взрослых. Васкулит, ассоциированный с IgA, является наиболее распространенным системным васкулитом, и, по оценкам, в 2019 г. его распространенность в мире составляла от 3 до 27 случаев на 100 тыс. [1]. В 2015 г. средний возраст начала IgA-васкулита у взрослых составлял 50 лет, и заболевание чаще встречалось у мужчин, чем у женщин [6].

Этиология геморрагического васкулита в настоящее время изучена не до конца. В основе патогенеза лежит генерализованное иммунокомплексное повреждение сосудов микроциркуляторного русла с отложением гранулярных IgA-депозитов и последующей активацией систем комплемента, гемостаза. Это приводит к ухудшению реологических свойств крови, в сосудистой стенке возникают асептическое воспаление, деструкция, тромбоз микрососудов и разрыв капилляров, что сопровождается геморрагическим синдромом [5, 7–9].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Мальчик, 13 лет, обратился к педиатру по месту жительства с жалобами на высыпания макуло-папулезного характера на ягодицах, нижних конечностях, боли в области правого голеностопного и правого локтевого суставов, а также на болезненные ощущения в области глотки и повышение температуры до субфебрильных значений.



Рис. 2. Пациент Н.: макуло-папулезная сыпь в области ягодиц и задней поверхности бедер (сентябрь 2024 г.)

Fig. 2. Patient N.: maculopapular rash on the buttocks and thighs' back surfaces (September 2024)

Из анамнеза заболевания известно, что в начале сентября 2024 г. ребенок перенес вирусную инфекцию неустановленной этиологии, сопровождавшуюся повышением температуры до фебрильных значений, умеренными катаральными симптомами, диспептическими проявлениями. Через 3 нед появились единичные везикуло-папулезные элементы с мутным содержимым с венчиком гиперемии, локализованные на коже бедер, на передней брюшной стенке, субфебрильная температура (рис. 1). Не обследовался. Спустя 4 дня появились макуло-папулезные элементы негеморрагического характера в области задней поверхности бедер. Консультирован дерматологом. Специалистом был заподозрен «кожный васкулит или парапсориаз?». Данных за аутоиммунную патологию выявлено не было. Через 3 сут пациент обратился к педиатру с жалобами на боль и отечность лучезапястных, голеностопных суставов, стоп, периодическую боль в животе, боль в мышцах верхних и нижних конечностей, появление новых элементов сыпи наряду с сохраняющимися прежними высыпаниями, слабость, субфебрильную температуру, боль в горле.

Физикальная диагностика

При первичном осмотре состояние средней тяжести, которое сопровождалось субфебрильной температурой, лимфаденопатией шейной группы, гиперемией небных дужек и задней стенки глотки, отечностью голеностопных и лучезапястных суставов, болезненностью при пальпации мышц конечностей. Особое внимание обращал на себя патологический процесс на коже, который был представлен множественными геморрагическими элементами: макуло-папулезная сыпь, без слияния, единичные геморрагические корочки в области ягодиц, задней поверхности бедер, в области голеностопных суставов и стоп (рис. 2, 3). Отмечалось, что пациент щадит левую нижнюю конечность при ходьбе.

Лабораторное исследование пациента

В клиническом анализе крови выявлен лейкоцитоз — $9,11 \times 10^9/\text{л}$ (референсный интервал (РИ) 4,5– $8 \times 10^9/\text{л}$), лимфоцитоз — $4,01 \times 10^9/\text{л}$ (РИ 0,97–3,33 $\times 10^9/\text{л}$), повышение СОЭ — 20 мм/ч (РИ 1–10 мм/ч). В коагулограмме обнаружено значительное повышение D-димера — 2,67 (РИ 0–0,5 мкг/мл) и фибриногена — 5,32 (РИ 2–4 г/л). В клиническом анализе мочи выявлены умеренная гематурия (эритроциты 250/мкл) и протеинурия (до 0,3 г/л). Методом полимеразной цепной



Рис. 3. Пациент Н.: геморрагическая сыпь на задней поверхности голеней (сентябрь 2024 г.)

Fig. 3. Patient N.: hemorrhagic rash on the lower legs' back surfaces (September 2024)



Рис. 4. Пациент Н.: геморрагическая сыпь на голенях в стадии разрешения (октябрь 2024 г.)

Fig. 4. Patient N.: resolving hemorrhagic rash on the lower legs (October 2024)

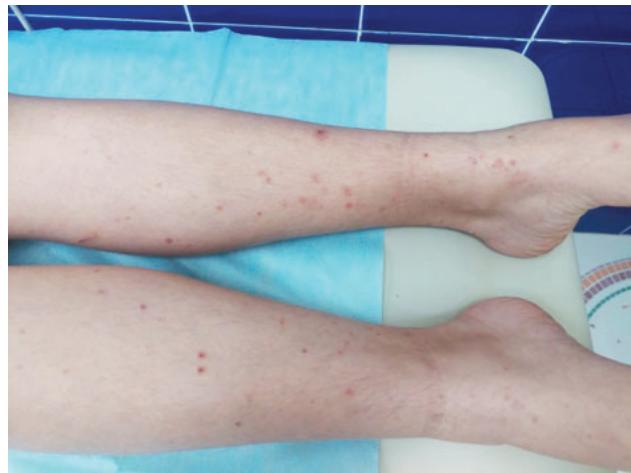


Рис. 5. Пациент Н.: геморрагическая сыпь на голенях и в области голеностопных суставов в стадии разрешения (октябрь 2024 г.)

Fig. 5. Patient N.: resolving hemorrhagic rash on the lower legs and ankle joints (October 2024)

реакции (соскоб из ротоглотки и слюна) обнаружена ДНК вируса герпеса VI типа. Рекомендована консультация врача-инфекциониста. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости выявлены признаки незначительного увеличения размеров селезенки и поджелудочной железы. По результатам УЗИ почек данных за структурную патологию нет. При исследовании голеностопных суставов определяется незначительный выпот в области голеностопного сустава, целостность костных структур не нарушена. Эхокардиография без патологий.

Клинический диагноз

На основании клинико-анамnestических, лабораторных и инструментальных результатов обследования был выставлен основной диагноз: «D69.0 Аллергическая пурпур (болезнь Шёнлейна – Геноха), активность II степени, смешанная форма (кожный, суставной, абдоминальный, почечный синдромы), средней тяжести, острое течение»; сопутствующий диагноз: «B00.8 Другие формы герпетических инфекций».

Лечение

Во время нахождения в стационаре пациент получал патогенетическую терапию: далтепарин натрия 4000 анти-ХА МЕ 2 раза в сутки 7 дней, метилпреднизолон 750 мг 3 дня, дипиридамол 50 мг 3 раза в сутки 7 дней.

Динамика и исходы

На фоне проводимого лечения отмечалось улучшение состояния с положительной динамикой — кожный, суставной, абдоминальный, почечный синдромы купировались. При осмотре в динамике через 2 нед у пациента выявлены единичные элементы пурпур в стадии разрешения на бедрах и в области голеностопных суставов (рис. 4, 5). Со слов пациента, отмечается появление единичных геморрагических элементов в области голеностопных суставов и стоп при физической нагрузке. В динамике — улучшение состояния, купирование клинической симптоматики и нормализация лабораторных показателей. Пациент в течение 2 нед продолжил терапию низкомолекулярным гепарином и дипиридамолом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Воспалительные поражения сосудов кожи и подкожной клетчатки (ангиты/васкулиты) занимают важное место среди дерматозов. IgA-ассоциированный васкулит относится к поверхностным аллергическим васкулитам и проявляется поражением эндотелия сосудов не только кожи, но и внутренних органов. В данном случае, вероятно, инфекция, вызванная вирусом герпеса VI типа, явилась триггером развития геморрагического васкулита [6, 10–12]. Следует также учитывать проявления изолированного кожного лейкоцитокластического васкулита без признаков системного васкулита, что усложняет проведение дифференциальной диагностики. Геморрагический васкулит является иммунокомплексной вазопатией и характеризуется полиморфизмом клинических проявлений, а частые интеркуррентные заболевания способствуют высокому риску развития данной патологии [3–5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данный клинический случай показывает важность:

- 1) своевременной диагностики геморрагического васкулита, особенно с отсроченными кожными проявлениями в дебюте болезни;
- 2) мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению данной патологии;
- 3) клинической настороженности в процессе дифференциальной диагностики различных форм васкулитов у детей.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

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

INFORMED CONSENT

Patient's parent has signed informed voluntary consent on publication of diagnosis and treatment results.

ВКЛАД АВТОРОВ

Д.А. Бурляй — сбор и анализ материала, написание текста.
А.Ю. Бабко — сбор и анализ материала, написание текста.

Н.Ф. Ждановская — написание текста, его редактирование.

Э.С. Григорян — написание текста, его редактирование.

А.С. Нечаева — написание текста, его редактирование.

О.Б. Гордеева — руководство написанием статьи, редактирование.

А.В. Доброток — написание текста, его редактирование.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Denis A. Burlyay — data collection and analysis, manuscript writing.

Alexander Yu. Babko — data collection and analysis, manuscript writing.

Nadezhda F. Zhdanovskaya — manuscript writing and editing.

Emma S. Grigoryan — manuscript writing and editing.

Anna S. Nечаева — manuscript writing and editing.

Olga B. Gordeeva — guidance, manuscript editing.

Albina V. Dobrotok — manuscript writing and editing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Roache-Robinson P, Killeen RB, Hotwagner DT. IgA Vasculitis (Henoch Schonlein Purpura). 2023 Sep 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
- Hasbún T, Chaparro X, Kaplan V, et al. Bullous Henoch-Schönlein purpura. Case report. Rev Chil Pediatr. 2018;89(1):103–106. doi: <https://doi.org/10.4067/S0370-41062018000100103>
- Oni L, Sampath S. Childhood IgA Vasculitis (Henoch Schonlein Purpura) — Advances and Knowledge Gaps. Front Pediatr. 2019;7:257. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00257>.
- Audemard-Verger A, Pillebout E, Guillemin L, et al. IgA vasculitis (Henoch-Shönlein purpura) in adults: Diagnostic and therapeutic aspects. Autoimmun Rev. 2015;14(7):579–585. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.02.003>
- Parums DV. A Review of IgA Vasculitis (Henoch-Schönlein Purpura) Past, Present, and Future. Med Sci Monit. 2024;30:e943912. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.943912>
- Selewski DT, Ambruzs JM, Appel GB, et al. Clinical Characteristics and Treatment Patterns of Children and Adults With IgA Nephropathy or IgA Vasculitis: Findings From the CureGN Study. Kidney Int Rep. 2018;3(6):1373–1384. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kir.2018.07.021>
- Детская ревматология: атлас / под ред. А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой. — М.: Педиатръ; 2015. — 381 с. [Detskaya revmatologiya: Atlas / Baranov AA, Alekseeva EI, eds. Moscow: Pediatrъ; 2015. 381 p. (In Russ.)]
- Eleftheriou D, Brogan PA. Vasculitis in children. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2009;23(3):309–323. doi: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2009.02.001>
- Trapani S, Micheli A, Grisolía F, et al. Henoch Schonlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. Semin Arthritis Rheum. 2005;35(3):143–153. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semarthr.2005.08.007>
- Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, et al. Clinical course of extrarenal symptoms in Henoch-Schonleinpurpura: a 6-month prospective study. Arch Dis Child. 2010;95(11):871–876. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2009.167874>
- Trnka P. Henoch-Schönleinpurpura in children. J Paediatr Child Health. 2013;49(12):995–1003. doi: <https://doi.org/10.1111/jpc.12403>
- Wulffraat NM, Vastert B. Time to share. Pediatr Rheumatol Online J. 2013;11(1):5. doi: <https://doi.org/10.1186/1546-0096-11-5>

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Д.А. Бурляй

<https://orcid.org/0009-0002-2237-8648>

А.Ю. Бабко

<https://orcid.org/0009-0005-6544-7385>

Н.Ф. Ждановская

<https://orcid.org/0009-0008-2903-5617>

Э.С. Григорян

<https://orcid.org/0009-0000-4028-3584>

А.С. Нечаева

<https://orcid.org/0009-0003-7966-9590>

О.Б. Гордеева

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

А.В. Доброток

<https://orcid.org/0000-0001-8116-598X>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Бурляй Денис Альбертович, студент [**Denis A. Burlyay**, student]; **адрес**: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 [**address**: 1, Ostrovityanova Str., Moscow, 1117997, Russian Federation]; **телефон**: +7 (982) 662-49-02; **e-mail**: denisburliai@mail.ru

Бабко Александр Юрьевич [**Alexander Yu. Babko**, MD]; **e-mail**: alex_babko.doc@mail.ru

Ждановская Надежда Федоровна [**Nadezhda F. Zhdanovskaya**, student]; **e-mail**: nf.zhdanovskaya@gmail.com

Григорян Эмма Степановна [**Emma S. Grigoryan**, MD]; **e-mail**: wordemilay@mail.ru

Нечаева Анна Сергеевна [**Anna S. Nechaeva**, MD]; **e-mail**: nechaevolk2099@gmail.com

Гордеева Ольга Борисовна, к.м.н. [**Olga B. Gordeeva**, MD, PhD]; **e-mail**: obr@yandex.ru; **eLibrary SPIN**: 2562-7725

Доброток Альбина Витальевна [**Albina V. Dobrotok**, MD]; **e-mail**: dobrotokav@gmail.com; **eLibrary SPIN**: 4248-8015

**С.А. Рагимова¹, Д.А. Сухоручкин¹, А.Ю. Шуткова^{1, 2}, Е.В. Туш^{1, 2},
Е.Е. Яцышина^{1, 2}, М.А. Суслова^{1, 2}, О.В. Халецкая^{1, 2}**

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Российская Федерация

² Детская городская клиническая больница № 1, Нижний Новгород, Российской Федерации

Клинический случай митохондриальной миопатии, ассоциированной с недостаточностью фермента тимидинкиназы-2 у ребенка первого года жизни

Автор, ответственный за переписку:

Шуткова Алла Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии

Приволжского исследовательского медицинского университета

Адрес: 603024, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, **тел. раб.:** +7 (831) 465-66-72, **тел. моб.:** +7 (951) 912-24-38,
e-mail: a_shutkova@mail.ru

Обоснование. Митохондриальная миопатия, обусловленная мутациями в гене, кодирующем митохондриальный фермент тимидинкиназу-2, расположенным на 16-й хромосоме в локусе 16q21 (далее ТК2-ассоциированная митохондриальная миопатия, OMIM: #609560), — это редчайшая аутосомно-рецессивная генетическая патология, характеризующаяся нарушением репликации митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (мтДНК) с развитием спектра клинических проявлений, с ведущим в клинике миопатическим синдромом. Важна ранняя диагностика заболевания ввиду наличия патогенетического лечения: дотации специализированных продуктов питания, содержащих дезоксинуклеозиды. **Описание клинического случая.** В статье представлена клиническая картина младенческой формы ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии у девочки М., 7,5 мес, наблюдающейся в ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1» г. Нижнего Новгорода. Ребенок от третьей беременности, вторых домашних родов. До 2 мес медицинскими специалистами девочка не наблюдалась. До 5 мес психомоторное развитие соответствовало возрастным нормативам. Заболевание дебютировало с 5 мес с нарушений вскармливания, потери в массе тела, формирования мышечной слабости, потери возрастных навыков. Пациентка госпитализирована в возрасте 7,5 мес в тяжелом состоянии: адинамия, арефлексия, атония, офтальмопарез, частичный птоз, клиника бульбарного и псевдобульбарного синдромов, гепатосplenомегалия, психомоторные навыки отсутствуют. Обследование выявило выраженные признаки синдрома цитолиза и рабдомиолиза, преходящую гиперплактатемию, кардиомиопатию, признаки атрофии коры головного мозга. Диагноз ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии подтвержден молекулярно-генетическим исследованием: выявлены две патогенные мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии в экзонах 2 и 6 гена ТК2 (c.144_145delGA, p.(Lys50IlefsTer99) и c.416C>T, p.(Ala139Val) соответственно), ассоциированные с развитием данного заболевания. Мутации валидированы с помощью секвенирования по Сенгеру «трио». В 8 мес ребенку назначена специализированная диета с повышенным содержанием дезоксинуклеозидов (тимидин, дезоксицитидин), на фоне которой отмечена стабилизация состояния.

Заключение. Особенностью данного клинического случая является запоздалая диагностика заболевания в связи с поздним обращением родителей ребенка за медицинской помощью от момента дебюта заболевания, что отсрочило назначение патогенетической терапии. Пациентке показано пожизненное применение специализированной диеты. Прогноз при данном заболевании серьезный ввиду высокой вероятности развития дыхательных нарушений. Необходима настороженность педиатров в плане раннего выявления орфанной патологии при наличии синдрома «вялого ребенка».

Ключевые слова: дети, клинический случай, ген ТК2, ТК2-ассоциированная митохондриальная миопатия, младенческая форма, терапия дезоксинуклеозидами

Для цитирования: Рагимова С.А., Сухоручкин Д.А., Шуткова А.Ю., Туш Е.В., Яцышина Е.Е., Суслова М.А., Халецкая О.В. Клинический случай митохондриальной миопатии, ассоциированной с недостаточностью фермента тимидинкиназы-2 у ребенка первого года жизни. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(2):198–214.
doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i2.2896>

ОБОСНОВАНИЕ

Митохондриальная миопатия, ассоциированная с мутациями гена тимидинкиназы-2 (далее ТК2-ассоциированная митохондриальная миопатия, OMIM: #609560) — это аутосомно-рецессивное моногенное заболевание, обусловленное мутациями в ядерном геноме в гене ТК2, кодирующем синтез фермента

тимидинкиназы-2 (ТК2). Дефицит данного фермента приводит к нарушению образования митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (мтДНК) с последующим развитием истощения мтДНК и/или делеций мтДНК и мультисистемным поражением органов и тканей с ведущим в клинике миопатическим синдромом. ТК2-ассоциированная митохондриальная миопатия —

это единственное митохондриальное заболевание, при котором существует патогенетическая терапия. Потенциальная курабельность ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии обуславливает необходимость знакомства педиатров с данным заболеванием для своевременного выявления патологии [1–3].

Историческая справка

Первое упоминание в научной литературе о ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии относится к 2001 г., когда в статье A. Saad и соавт. были представлены 4 ребенка из разных семей, трое из которых относились к арабам-мусульманам, а один — к евреям-ашкенази. У всех пациентов заболевание дебютировало в возрасте от 6 до 36 мес жизни и проявлялось тяжелым прогрессирующим миопатическим синдромом с последующим развитием адинамии, при этом в патологический процесс не были вовлечены другие органы и системы [4, 5]. Лабораторно данная клиника сопровождалась повышением креатинфосфокиназы (КФК) в 6–13 раз относительно нормы и нормальным или слегка повышенным уровнем лактата крови. Двое пациентов погибли в возрасте 1,5 и 4 лет при нарастании симптомов дыхательной недостаточности, а двум детям потребовалась искусственная вентиляция легких в возрасте 3 лет. В мышечной ткани у пациентов было обнаружено снижение ферментативной активности I, II, IV и V комплексов дыхательной цепи митохондрий, кодируемых mtДНК. У больных отсутствовали мутации

в митохондриальном геноме, но были найдены гомозиготные мутации в ядерном геноме в гене, кодирующем синтез фермента ТК2. Активность этого фермента у пациентов была резко снижена (до 14–45%) относительно его среднего уровня у здоровых людей контрольной группы [4].

В последующие годы проводились исследования, посвященные ТК2-ассоциированной миопатии. Были проанализированы структура и функции митохондриального фермента ТК2, его роль в формировании синдрома истощения mtДНК. Были описаны новые случаи ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии с различным временем дебюта заболевания, определен спектр фенотипических проявлений патологии у пациентов разного возраста [5–7]. В 2019 г. была опубликована работа испанских исследователей с представлением клинико-генетических особенностей течения ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии с поздним началом у 18 пациентов и проанализированы данные литературы с описанием подобных клинических случаев [8].

В России первое упоминание в медицинской литературе о пациентах с ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатией относится к 2019 г. [2]. Были представлены клинические, лабораторные, молекулярно-генетические особенности течения заболевания, а также дифференциально-диагностические отличия этой митохондриальной патологии от спинальной мышечной атрофии (СМА) [2, 6].

**Svetlana A. Ragimova¹, Danila A. Sukhoruchkin¹, Alla Yu. Shutkova^{1, 2}, Elena V. Tush^{1, 2},
Elena E. Yacishina^{1, 2}, Marina A. Suslova^{1, 2}, Olga V. Khaletskaya^{1, 2}**

¹ Privalzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

² Children's Municipal Clinical Hospital № 1, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Mitochondrial Myopathy Associated with Thymidine Kinase-2 Enzyme Deficiency in a Child of the First Year of Life: Case Report

Background. Mitochondrial myopathy caused by mutations in the gene encoding the mitochondrial enzyme thymidine kinase-2, located on chromosome 16 at locus 16q21 (hereinafter TK2-associated mitochondrial myopathy, OMIM: #609560), is a rare autosomal recessive genetic pathology characterized by impaired replication of mitochondrial deoxyribonucleic acid (mtDNA) with the development of the range of clinical manifestations, with the leading myopathic syndrome. Early diagnosis of the disease is important because there is a pathogenetic treatment in the form of the use of specialized foods containing deoxynucleosides.

Case report. The article presents the clinical features of the infantile form of TK2-associated mitochondrial myopathy in a 7.5-month-old girl. This girl M. is being observed at the Children's Municipal Clinical Hospital № 1 in Nizhny Novgorod. The child was born from the fourth pregnancy and the third home birth. The girl was not observed by medical specialists for up to 2 months. The girl's psychomotor development corresponded to age standards up to the age of 5 months. The disease debuted at 5 months of age with breastfeeding disorders, weight loss, muscle weakness, and loss of age-related skills. The patient was hospitalized at the age of 7.5 months in a severe condition: adynamia, areflexia, atony, ophthalmoparesis, partial ptosis, clinic of bulbar and pseudobulbar syndromes, hepatosplenomegaly, no psychomotor skills. The examination revealed syndromes such as severe cytolysis and rhabdomyolysis, transient hyperlactatemia, cardiomyopathy, and signs of cerebral cortex atrophy. The diagnosis of TK2-associated mitochondrial myopathy was confirmed by a molecular genetic study. Two pathogenic mutations in the compound heterozygous state were identified in exons 2 and 6 of the TK2 gene (c.144_145delGA, p.(Lys50IlefsTer99) and c.416C>T, p.(Ala139Val), respectively) associated with this disease. The mutations were validated using Sanger "trio" sequencing. The child was prescribed a specialized diet with a high content of deoxynucleosides (thymidine, deoxycytidine) at the age of 8 months, against which background the condition stabilization was noted. **Conclusion.** The delayed disease diagnosis due to the late parents' appeal for medical help from the moment of the disease onset with the belated appointment of pathogenetic therapy as the result, makes this clinical case special. The patient is prescribed lifelong use of a specialized diet. Due to the high probability of developing respiratory disorders the prognosis for this disease is doubtful. Pediatricians need to be vigilant in early detection of orphan pathology terms in the presence of "floppy infant syndrome".

Keywords: children, case report, TK2 gene, TK2-associated mitochondrial myopathy, infantile form, deoxynucleoside therapy

For citation: Ragimova Svetlana A., Sukhoruchkin Danila A., Shutkova Alla Yu., Tush Elena V., Yacishina Elena E., Suslova Marina A., Khaletskaya Olga V. Mitochondrial Myopathy Associated with Thymidine Kinase-2 Enzyme Deficiency in a Child of the First Year of Life: Case Report. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(2):198–214. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i2.2896>

Эпидемиология

TK2-ассоциированная митохондриальная миопатия является редким заболеванием — точная распространенность в мире и в России неизвестна. Всего в мире описано около 120–150 случаев данной патологии [2, 5]. В России, по сведениям ФГБНУ «Медико-генетический научный центр (МГНЦ) им. акад. Н.П. Бочкова» на 2024 г., известно об 11 неродственных семьях, в которых есть пациенты с TK2-ассоциированной митохондриальной миопатией, а всего в нашей стране насчитывается около 20 больных с данной патологией [2]. Однако анализ баз данных результатов полноэкзонного секвенирования 150 пациентов с нейромышечными, неврологическими заболеваниями и патологией скелета, проведенный в 2024 г. в ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова», выявил 9 гетерозиготных носителей патогенных и вероятно-патогенных мутаций в гене *TK2*, а расчетная частота заболевания составила 1 : 563 900 [2]. Ряд исследователей склоняются к тому, что истинная частота встречаемости TK2-ассоциированной митохондриальной миопатии остается недооцененной, так как люди с дебютом заболевания в подростковом и взрослом возрасте, как правило, имеют более легкое течение заболевания, и данная патология может быть не диагностирована [5]. Страдать этой болезнью могут люди любой национальности [7].

Этиология и патогенез. Развитие TK2-ассоциированной митохондриальной миопатии обусловлено мутациями в ядерном гене тимидинкиназы-2 (ген *TK2*), расположенному на 16-й хромосоме в локусе 16q21 [2, 9, 10]. Ген *TK2* состоит из 10 экзонов и 42 410 пар нуклеотидных оснований. Патогенные мутации могут быть найдены в любом из этих 10 экзонов, но чаще — в экзонах 5 и 8. Наследование заболевания — аутосомно-рецессивное [2, 3, 7]. К настоящему моменту описаны более 70 патогенных мутаций гена *TK2*, ассоциированных с развитием рассматриваемой патологии. Наиболее

часто это миссенс-мутации, реже — делеции, вставки, приводящие к нарушению рамки считывания, нонсенс-мутации или нарушения сплайсинга [2].

Данный ген кодирует синтез фермента TK2, необходимого для нормальной репликации mtДНК. Этот фермент фосфорилирует превращение нуклеозидов дезокситимидин (dTd) и дезоксицитидина (dCtd) в дезокситимидинмонофосфат (dTDP) и дезоксицитидинмонофосфат (dCMP) соответственно. Полученные дезоксинуклеозидмонофосфаты (dNMP) далее последовательно фосфорилируются до образования дезоксинуклеозидтрифосфатов (dNTP), которые затем встраиваются в mtДНК. При снижении активности или отсутствии фермента TK2 процесс фосфорилирования нуклеозидов нарушается, что приводит к дефектам репликации mtДНК в виде резкого уменьшения ее количества в митохондриях (синдром истощения mtДНК) и/или формирования ошибок репликации (множественные делеции mtДНК) [2, 3, 5].

Интересно, что для пациентов с ранним дебютом заболевания на первом году жизни и более тяжелым течением характерен синдром истощения mtДНК, а при позднем дебюте в подростковом и взрослом возрасте у пациентов с более «мягким» фенотипом чаще диагностируются множественные делеции mtДНК [8, 9, 11]. Результатом дефекта репликации mtДНК является нарушение работы дыхательной цепи митохондрий и синтеза энергии в клетке с последующей деградацией тканей органов-мишеней (рис. 1).

Клинические проявления

Фермент TK2 присутствует во всех тканях организма, но наиболее яркие изменения при TK2-ассоциированной митохондриальной миопатии происходят в поперечно-полосатой мускулатуре с формированием миопатического синдрома [1, 11, 12]. В меньшей степени в патологический процесс могут вовлекаться другие ткани и органы,

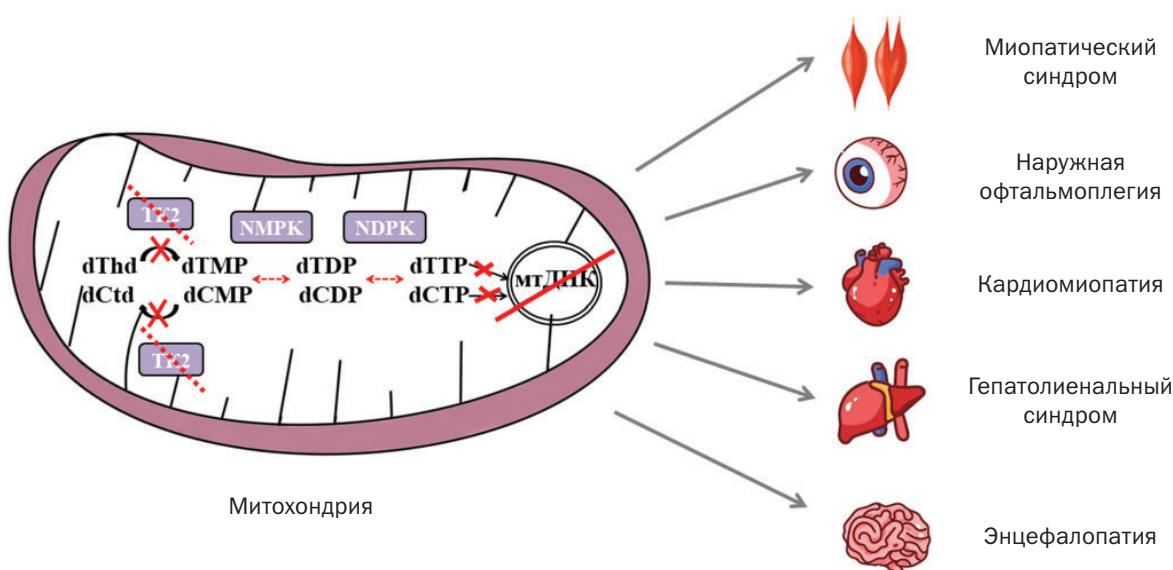


Рис. 1. Патогенез TK2-ассоциированной митохондриальной миопатии

Примечание. mtДНК — митохондриальная ДНК; dThd — дезокситимидин; dCtd — дезоксицитидин; dTMP — дезокситимидинмонофосфат; dCMP — дезоксицитидинмонофосфат; dTDP — дезокситимидиндифосфат; dCDP — дезоксицитидиндифосфат; dTTP — дезокситимидинтрифосфат; dCTP — дезоксицитидинтрифосфат; TK2 — тимидинкиназа-2; NMPK — нуклеотидмонофосфаткиназа; NDPK — нуклеотиддифосфаткиназа.

Fig. 1. Pathogenesis of TK2-associated mitochondrial myopathy

Note. mtDNA (mtДНК) — mitochondrial deoxyribonucleic acid; dThd — deoxythymidine; dCtd — deoxycytidine; dTMP — deoxythymidine monophosphate; dCMP — deoxycytidine monophosphate; dTDP — thymidine diphosphate; dCDP — 2'-Deoxycytidine 5'-diphosphate sodium salt; dTTP — deoxythymidine triphosphate; dCTP — deoxycytidine triphosphate; TK2 — thymidine kinase-2; NMPK — nucleotide monophosphate kinase; NDPK — nucleotide diphosphate kinase.

такие как нервная система, сердце, печень, почки. Дебют заболевания может быть в любом возрасте — от первых месяцев жизни до взрослого возраста [5, 12].

С учетом времени дебюта выделяют 3 формы ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии: младенческую (инфантильную), детскую (ювенильную), взрослую [1–3, 6, 11–13]. Однаково часто встречаются младенческая и детская формы болезни. На каждую из них приходится по 40–43% от всех пациентов. Взрослая форма считается более редкой и диагностируется в 14–19% случаев данной патологии [6–8, 12].

Младенческая форма характеризуется манифестиацией клиники на первом году жизни и быстрым прогрессированием симптомов. Первыми признаками заболевания являются жалобы на срыгивание, трудности вскармливания, отказ от еды, потерю в массе тела, являющиеся следствием формирующегося миопатического синдрома. В дальнейшем становятся заметными нарастающая мышечная гипотония, снижение объема спонтанной двигательной активности, угнетение сухожильных рефлексов, потеря имеющихся возрастных двигательных навыков. По мере прогрессирования болезни развиваются гипомимия, птоз, офтальмопарез, нарушение глотания и фонации (гнусавый оттенок голоса, слабый крик). На поздних стадиях на фоне выраженной мышечной слабости формируются адинамия, арефлексия, прогрессируют клиника бульбарного синдрома, тяжелая недостаточность нутритивного статуса, слабость дыхательной мускулатуры. Такие дети быстро приобретают палиативный статус и требуют постоянной респираторной поддержки. Летальный исход наступает через несколько месяцев от дебюта заболевания на фоне дыхательной недостаточности [1, 2, 7]. Указывается, что медиана выживаемости при младенческой форме составляет от 1 до 2 лет [3, 12].

Наряду с клиникой миопатического синдрома при младенческой форме заболевания в четверти случаев может развиться поражение центральной нервной системы в виде эпилептических приступов, задержки психоречевого развития, нейросенсорной тугоухости [1, 3]. Более редким неврологическим нарушением может быть полинейропатия [12]. Около трети больных могут иметь кардиомиопатию, нарушение ритма сердца, нефропатию, гепатомегалию, печеночную недостаточность. В редких случаях у пациентов обнаруживаются также пороки развития центральной нервной системы, такие как лиссэнцефалия, микроцефалия [1, 3, 12].

Детская форма ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии характеризуется дебютом с 1 года до 12 лет и отличается от младенческой формы меньшей скоростью нарастания симптомов. Мышечная слабость развивается преимущественно в аксиальной мускулатуре и проксимальных отделах конечностей. Типичными признаками также являются наружная офтальмоплегия, бульбарный синдром, дисфагия, поражение дыхательной мускулатуры [1, 3, 5]. В некоторых случаях развиваются когнитивный дефицит, судороги, периферическая полинейропатия, снижение слуха, переломы костей [3, 6, 12]. Глубокая инвалидизация и невозможность передвигаться формируются у пациентов с детской формой заболевания в течение 10 лет от момента дебюта симптомов [13].

Для взрослой формы ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии характерно появление клиники в очень широком возрастном диапазоне — с 12 до 72 лет [5, 8, 12] со средним временем дебюта около 30 лет [1, 3]. Эта форма заболевания считается наиболее благо-

приятной, так как слабость в мышцах лица, шеи и проксимальных отделах конечностей развивается медленно. Тем не менее, поражение дыхательной мускулатуры формируется быстрее и может быть более тяжелым по сравнению с поражением мышц конечностей, что способствует развитию рестриктивных нарушений легких и необходимости применения их неинвазивной вентиляции [3]. У пятой части пациентов в ходе заболевания формируются обездвиженность и нарушение глотания. Тяжелая дисфагия является показанием для постановки гастростомы у таких больных. Частыми и в некоторых случаях единственными проявлениями болезни могут быть птоз и хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия. Редкими признаками взрослой формы считаются сенсорная аксональная полинейропатия, нейросенсорная тугоухость и кардиомиопатия [3, 5, 8, 13]. При любой форме характерны частые респираторные инфекции [1].

Необходимо подчеркнуть, что по мере накопления научных данных о ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии исследователи указывают на то, что не существует строгой зависимости между временем дебюта заболевания и тяжестью симптоматики. Описываясь «мягкие» формы ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии у пациентов с ранним дебютом и, напротив, тяжелое течение с быстрым прогрессированием симптомов и полиорганностью поражения — у больных с дебютом во взрослом возрасте [14].

Методы диагностики

Лабораторным признаком разрушения миоцитов при ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии является повышение уровня общей КФК — обычно более чем в 5 раз от нормы [1] (или > 1000 Ед/л) [3], а при вовлечении в патологический процесс мышцы сердца — повышение сердечной фракции КФК (КФК-МВ). Наряду с этим рабдомиолиз сопровождается также повышением лактатдегидрогеназы (ЛДГ), а в тяжелых случаях — миоглобинурией. Гибель клеток органов-мишеней проявляется лабораторным синдромом цитолиза в виде увеличения аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), ЛДГ. Признаком нарушения клеточного обмена также является повышение лактата сыворотки крови в сочетании с ацидозом. Лактатацидоз может выявляться не у всех больных. Наиболее выраженные отклонения данных показателей отмечаются при младенческой и детской формах и могут быть незначительными или даже отсутствовать при взрослой форме заболевания [1, 3, 7, 11]. При младенческой и детской формах может регистрироваться повышение билирубина и щелочной фосфатазы (ЩФ) как результат поражения гепатоцитов [3]. Тем не менее, авторы отмечают, что нормальные значения КФК не исключают наличия ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии [3], а повышение КФК и лактата в сыворотке не являются патогномоничными только для данного заболевания [2].

Гистологическое исследование биоптатов мышц при ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии, как и при других митохондриальных заболеваниях, выявляет в миоцитах скопление пролиферирующих митохондрий, что определяется как феномен «рваных красных волокон», и/или волокна с дефицитом циклооксигеназы-1 [7, 11]. Также при данном заболевании характерными изменениями в мышечных клетках являются накопление саркоплазматических вакуолей, дистрофия, некроз, нарушение структуры и вариабельные размеры мышечных волокон, а кроме того, регенерация

миоцитов с гиперэкспрессией неонатального миозина [11]. Дистрофически измененные миоциты погибают и заменяются жировой и соединительной тканью. Степень и распространенность атрофии мышц можно оценить с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) [3, 8].

На ультраструктурном уровне при младенческой форме заболевания в большей степени, чем при остальных формах, обнаруживаются диффузная воспалительная реакция в эндомизии и перимизии и снижение количества копий mtДНК. При детской и взрослой формах уменьшение количества копий mtДНК может сочетаться с наличием множественных делеций mtДНК, а при взрослой форме заболевания делеции mtДНК в клетках преобладают [2, 11, 12]. У части пациентов выявляется снижение активности одного или нескольких комплексов дыхательной цепи митохондрий [8].

При вовлечении в патологический процесс центральной нервной системы при нейровизуализации обнаруживаются признаки атрофии коры головного мозга, мозжечка, нарушение миелинизации, диффузная лейкоэнцефалопатия [3].

В ряде публикаций указывается на необходимость максимально раннего выявления ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии, так как при данном заболевании возможно применение патогенетического лечения дезоксинуклеозидами. Именно поэтому в настоящий момент ведется поиск биохимических маркеров, с помощью которых с высокой вероятностью можно было бы определить наличие данной патологии и/или оценить эффективность терапии. У пациентов с ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатией показано повышение уровня фактора дифференцировки роста 15 (growth differentiation factor 15; GDF-15) и фактора роста фибробластов 21 (fibroblast growth factor 21; FGF-21) по сравнению со здоровыми людьми [3, 8, 11]. На фоне лечения дезоксинуклеозидами выявлено более значимое снижение уровня GDF-15 по сравнению с FGF-21, что, возможно, позволит в дальнейшем использовать GDF-15 для оценки эффективности терапии заболевания [3, 8].

Для подтверждения диагноза обязательно проведение молекулярно-генетического исследования (секвенирования по Сенгеру) с целью поиска патологических мутаций в локусе 16q21 в гене ТК2. Для установления диагноза необходимо выявить две патогенные мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии или один вариант в гомозиготном состоянии. В некоторых случаях — при сомнении в диагнозе или дифференциальной диагностике с другими заболеваниями, протекающими с миопатическим синдромом, — показано проведение массового параллельного секвенирования с анализом нуклеотидных последовательностей генов, ассоциированных с митохондриальными болезнями, врожденными миопатиями, поясно-конечностными миопатиями [2]. Более подвержены мутациям экзоны 5 и 8 гена ТК2 [2, 12, 13]. При обнаружении у пациента патогенных мутаций, характерных для ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии, проводится поиск этих мутаций у родителей ребенка методом секвенирования по Сенгеру «трио».

Терапия

После первого описания в научной литературе ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии активно изучаются не только особенности фенотипических проявлений болезни у обнаруженных пациентов,

но и возможности потенциальной терапии этой патологии. Моделирование заболевания на мышах с дефицитом ТК2, проведенное в 2008 г. группой ученых (H.O. Akman и соавт., X. Zhou и соавт.), позволило изучить характер поражения различных органов и тканей при дефиците данного фермента, а также показало, что фермент ТК2 играет важнейшую роль в синтезе дезоксинуклеотидов для mtДНК, в то время как другие пути синтеза не могут компенсировать потерю этого фермента [3, 15, 16]. Было показано, что снижение активности ТК2 приводит к уменьшению количества дезокситимидинтрифосфата (dTTP) и дезоксицитидинтрифосфата (dCTP), что является основой нарушения синтеза mtДНК и дефекта активности дыхательной цепи митохондрий.

Используя результаты моделирования заболевания на мышах, C. Garone и соавт. (2014) разработали терапию пищевыми добавками, содержащими дезокситимидинмонофосфат (dTMP) и дезоксицитидинмонофосфат (dCMP) [3, 17]. Исследователи показали, что применение данной терапии перорально позволяло отодвинуть дебют заболевания на более поздний период и увеличивало продолжительность жизни подопытных животных в 2–3 раза в зависимости от дозы пищевой добавки. Одновременно с этим была выявлена особенность в виде быстрого распада dTMP и dCMP до дезоксинуклеозидов дезокситимидина (dTd) и дезоксицитидина (dCtd), что позволило предположить, что именно дезоксинуклеозиды могут быть более эффективными при коррекции недостаточности ТК2.

На животных была продемонстрирована различная активность фермента ТК2 в разных тканях, изучалась эффективность терапии дефицита ТК2 именно дезоксинуклеозидами [3]. Было обнаружено, что появление клиники и степень тяжести изменений в органах-мишениях, а также эффективность терапии дезоксинуклеозидами зависят от уровня других ферментов клетки, находящихся в цитоплазме — тимидинкиназы-1 (ТК1) и дезоксицитидинкиназы (dCk). Так, было показано, что при снижении активности ТК1 эффект от применения дезоксинуклеозидов также снижался. При сохранной активности ТК1 существующий дефицит ТК2 не проявлялся вообще (B. Dorado и соавт., 2010). Особенности взаимного влияния различных цитозольных и митохондриальных ферментов друг на друга и роль этих процессов в реализации фенотипа при ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии у человека требуют дальнейшего изучения [3, 18, 19]. На мышиных моделях также было показано, что введение только dCtd не влияет на продолжительность жизни подопытных животных, тогда как изолированное использование dTd ее достоверно увеличивает, так же как и совместное применение дезоксинуклеозидов [20].

Работы, посвященные применению дезоксинуклеозидов у людей с ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатией, относятся к 2019 г. Терапия данного заболевания представляет собой пероральное использование специфического лечебного питания в виде одновременного приема двух дезоксинуклеозидов — дезокситимидина и дезоксицитидина — в дозировке по 400 мг/кг/сут каждого. Побочным действием применения дезоксинуклеозидов могут быть повышение печеночных ферментов и диарея. Была показана эффективность применения дезоксинуклеозидов в виде стабилизации и улучшения двигательных функций, нарастания мышечной силы у ряда пациентов. Часть больных получили возможность ходить, у части пациентов были отмечены снижение потребности в искусственной венти-

ляции легких и прекращение зондового питания [13, 21]. Однако на данный момент нельзя говорить о полном контроле над заболеванием, так как нет данных о длительном применении диетотерапии дезоксинуклеозидами.

В настоящий момент ведутся разработки генной терапии ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии. В 2021 г. впервые представлены результаты генной терапии заболевания на основе аденоассоциированных вирусных векторов на мышиных моделях (C. Lopez-Gomez и соавт., 2021). В эксперименте использовались аденоассоциированные вирусы 9-го и 2-го серотипов. При применении генной терапии было обнаружено восстановление активности фермента ТК2 в мозге, печени, мышцах животных, а в почках восстановления активности фермента не происходило. Сравнение эффективности совместного применения генной терапии и терапии нуклеозидами и эффективности каждого метода отдельно продемонстрировало, что максимальный эффект в виде значительного увеличения копий mtДНК в тканях, увеличения роста и продолжительности жизни мышей был показан при одновременном использовании генной терапии и перорального введения дезоксинуклеозидов (дезокситимицина и дезоксицитидина) [3, 22].

Продолжительность жизни

Продолжительность жизни при ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии определяется возрастом дебюта и течением заболевания. Пациенты с младенческой формой обычно погибают в раннем возрасте. Основной причиной летального исхода чаще всего является декомпенсация дыхательной деятельности. Пациенты с детской (ювенильной) формой и тяжелым истощением mtДНК имеют более длительную выживаемость (более 13 лет). Больные с дебютом после 12 лет и медленным прогрессированием характеризуются средним возрастом выживаемости около 50 лет. Следует отметить, что строгой корреляции между возрастом дебюта и скоростью прогрессирования заболевания и, следовательно, продолжительностью жизни может не быть. Так, в литературе представлен случай ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии с появлением первых симптомов заболевания в детстве (с 8 лет) и «мягким» течением с отсутствием дыхательных нарушений к возрасту 55 лет [13].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

В Детской городской клинической больнице № 1 (ДГКБ № 1) г. Нижнего Новгорода с возраста 7,5 мес наблюдается пациентка М., 2023 года рождения. Из акушерско-биологического анамнеза известно, что девочка-пробанд рождена от третьей самостоятельной беременности. У матери первая беременность закончилась рождением здорового мальчика, которому в настоящий момент 5 лет, вторая беременность — выкидыш на сроке 6–8 нед. По материнской линии генеалогический анамнез отягощен наличием случаев смерти детей раннего возраста (причина смерти неизвестна).

Таблица 1. Прибавки пациентки М. в массе тела

Table 1. Patient M.'s weight gain

Возраст, мес	3	4	5	6	7
Фактическая масса тела, г	5930	6300	6300	6100	5660
Долженствующая масса тела, г	6400	7150	7890	8500	9100

Во время настоящей беременности мать в женской консультации наблюдалась с 26 нед, нерегулярно. Роды домашние на 41-й нед беременности, длительностью около 36 ч. Параметры физического развития ребенка и оценка по APGAR неизвестны, так как медицинскими работниками он не осматривался, закричал сразу, к груди был приложен. Со слов матери, масса тела девочки при рождении составила 4200 г. Родители после рождения ребенка в медицинские учреждения не обращались. Неонатальный скрининг не проводился. Лишь в возрасте 2 мес ребенок впервые осмотрен участковым педиатром и узкими специалистами детской поликлиники. Были исследованы уровни иммунореактивного трипсингена, фенилаланина, галактозы общей, 17-гидроксипрогестерона, тиреотропного гормона, проведены общий анализ крови и мочи, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, почек, сердца, тазобедренных суставов, нейросонография (НСГ). Отклонений по результатам данных исследований обнаружено не было. Девочка не вакцинировалась в связи с категорическим отказом родителей от проведения профилактических прививок.

Ребенок вскармливался по требованию, грудным молоком, с промежутком между кормлениями от 40 мин до 3 ч, питание удерживал. Контроль объема грудного молока не проводился. Введение прикормов проводилось с нарушением сроков, кратности. К возрасту 7,5 мес ребенку были введены овощные и мясные пюре в объеме до 4–5 чайных ложек 3 раза в сутки. Каши в питание введены не были. До дебюта заболевания в возрасте с 3 до 5 мес отмечались низкие прибавки массы. Так, в 3 мес масса тела ребенка составила 5930 г, в 4 мес — 6300 г, с 4 до 5 мес прибавки массы отсутствовали (табл. 1).

До 5,5 мес в психомоторном развитии пациентки отклонений не отмечалось. В 1 мес ребенок удерживал голову в вертикальном положении, улыбался, четко реагировал на звук, с 3 мес гулил, прослеживал за предметами, к 4 мес начал переворачиваться со спины на живот, захватывать игрушки. В 5 мес девочка ползала на животе, активно переворачивалась, вставала на четвереньки, манипулировала игрушками, начала лептеть.

Заболевание дебютировало с 5 мес, когда появились снижение аппетита, избирательность в еде, слабость и вялость при сосании, уменьшение интереса к игрушкам, снижение объема активных движений в конечностях. С 5,5 мес девочка стала менее эмоциональной, хуже захватывала игрушки, реже переворачивалась, перестала гулять и лептеть. В 6 мес появились гиподинамия, нарушение фиксации взгляда, стали четко заметными потеря возрастных психомоторных навыков и значительное снижение двигательной активности.

По мере прогрессирования симптомов с 5,5 мес также регистрировались низкие прибавки массы тела, которая в 5 мес составила 6300 г, в 6 мес — 6100 г, в 7 мес — 5660 г (см. табл. 1). В 7 мес на фоне острой респираторной вирусной инфекции у пациентки отмечались резкое нарастание вялости, слабости, отказ от еды, полная потеря всех возрастных навыков, в связи с чем

бригадой скорой помощи ребенок был госпитализирован в стационар по месту жительства. После купирования симптомов острой респираторной вирусной инфекции пациентка была переведена для обследования в ДГКБ № 1.

Физикальная диагностика

При объективном осмотре на момент госпитализации в возрасте 7 мес состояние ребенка очень тяжелое.

Соматический статус

Вес — 5470 г (Z-score — -3), рост — 63 см (Z-score — -2,2). Дефицит веса составил 20,5% от должного. Кожные покровы бледные, с сероватым оттенком, сухие. Видимые слизистые оболочки бледные, чистые. Короткая уздечка языка. Повышенное слюноотделение, в ротовой полости слюна пузыряется. Носовое дыхание не затруднено. Тургор тканей снижен. Подкожно-жировой слой умеренно истончен на туловище, конечностях. Периферические лимфоузлы пальпировались во всех группах. Шейные, подмышечные, затылочные лимфоузлы были размером до 0,2 см; паховые — до 0,7 см в диаметре, подвижные, безболезненные, не спаяны с окружающими тканями. По ходу ребер рахитические «четки». При перкуссии звук над легкими ясный легочный. При аусcultации дыхание жесткое, проводится во все отделы, с обеих сторон выслушиваются грубые проводные хрюпы, частота дыхательных движений (ЧДД) — 32/мин. Сатурация — 95%. Перкуторно границы относительной тупости сердца: верхняя — 2-е ребро, правая — по правой парастернальной линии, левая — на 0,5 см книзу от левой сосковой линии. Тоны сердца ясные, ритмичные, систолический шум на верхушке. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 132 уд./мин. Живот мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации во всех отделах. Печень

+3,5 см из-под края реберной дуги по правой среднеключичной линии, пальпируется нижний полюс селезенки. Мочеполовые органы сформированы правильно, по женскому типу, мочится свободно. Стул мазевидный, желтый, 1 раз в 3 дня.

Неврологический статус

Выраженная вялость, спонтанная двигательная активность минимальная. Девочка лежит в позе «лягушки» (рис. 2), сама не сосет, не глотает. Крик средней силы, монотонный, неэмоциональный. Возрастные навыки полностью отсутствуют: голову не удерживает, взгляд не фиксирует, не переворачивается, не сидит, на игрушку не реагирует, не гулит, не лепечет. Реакция на звук в виде кратковременных единичных поворотов головы, а не поворотов глаз. Глазные щели симметричные, движения глазных яблок в стороны отсутствуют, взгляд прямо, частичный двусторонний птоз век, непостоянное сходящееся косоглазие справа. Зрачки узкие, прямая и содружественная реакция зрачков на свет сохранены. Носогубные складки симметричные, язык расположен по средней линии, мягкое небо неподвижно, элементы тризма челюстей, кривошеи нет. В носоглотке скапливается слизь. Мышечный тонус симметричный, диффузно снижен по всем отделам. Сухожильные и брюшные рефлексы не вызываются. Рекурвация в крупных суставах. Опора на ноги отсутствует. В положении на животе кратковременный подъем головы. Защитный рефлекс вызывается не постоянно. При тракции за руки ребенок не группируется, голова свисает назад (см. рис. 2).

Предварительный диагноз

На основании данных анамнеза, объективного статуса при поступлении у ребенка был предложен синдромальный диагноз.



Рис. 2. Фото пациентки М., 7 мес: А — поза «лягушки»; Б — проба на тракцию за руки
Примечание. Публикуется с информированного согласия родителей.
Источник: Шуткова А.Ю., 2024.

Fig. 2. Photo of patient M., 7 months old: A — “floppy baby”; B — hand traction test
Note. Photo is published with the informed consent of the parents.
Source: Shutkova A.Yu., 2024.

Основной диагноз: «Энцефаломиопатия неуточненного генеза, с миопатическим синдромом, наружной офтальмоплегией, бульбарным и псевдобульбарным синдромами, синдромом грубой задержки в психомоторном и предречевом развитии».

Сопутствующий диагноз: «Белково-энергетическая недостаточность хроническая, средней степени тяжести».

Диагностические процедуры

Ребенку был проведен ряд лабораторно-инструментальных обследований.

В общем анализе крови, копрограмме, общем анализе мочи на протяжении всего срока госпитализации отклонений не отмечалось. При исследовании кислотно-щелочного состояния крови выявлено однократное повышение уровня лактата (до 2,9 ммоль/л) при поступлении.

В биохимическом анализе крови диагностировано стойкое 5–10-кратное повышение АСТ и АЛТ в сочетании со значительным повышением уровня общей ЛДГ с нарастанием в динамике и максимальным значением до 2742,2 Ед/л. Эти данные свидетельствовали о наличии выраженного цитолитического синдрома. Наличие тяжелого повреждения скелетной мускулатуры было подтверждено обнаружением значительного повыше-

ния уровня общей КФК при поступлении (до 2271 Ед/л) с максимальным нарастанием в динамике (до 4485 Ед/л) в сочетании с высоким уровнем миоглобина (778,3–1430 мкг/л).

Маркером повреждения миокардиоцитов являлось повышение КФК-МВ (максимально до 375 Ед/л) и тропонина (до 401 Ед/л) (табл. 2). Нормальные значения гамма-глутамилтрансферазы и ЩФ указывали на отсутствие у пациентки лабораторного синдрома холестеринового, электролитного обмена выявлено не было.

Исследование крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) на наличие антител к хламидиям, микоплазмам, гельминтам, цитомегаловирусу, вирусу герпеса 1-го, 2-го типов, вирусу Эпштейна – Барр выявило наличие высокоавидных антител только к вирусу герпеса 1-го, 2-го типов без нарастания их титра в динамике.

Ревматоидный фактор составил менее 8 МЕ/мл (норма менее 8 МЕ/мл), уровень альфа-фетопротеина (АФП) — 10,5 МЕ/мл (норма менее 9,96 МЕ/мл). Уровень гормонов щитовидной железы (тиреотропный гормон, свободный тироксин, свободный трийодтиронин) также был в пределах референсных значений, антитела к тиреопероксидазе отсутствовали.

Таблица 2. Данные биохимического анализа крови пациентки М.*

Table 2. The biochemical blood test data of patient M.*

Параметры	Нормативы	Дни госпитализации					
		1-й	7-й	10-й	14-й	21-й	28-й
Общий билирубин, мкмоль/л	до 20,5	13,0	–	–	6,7	5,0	6,1
Прямой билирубин, мкмоль/л	–	2,6	–	–	2,2	0,5	1,5
АСТ, Ед/л	0–48	284	363	428	390	205	207
АЛТ, Ед/л	0–39	164	187	228	246	162	125
ЛДГ общая, Ед/л	80–160	1963,5	2481	2742,2	2398,4	1355	1095,1
ГГТ, Ед/л	0–43	20	16	17,3	17,3	25,7	23,4
ЩФ, Ед/л	54–390	51	60	59	–	73	92
Креатинин, ммоль/л	40–115	42,5	46,3	36,1	36,6	24,8	30,8
Мочевина, ммоль/л	0–8,3	3,6	3,1	2,7	1,9	2,5	4,2
Глюкоза, ммоль/л	3,3–6,1	5,5	5,4	4,3	5,9	5,0	4,8
Общий белок, г/л	60–80	64,6	71,2	–	–	63,8	66,1
Альбумины, г/л	30–54	37,2	39,8	–	–	42,2	40,6
КФК, Ед/л	0–270	2271	–	4485	3421	1720	1590
КФК-МВ, Ед/л	0–25	333	–	375	318	252	233
Тропонин, нг/л	до 20 нг/л	401	–	295	317	276	271,0
Миоглобин, мкг/л	0–70	–	778,3	1430	1231,5	399	343,4
Аммиак, мкмоль/л	0–60	23,5	–	23,6	–	23,5	27,1
Альфа-1-АТ, г/л	0,9–2,0	–	–	2,0	–	–	–
СРБ, мг/л	до 6,0	14,3	13,9	23,7	–	5,7	–
Прокальцитонин, нг/мл	< 0,05	0,050	–	–	–	–	–

Примечание. <*> — показатели, выходящие за пределы референсных значений, выделены жирным шрифтом. АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; КФК — креатинфосфоркиназа; КФК-МВ — креатинфосфоркиназа-МВ; альфа-1-АТ — альфа-1-антитрипсин; СРБ — С-реактивный белок.

Note. <*> — indicators that go beyond the reference values are shown in bold. AAT (AST) — aspartate aminotransferase; ALT (ALT) — alanine aminotransferase; LDH (LDG) — lactate dehydrogenase; GGT (GGT) — gamma-glutamyltransferase; AP (ЩФ) — alkaline phosphatase; CP (КФК) — creatine phosphokinase; CP-MV (КФК-МВ) — creatine phosphokinase-MV; alpha-1-AT (альфа-1-АТ) — alpha-1-antitrypsin; CRP (СРБ) — C-reactive protein.

Рентген грудной клетки: без очаговых и инфильтративных изменений, легочный рисунок усилен, сосудистого характера, с интерстициальным компонентом, стущен в прикорневых зонах, справа корень легкого тяжистый, усилен, границы сердца не расширены.

УЗИ органов брюшной полости, почек и мочевого пузыря, щитовидной железы: патологии не выявлено.

УЗИ сердца: открытое овальное окно с умеренным лево-правым сбросом, диагональная трабекула в полости левого желудочка, недостаточность трикуспидального клапана 0–1-й степени, минимальное количество жидкости по левым отделам до 2 мм.

Электрокардиография (ЭКГ): синусовая тахикардия с аритмией, ЧСС — 120–152 уд./мин, вертикальное положение электрической оси сердца.

Фиброгастродуоденоскопия: признаки атрофического гастродуоденита.

Компьютерная томография (КТ) головного мозга: очаговых и объемных изменений вещества головного мозга не определяется.

НСГ: эхографические параметры боковых желудочков на верхней границе нормы.

MPT головного мозга: на томограммах головного мозга в трех взаимно перпендикулярных проекциях в режиме T1, T2, ВИ и FLAIR получены изображения суб- и супратенториальных структур головного мозга. На фоне незавершенной миелинизации очагов патологически измененного МР-сигнала в веществе больших полушарий головного мозга, ствола и мозжечка не определяется. Дифференцировка серого и белого вещества мозга удовлетворительная. Срединные структуры без дислокации. Третий желудочек по средней линии, шириной 3 мм, боковые желудочки симметричные, незначительно расширены на уровне тел до 14 мм, четвертый желудочек обычных размеров и формы. Супраселлярная область без особенностей. Хиазма и зрительные нервы не расширены, отмечается подоболочечный отек зрительных нервов на T2 ВИ. Сигнал от гипофиза, расположенного в полости турецкого седла, дифференцирован, размеры не увеличены. Супраселлярная цистерна не расширена. Внутренние слуховые проходы симметричны, не расширены, вестибулокохлеарные нервы не изменены. Кортикальные борозды больших полушарий визуализируются отчетливо. Конвекситальные субарахноидальные пространства неравномерно расширены (до 4 мм), не деформированы. Миндалины мозжечка расположены на уровне большого затылочного отверстия, симметричны, вертебробазилярный переход без особенностей. Заключение: данных за очаговые и диффузные изменения, объемное поражение головного мозга не выявлено, имеет место этап миелинизации вещества головного мозга, косвенные признаки внутричерепной гипертензии, признаки наружной заместительной гидроцефалии на фоне кортикальной атрофии.

Электроэнцефалография (ЭЭГ): регистрируется замедление корковой ритмики относительно возраста, зональные различия сглажены, сон слабо модулирован по фазам и стадиям, физиологические паттерны сна регистрируются сниженным индексом, эпилептиформная активность не зарегистрирована.

Электронейромиография (ЭНМГ): выявлены признаки незначительной аксонопатии правого и левого большеберцовых нервов. Признаков нарушения проводимости по правому и левому малоберцовым и правому срединному нервам не выявлено.

Консультация окулиста. Глазные яблоки спокойные, оптические среды прозрачные, диски зрительных нервов

бледные, с четкими границами, прямой выход сосудистого пучка, ход ретинальных сосудов не изменен, сосуды узкие, А : В = 1 : 2, в макулярной зоне рефлексы просматриваются, фон сетчатки бледный. Заключение: признаки анигиопатии сетчатки обоих глаз.

Консультация кардиолога. Учитывая нормальные размеры сердца, нормальные границы сердца по рентгенографии грудной клетки и отсутствие изменений структуры миокарда и сердца по УЗИ сердца (фракция выброса — норма), отсутствие признаков сердечной недостаточности на фоне повышения маркеров мышечного распада, нельзя исключить нейромышечное заболевание с миопатическим синдромом.

Консультация невролога. По результатам клинико-лабораторного и инструментального исследования у ребенка ведущим в клинической картине является прогрессирующее поражение мышечной системы (поперечно-полосатая мускулатура, миокард). Выраженная мышечная слабость является основной причиной нарушений вскармливания с последующим развитием недостаточности нутритивного статуса, регресса возрастных психомоторных навыков, формирования клиники наружной офтальмоплегии, бульбарного синдрома. С учетом наличия атрофических изменений по данным МРТ в сочетании с псевдобульбарным синдромом (тризм челюстей) не исключается вовлечения в патологический процесс и центральной нервной системы. Также у пациентки имеется клиника экстрамышечного поражения в виде гепатолиенального синдрома. Таким образом, у ребенка имеет место энцефаломиопатия неуточненного генеза с миопатическим синдромом, наружной офтальмоплегией, бульбарным и псевдобульбарным синдромами, синдромом грубой задержки в психомоторном и предревматическом развитии. С учетом фенотипа ребенка и наиболее вероятной причины мышечной слабости в результате поражения мышечной системы по данным лабораторного обследования дифференциально-диагностический поиск должен проводиться между наследственными болезнями обмена, протекающими с миопатическим синдромом (лизосомные болезни накопления — болезнь Помпе), митохондриальными энцефаломиопатиями, наследственными и приобретенными миопатиями, СМА. Требуется исключение опухолевого процесса различной локализации, инфекционных, эндокринных заболеваний как причины вторичного миопатического синдрома.

Отсутствие очаговых и объемных изменений соматических органов и головного мозга по данным объективного осмотра и инструментальных исследований в сочетании с незначительным повышением уровня АФП позволило исключить у ребенка наличие опухолевых процессов как причины миопатического синдрома. На основании отсутствия клиники общеинфекционного синдрома, воспалительных изменений в общем анализе крови, признаков активного инфекционного процесса по данным ИФА, нормальных значений прокальцитонина и незначительного повышения С-реактивного белка (СРБ) были исключены системные бактериальные процессы, вирусные и паразитарные инфекции. Клинико-лабораторно у ребенка было также отвергнуто наличие гипотиреоза как причины генерализованной мышечной слабости.

По результатам ЭНМГ данных за поражение периферического мотонейрона либо наличие полинейропатии как возможной причины миопатического синдрома получено не было. По данным нейровизуализации грубых структурных изменений головного мозга не найдено. Однако наличие МРТ-признаков корковой атрофии гово-

рило в пользу возможного наследственного нарушения обмена веществ.

Полиорганность поражения (генерализованная мышечная слабость, гепатолиенальный синдром, синдром задержки в психомоторном и физическом развитии), прогредиентность течения заболевания, наличие «светлого» промежутка с отсутствием клиники в первые месяцы жизни указывали на наличие у пациентки наследственного нарушения обмена веществ, в том числе и митохондриальной патологии.

На базе ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова» в лаборатории селективного скрининга проведен ряд исследований с целью верификации диагноза.

Методом спектрофлуориметрии проведена энзимодиагностика с определением активности лизосомных ферментов (табл. 3), а также концентрации лизосфинголипидов (табл. 4) в пятнах высущенной крови. Никаких отклонений активности исследованных лизосомных ферментов и концентрации лизосфинголипидов обнаружено не было, что исключило наличие у пациентки болезней Краббе, Помпе, Фабри, Гоше, Ниманна – Пика (типы А/В, тип С), мукополисахаридоза 1-го типа, GM1, GM2-гангиозидозов. С учетом фенотипа ребенка и особенностей клинической картины наиболее значимым явилось исключение болезни Помпе, для которой характерно наличие тяжелого миопатического синдрома.

Методом tandemной масс-спектрометрии (ТМС) при исследовании сухих пятен крови данных за наличие аминоацидопатий, органических ацидурий и нарушений митохондриального бета-окисления жирных кислот

найдено не было. Поскольку патология митохондриального обмена не ограничивается только заболеваниями с нарушением бета-окисления жирных кислот, полученные результаты ТМС не противоречат предположению о том, что у ребенка имеет место митохондриальная патология.

При исследовании концентрации органических кислот в образцах мочи методом газовой хроматографии (моча на органические кислоты) было выявлено повышенное концентрации ряда метаболитов (2-гидроксизобутират, 3-гидроксисебациновая, гликолевая, гомованилиновая, субериновая кислоты, сукцинат, этилмалоновая кислота). Данные изменения могут носить вторичный характер либо быть обусловленными рядом наследственных заболеваний, в частности митохондриальной пероксисомной патологией.

На 20-й день госпитализации проведен телемедицинский консилиум с заведующей отделением медицинской генетики РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России С.В. Михайловой — врачом-неврологом, профессором, доктором медицинских наук. По заключению консилиума, на основании клинико-анамнестических данных, характера течения заболевания, данных нейровизуализации нельзя исключить заболевание из группы наследственных болезней обмена веществ, в том числе митохондриальных энцефаломиопатий. Для уточнения диагноза показано проведение молекулярно-генетического исследования по панелям «Наследственные болезни обмена веществ», «Метаболические миопатии». При отсутствии отклонений

Таблица 3. Результаты исследования активности лизосомных ферментов (лаборатория селективного скрининга, ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова»)

Table 3. Results of the study of lysosomal enzyme activity (Laboratory of Selective Screening, N.P. Bochkov Moscow State Medical University)

Фермент	Нозология	Активность фермента	Референсные значения	Единицы измерения
Галактоцереброзидаза	Болезнь Краббе	3,74	0,7–10	мкМ/л/ч
Альфа-глюкозидаза	Болезнь Помпе	8,8	1–25	мкМ/л/ч
Альфа-галактозидаза	Болезнь Фабри	13,76	0,8–15	мкМ/л/ч
Бета-глюкоцереброзидаза	Болезнь Гоше	12,95	1,5–25	мкМ/л/ч
Сфингомиелиназа	Болезнь Ниманна – Пика, тип А/В	13	1,5–25	мкМ/л/ч
Альфа-идуронидаза	Мукополисахаридоз 1-го типа	9,68	1–25	мкМ/л/ч
Гексозаминидаза (тотальная)	Болезнь Тея – Сакса, Сандхоффа	448,4	50–453	нМ/мл/ч
Бета-D-галактозидаза	GM1-гангиозидоз	88,6	6,3–175,7	нМ/мл/ч
Гексозаминидаза А	Болезнь Тея – Сакса	34,3	17–187	нМ/мл/ч

Таблица 4. Результаты исследования концентрации лизосфинголипидов (лаборатория селективного скрининга, ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова»)

Table 4. Results of the lysosphingolipid concentration study (Laboratory of Selective Screening, N.P. Bochkov Moscow State Medical University)

Фермент	Нозология	Активность фермента	Референсные значения	Единицы измерения
Лизоглоботриазилсфингозин	Болезнь Фабри	0,32	0,05–3,0	нг/мл
Лизосфингомиелин	Болезнь Ниманна – Пика, тип А/В	2,55	0,2–15	нг/мл
Лизосфингомиелин-509	Болезнь Ниманна–Пика, тип А/В, тип С	0,91	0,15–3,7	МОМ
Гексаилсфингозин	Болезнь Гоше, болезнь Краббе	7,03	0,2–10	нг/мл

по результатам данных исследований требуется проведение полногеномного секвенирования. Скорректирована нейрометаболическая терапия (см. ниже).

На 27-й день госпитализации были получены результаты исследования по панелям «Наследственные болезни обмена веществ» и «Метаболические миопатии», выполненного в рамках программы «ОРИТ НБО», проводимой ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова», методом массового параллельного секвенирования.

По панели «Наследственные болезни обмена веществ» на приборе Nextseq (Illumina) проведен анализ нуклеотидных последовательностей 71 гена, которые ассоциированы с развитием наследственных болезней обмена веществ, а именно: ABCD4, ACAT1, ACSF3, AMT, ARG1, ASL, ASS1, BCKDHA, BCKDHB, BTD, CA5A, CD320, CPS1, D2HGDH, DBT, DLD, DNAJC12, ETFA, ETFB, ETFDH, ETHE1, FAH, FLAD1, GCDH, GCH1, GCSH, GLDC, HCFC1, HLCS, HMGCL, IDH2, IVD, L2HGDH, LMBRD1, MCCC1, MCCC2, MCEE, MLYCD, MMAA, MMAB, MMACHC, MMADHC, MMUT, MTHFD1, MTHFR, MTR, MTRR, NAGS, OAT, OTC, PAH, PCBD1, PCCA, PCCB, PPM1K, PRDX1, PTS, QDPR, SLC25A1, SLC25A15, SLC25A32, SLC52A1, SLC52A2, SLC52A3, SPR, SUCLA2, SUCLG1, SUCLG2, SUGCT, TAT, TCN2. Патогенных и вероятно-патогенных нуклеотидных вариантов в этих генах у пациентки выявлено не было.

По панели «Метаболические миопатии» на приборе GenoLab M (GeneMind Biosciences) проведен анализ генов, ассоциированных с развитием наследственной миопатии. В экзоне 2 гена *TK2* (*NM_004614.5*) выявлен описанный ранее как патогенный (*HGMD_ID CD1812385*) вариант нуклеотидной последовательности *chr16:66582891TTC>T* в гетерозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считываания *c.144_145delGA*, *p.(Lys50lefsTer99)*. Выявленный вариант нуклеотидной последовательности зарегистрирован в контрольной выборке Genome Aggregation Database (gnomAD v. 3.1.2) с аллельной частотой 0,000710%. Глубина покрытия точки x237. Согласно критериям ACMG, выявленный вариант является патогенным. В экзоне 6 гена *TK2* (*NM_004614.5*) выявлен описанный ранее как патогенный (*HGMD_ID CM065488*) вариант нуклеотидной последовательности *chr16:66562930G>A* в гетерозиготном состоянии, приводящий к миссенс-замене *c.416C>T*, *p.(Ala139Val)*. Выявленный вариант нуклеотидной последовательности зарегистрирован в контрольной выборке gnomAD v. 3.1.2 с аллельной частотой 0,002830%. Глубина покрытия точки x271. Согласно критериям ACMG, выявленный вариант является патогенным.

Варианты в гене *TK2* (16-я хромосома, локус 16q21) в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с *TK2*-ассоциированной митохондриальной миопатией (синдромом истощения митохондриальной ДНК, ассоциированным с геном *TK2* — mitochondrial DNA depletion syndrome 2 (myopathic type), OMIM: #609560) либо с развитием прогрессирующей наружной офтальмоплегии с делециями митохондриальной ДНК, аутосомно-рецессивный тип 3 (progressive external ophthalmoplegia with mitochondrial DNA deletions, autosomal recessive 3, OMIM: #617069).

Ребенок консультирован генетиком. С учетом возраста дебюта и тяжести течения заболевания, наличия тяжелого быстропрогрессирующего миопатического синдрома в сочетании с наружной офтальмоплегией, бульбарным, псевдобульбарным синдромами, вовлечением в патологический процесс соматических органов (гепатолиенальный синдром, кардиомиопатия) у пациентки имеет место *TK2*-ассоциированная митохондри-

альная миопатия, младенческая (инфантильная) форма. Показано проведение секвенирования по Сенгеру «трио» для подтверждения наличия выявленных мутаций, характера их наследования и определения генетического статуса родителей и сибса.

С целью валидации мутаций, обнаруженных у ребенка, проведено секвенирование по Сенгеру «трио». Были обследованы девочка-пробанд, ее мать, отец и сибс (брать 5 лет). У девочки подтверждено наличие ранее указанных патогенных мутаций в гене *TK2* в компаунд-гетерозиготном состоянии. Мать пациентки оказалась носительницей патогенной мутации в экзоне 6 гена *TK2* (*c.416C>T*, *p.(Ala139Val)*), а отец — в экзоне 2 данного гена (*c.144_145del*, *p.(Lys50lefsTer99)*). Сибс не унаследовал патологических мутаций от родителей. Таким образом, наличие аутосомно-рецессивного наследования мутации было подтверждено.

Клинический диагноз

На основании данных анамнеза, объективного статуса, результатов лабораторно-инструментального и молекулярно-генетического исследования ребенку выставлен диагноз.

Основной диагноз: «*TK2*-ассоциированная митохондриальная миопатия, младенческая (инфантильная) форма (синдром истощения митохондриальной ДНК, тип 2, миопатический тип): миопатический синдром, прогрессирующая наружная офтальмоплегия, энцефалопатия с синдромом грубой задержки в психомоторном и предречевом развитии, псевдобульбарный, бульбарный синдромы, кардиомиопатия, гепатолиенальный синдром».

Сопутствующий диагноз: «Белково-энергетическая недостаточность хроническая средней степени тяжести. Ангиопатия сетчатки обоих глаз. Малая аномалия развития сердца: открытое овальное окно, диагональная трабекула в полости левого желудочка, недостаточность триkuspidального клапана 0–1-й степени».

Дифференциальная диагностика

У ребенка ведущим симптомом в клинической картине заболевания является мышечная слабость. С точки зрения топики поражения данный симптом может формироваться при поражении различных нервно-мышечных структур: на уровне периферического мотонейрона, периферического нерва, нервно-мышечного синапса либо непосредственно на уровне мышечного волокна.

Типичным примером поражения периферического мотонейрона в детском возрасте является СМА. Как известно, развитие СМА связано с мутациями гена выживаемости мотонейронов *SMN1*, что приводит к гибели альфа-мотонейронов спинного мозга с развитием симметричной мышечной слабости. Фенотипы младенческой формы *TK2*-ассоциированной митохондриальной миопатии и СМА 5q с дебютом на первом году жизни очень схожи [6]. Для обоих заболеваний характерны появление симптомов в первые месяцы жизни, нарушение вскармливания, регресс моторного развития, прогрессирующая симметричная мышечная слабость с последующей атрофией мышц, угасанием сухожильных рефлексов, формированием дыхательных нарушений на поздних стадиях заболевания. Тем не менее, для СМА клинически характерны более выраженное поражение аксиальной мускулатуры и проксимальных отделов конечностей, наличие фасцикуляций мышц в результате их денервации и отсутствие задержки психического развития [23, 24]. У нашей пациентки мы видим развитие диффузной мышечной гипотонии, отсутствие фасцику-

ляций, развитие клиники энцефалопатии, вовлечение в патологический процесс печени, сердца. Данные ЭНМГ (отсутствие изменения F-волны, характерные для СМА) и лабораторные признаки выраженного рабдомиолиза также опровергают диагноз СМА.

Поражение периферических нервов в виде моторной полинейропатии характеризуется мышечной слабостью, преимущественно в дистальных отделах конечностей, с формированием в динамике восходящего характера двигательных нарушений. Данные симптомы нехарактерны для представленного клинического случая, что позволяет исключить этот уровень поражения и заболевания, протекающие с поражением двигательных волокон периферических нервов.

Поражение нервно-мышечного синапса лежит в основе ряда врожденных и приобретенных патологий, таких как миастения, врожденные миастенические синдромы. При миастении результатом выработки антител к ацетилхолину и/или различным белкам миоцитов является формирование нервно-мышечного блока на уровне синапса. Заболевание может дебютировать в любом возрасте, в том числе и младенческом. В основе врожденных миастенических синдромов лежат различные аутосомно-рецессивные или аутосомно-домinantные мутации, приводящие к нарушению синтеза белков, являющихся ионными каналами, ферментами либо структурными, сигнальными или транспортными молекулами, формирующими работу синапса. Дебют заболевания может быть с рождения. Клинически для миастении и врожденных миастенических синдромов характерны патологическая утомляемость мышц и мышечная слабость различной степени выраженности в лицевой, глазной, бульбарной мускулатуре, аксиальных, дыхательных мышцах и мышцах конечностей. При врожденных миастенических синдромах также описаны когнитивные нарушения, дисморфизм, невропатия или эпилепсия [25, 26].

В отличие от ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии, для миастении и врожденных миастенических синдромов характерны избирательность поражения отдельных мышечных групп, лабильность клинических симптомов с уменьшением мышечной слабости после отдыха или применения антихолинэстеразных препаратов и усилением после мышечной нагрузки. Признаки нарушения работы синапса на стимуляционной ЭНМГ (изменение характера М-ответа) помогают верифицировать уровень поражения и причину двигательных нарушений. Данные клинические и ЭНМГ-признаки отсутствуют у нашей пациентки, что позволяет исключить миастению и врожденные миастенические синдромы [26, 27].

Причинами развития двигательных нарушений с симптомами мышечной слабости могут быть первично-мышечная патология или собственно миопатии, при которых развивается функциональный и/или структурный дефект работы мышечного волокна, проявляющийся клиникой миопатического синдрома. Это очень обширная и гетерогенная по этиопатогенезу группа заболеваний. В зависимости от этиологии миопатии можно разделить на две основные группы — первичные и вторичные. Первичные миопатии — это генетически детерминированные заболевания с различным типом наследования. Различные генетические мутации в ядерном или митохондриальном геноме могут привести к дефектам работы различных структурных компонентов мышц — рецепторов, ферментов, ионных каналов, белков-переносчиков, структурных белков, нарушению синтеза или утилизации различных субстратов в клетке и т.д.

Поскольку у ребенка имели место системность и полигранность поражения с вовлечением в патологический процесс наряду с мышечной системой еще и соматических органов (печень, сердце, центральная нервная система), прогрессирующее течение заболевания, это говорило в пользу наследственного характера патологии. Наряду с этим постепенное нарастание симптомов, отсутствие кризового течения болезни могли указывать на наличие у ребенка патологии из группы лизосомальных болезней накопления, а именно болезни Помпе. Эта патология связана с дефицитом лизосомной кислой альфа-глюказидазы и преимущественным накоплением гликогена в мышцах, сердце, печени, мозге.

Для инфантильной формы болезни Помпе, так же как и для младенческой формы ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии, характерна генерализованная мышечная слабость, в том числе и дыхательной мускулатуры с развитием дыхательной недостаточности, в сочетании с кардиомиопатией, гепатомегалией, нейродегенерацией. Но необходимо подчеркнуть, что степень поражения сердца и печени при болезни Помпе должны быть значительно больше, нежели у нашей пациентки. Для болезни Помпе характерно развитие тяжелой гипертрофической кардиомиопатии с быстрым присоединением хронической сердечной недостаточности, более выраженной гепатомегалии, чего нет в представленном клиническом случае. Дополнительными признаками, опровергающими диагноз болезни Помпе, являются отсутствие макроглоссии и нормальные значения кислой альфа-глюказидазы по данным ферментодиагностики.

Под вторичными миопатиями понимают страдание мышц как симптомом, резвившийся на фоне какого-либо первичного заболевания. В связи с этим вторичные миопатии делят на воспалительные, парапеопластические, лекарственно-индуцированные, эндокринные, метаболические. Примерами воспалительных миопатий могут быть поражения мышечной системы при болезнях соединительной ткани (дерматомиозит, полимиозит), при инфекционных заболеваниях (бактериальные, вирусные, паразитарные). Для воспалительных миопатий в клинике характерен болевой синдром, который отсутствует у нашей пациентки на протяжении всего периода наблюдения. Наряду с этим у ребенка отсутствуют характерные для болезней соединительной ткани клинические признаки (гелиотропная сыпь, симптом Готтруна, кальциноз, суставной синдром), воспалительные изменения со стороны крови, что позволяет исключить эту группу заболеваний. Отсутствие изменений в эпидемиологическом анамнезе, отсутствие клиники общеинфекционного синдрома и воспалительных изменений в анализе крови, нормальные значения СРБ и прокальцитонина, а также отрицательные результаты обследований на группу оппортунистических и паразитарных инфекций позволяют исключить инфекционный генез миопатии.

Отсутствие объемных и очаговых изменений внутренних органов и головного мозга в сочетании с нормальными значениями АФП свидетельствуют об отсутствии парапеопластической природы мышечной слабости. Нормальные показатели гормонального статуса (гормоны щитовидной железы), отсутствие изменений на УЗИ щитовидной железы, внутренних органов исключают наличие гипо-, гиперфункции щитовидной железы, аутоиммунный тиреоидит как причину миопатии. По данным анамнеза у девочки также можно исключить лекарственно-индуцированные варианты миопатий.

Медицинские вмешательства

С учетом тяжести состояния, наличия выраженного миопатического синдрома, бульбарного и псевдобульбарного синдромов с момента поступления в стационар было начато кормление ребенка через назогастральный зонд адаптированной молочной смесью «Нутрилак» по 95 мл каждые 3 ч, 7 раз в сутки. Девочке проводились мониторинг жизненно-важных функций (ЧСС, ЧДД, сатурация кислорода), контроль учета питания, прибавок массы тела. С целью коррекции нутритивного статуса с первого дня госпитализации начата инфузационная терапия внутривенно капельно глюкозо-солевыми растворами с учетом физиологической потребности и патологических потерь.

С первых дней госпитализации с гепатопротекторной целью вводилась урсодезоксихолевая кислота (Урсофальк) в дозе 20 мг/кг/сут внутрь в 2 приема на протяжении всей госпитализации. С нейрометаболической целью начата терапия комплексным препаратом в виде смеси инозина, никотинамида, рибофлавина, янтарной кислоты (Цитофлавин) по 5,0 мл в/в капельно (1 мл/кг/сут) в течение 23 дней с последующим добавлением на 20-е сут госпитализации пиридоксина гидрохлорида 5% (витамин В₆) по 1,0 мл внутривенно струйно № 14.

После исключения нарушений окисления жирных кислот и обмена карнитина по данным ТМС для улучшения метаболизма и энергообеспечения тканей в лечение был введен левокарнитин (Элькар) в суточной дозе 100 мг/кг с 4-й нед госпитализации.

После установления диагноза ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии с целью определения дальнейшей тактики ведения пациентки и получения разрешения на применение патогенетической терапии проведен телемедицинский консилиум с ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Учитывая патогенез данного заболевания, для предотвращения истощения mtДНК, нормализации ее репликации, улучшения прогноза для жизни и здоровья ребенку была инициирована патогенетическая терапия в виде дотации специализированного пищевого продукта питания «Энергетический модуль «Тимидин» торговой марки «ОРФАНИК» и специализированного пищевого продукта питания «Энергетический модуль «Дезоксицитидин» торговой марки «ОРФАНИК». Данная терапия назначена по жизненным показаниям как безальтернативное лечение в данном клиническом случае.

Указанные специализированные продукты питания выпускаются российской компанией ООО «Промикс». Девочкой начат прием данных энергетических модулей на 38-й день от момента госпитализации с дозы «Тимицина» и «Дезоксицитидина» по 35 мг/кг/сут с постепенным повышением дозы каждого пищевого продукта до 400 мг/кг/сут.

Динамика и исходы

На фоне коррекции объема кормления, проведения инфузционной, нейрометаболической терапии имелась некоторая положительная динамика в виде увеличения силы крика, появления кратковременной улыбки, тем не менее, выраженность двигательных нарушений оставалась прежней, сохранялись признаки цитолиза и рабдомиолиза. Через 2 нед после инициации терапии специализированными продуктами питания «Тимицин» и «Дезоксицитидин» 400 мг/кг/сут отмечено появление попыток сосать самостоятельно из бутылочки по 10–20 мл, уменьшились лабораторные признаки цитолиза и рабдомиоза. Динамика лабораторных показателей представлена в табл. 5.

Для дальнейшего наблюдения и коррекции терапии ребенок в возрасте 9 мес переведен в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. В дальнейшем на базе данного учреждения пациентка получала повторный курс лечения в возрасте 1 года 4 мес.

До 1 года 4 мес девочка вскармливалась через назогастральный зонд. На фоне сохраняющейся выраженной мышечной слабости имел место хронический аспирационный синдром. В возрасте 9 мес и 1 года 3 мес пациентка перенесла аспирационные пневмонии. При динамическом наблюдении по данным эзофагогастродуоденографии диагностирована грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. В связи с наличием постоянной аспирации и высокого риска повторных аспирационных пневмоний было принято решение установить гастростому для антирефлюксной защиты. В возрасте 1 года 4 мес была проведена лапароскопическая пластика пищеводного отверстия диафрагмы с антирефлюксной защитой пищевода круглой связкой печени, выведена гастростома, прекращено зондовое питание.

На настоящий момент пациентке М. 1 год 6 мес. Состояние по заболеванию остается тяжелым, сохраняются выраженная диффузная мышечная гипотония, арефлексия, гиподинамия, гипомимия, клиника псевдобульбарного и бульбарного синдромов. Тем не менее,

Таблица 5. Динамика маркеров цитолиза и рабдомиолиза у пациентки М. на фоне патогенетической терапии
Table 5. Dynamics of cytolysis and rhabdomyolysis markers in patient M. against the background of pathogenetic therapy

Показатель	Максимальное значение	Значение через 2 нед терапии	Референсные значения
АСТ, Ед/л	428	123	0–48
АЛТ, Ед/л	246	100	0–39
КФК, Ед/л	4485	1113	0–270
КФК-МВ, Ед/л	375	170	0–25
ЛДГ, Ед/л	2742	1473	80–160
Миоглобин, мкг/л	1430	343	7–80
Тропонин, нг/л	401	271	0–20

Примечание. АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; КФК — креатинфосфоркиназа; КФК-МВ — креатинфосфоркиназа-МВ; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

Note. AAT (АСТ) — aspartate aminotransferase; ALT (АЛТ) — alanine aminotransferase; CP-MV (КФК-МВ) — creatine phosphokinase-MV; LDH (ЛДГ) — lactate dehydrogenase.

имеется тенденция к увеличению объема активных движений в конечностях, улучшился эмоциональный тонус, уменьшилась выраженность птоза век. Ребенок самостоятельно переворачивается со спины на бок, кратковременно улыбается и гулит, реагирует на голос матери, при вертикализации в течение нескольких секунд удерживает голову, появились редкие спонтанные движения в руках и ногах. В положении на животе отмечаются элементы подъема плечевого пояса. Остальные возрастные навыки отсутствуют.

Девочке проводятся контроль сатурации кислорода, регулярная санация верхних дыхательных путей, ежедневная дыхательная гимнастика мешком Амбу, используется откашливатель. В динамике отмечено периодическое снижение сатурации кислорода до 92% во время сна, что требует регулярного использования аппарата неинвазивной вентиляции легких в ночное время.

В лечении ребенок продолжает получать дотацию специализированных пищевых продуктов питания — «Энергетического модуля «Тимидин» торговой марки «ОРФАНИК» в дозе 400 мг/кг/сут и «Энергетического модуля «Дезоксицитидин» торговой марки «ОРФАНИК» в той же дозе. На фоне диетотерапии сохраняются нормальные значения печеночных трансаминаз и мышечных ферментов.

Прогноз

Прогноз при младенческой форме ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии у ребенка является неблагоприятным ввиду сохраняющегося высокого риска развития дыхательных нарушений и низкого реабилитационного потенциала в плане полного восстановления возрастных навыков. В связи с грубыми двигательными нарушениями пациентка имеет паллиативный статус. Тем не менее, применение специализированной диетотерапии с дотацией нуклеозидов позволило сохранить жизнь пациентке и стабилизировать показатели клеточного обмена.

Временная шкала

Хронология развития болезни пациентки М. представлена на рис. 3.

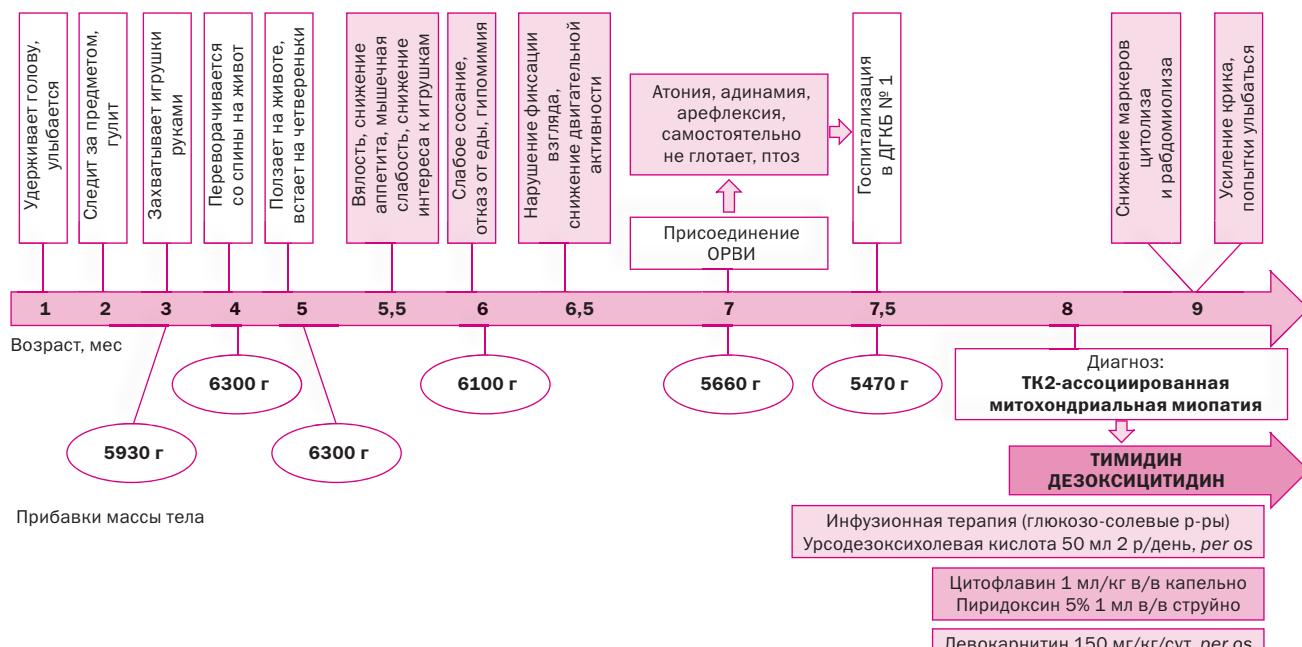


Рис. 3. Пациентка М.: хронология развития болезни
Fig. 3. Patient M.: chronology of the disease development

Мнение пациента

Неприменимо.

ОБСУЖДЕНИЕ

В приведенном клиническом случае представлена типичная картина младенческой формы ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии, поскольку имеют место дебют заболевания в первые месяцы жизни пациентки с развитием тяжелого миопатического синдрома и вовлечением в патологический процесс печени, сердца, центральной нервной системы, быстрое прогрессирование симптоматики. Эти признаки согласуются со сведениями о данном заболевании, представленными в научной литературе [1–3, 7]. Диагноз ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии был верифицирован достаточно быстро — на 27-й день госпитализации ребенка.

При анализе литературы было найдено описание клинического случая пациентки 14 мес с ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатией, вызванной такой же мутацией в гене *TK2*, как и у представленной пациентки (*c.416C>T, p.(Ala139Val)*), но в гомозиготном состоянии [14]. Для этого ребенка характерным было повышение трансаминаз и КФК, которое было выявлено случайным образом при профилактическом обследовании. Изменения со стороны мышечной системы и соматических органов отсутствовали. Лишь к 3 годам ребенок испытывал некоторые трудности при ходьбе, к 4 годам развилась симметричная мышечная слабость. Однако авторы этой статьи указывают, что в литературе имеются сведения о «тяжелом» фенотипе у пациентов, имеющих ту же мутацию. Несомненно, требуется дальнейшее накопление научных данных о фенотипических проявлениях ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии и корреляции генотипа и фенотипа при данном заболевании [5]. Сведений об особенностях фенотипа при сочетании двух мутаций (*c.416C>T, p.(Ala139Val)* и *c.144_145del, p.(Lys50IlefsTer99)*) в компаунд-гетерозиготном варианте, как у нашей пациентки, мы не нашли.

Особенностью данного клинического случая явилось позднее поступление ребенка в стационар от момента появления первых симптомов ТК2-ассоциированной

митохондриальной миопатии. Заболевание дебютировало с нарушения вскармливания, снижения аппетита, избирательности в еде. Данные симптомы являются неспецифическими и могут встречаться при большом числе заболеваний нервной, мышечной, сердечно-сосудистой, эндокринной систем, желудочно-кишечного тракта, наследственной обменной патологии. Только тщательный сбор анамнеза, анализ характера вскармливания, сроков, времени, кратности введения прикормов, оценка реакций ребенка на тот или иной продукт помогут врачу дифференцировать функциональные нарушения от органических и распознать орфанную патологию. «Красными флагами» для педиатра должны быть прогрессирующий характер нарушений вскармливания, присоединение нарушений глотания, потеря массы тела, формирование задержки физического развития, а также сочетание этих симптомов с отклонениями в нервно-психическом развитии. К сожалению, на данном этапе орфанное заболевание распознается далеко не всегда.

Клиническим признаком орфанной митохондриальной патологии может быть синдром «вязлого ребенка» (*floppy infant syndrome*). Это симптомокомплекс, характеризующийся диффузной мышечной гипотонией вплоть до атонии, развивающейся постепенно или имеющейся с рождения. Синдром «вязлого ребенка» может быть проявлением нескольких десятков различных болезней, в том числе и наследственных, имеющих преимущественно неблагоприятный прогноз [28]. Значимым для педиатра является выявление патологических поз и особенностей двигательной активности ребенка, говорящих о мышечной гипотонии.

Клинически синдром «вязлого ребенка» проявляется рекурвацией и гипермобильностью в суставах, позой «лягушки», когда ноги широко разведены и согнуты в суставах, а стопы развернуты друг к другу подошвенной стороной. Признаками мышечной гипотонии являются невозможность ребенка группироваться при тракции за руки либо свисание конечностей и головы при поддержке ребенка за туловище лицом вниз (проба на центральную поддержку), провисание ребенка при взятии под плечи и ряд других.

Очень важна оценка сопутствующих гипотонии симптомов и их динамики. Неблагоприятными симптомами, говорящими о возможном дебюте наследственной патологии, являются прогрессирование мышечной гипотонии, сочетание синдрома «вязлого ребенка» с задержкой психомоторного развития, изменением сухожильных рефлексов, органомегалией, особенностями фенотипа. В представленном клиническом случае имела место постепенная утрата возрастных двигательных и психических навыков по мере нарастания мышечной гипотонии, что требовало незамедлительной госпитализации в стационар на более ранней стадии развития заболевания.

Степень эффективности терапии дезоксинуклеозидами, несомненно, зависит от формы заболевания и времени начала диетотерапии. Отсроченное назначение патогенетической терапии ухудшает прогноз болезни.

На настоящий момент требуется продолжение динамического наблюдения за ребенком с оценкой степени выраженности патологических изменений со стороны органов-мишеней, с проведением МРТ головного мозга, ЭЭГ, УЗИ сердца и ЭКГ, контролем печеночных и мышечных ферментов. Поскольку при младенческой форме ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии возможно вовлечение периферических нервов, необходимо повторное проведение ЭНМГ с целью исключения развития полинейропатии.

Необходимо также упомянуть о проблеме обеспечения специализированными продуктами питания «Тимидин» и «Дезоксицитидин» больных с ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатией. Данное заболевание пока не входит в список орфанной патологии, обеспечивающей бесплатными медикаментами и специализированными продуктами питания. Таким пациентам требуется поиск спонсорских средств для продолжения патогенетической терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует типичное течение младенческой формы ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии. Пациентка имеет «тяжелый» фенотип заболевания с формированием паллиативного статуса через 4 мес от момента дебюта. Ребенку требуется пожизненное применение патогенетической терапии дезоксинуклеозидами. Осведомленность педиатров о ТК2-ассоциированной митохондриальной миопатии позволит своевременно выявлять пациентов с этим потенциально курабельным состоянием, поможет расширить знания об этой патологии и совершенствовать методы ее терапии.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая, результатов обследования и лечения пациента (дата подписания: 09.04.2024).

От родителя пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию его изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 09.04.2024).

INFORMED CONSENT

A written informed voluntary consent was received from the patient's parent to publish the description of the case report, the results of the examination and treatment of the patient (date of signing: 04.09.2024).

A written informed voluntary consent has been received from the patient's parent to publish his images in a medical journal, including its electronic version (date of signature: 04.09.2024).

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы статьи выражают благодарность за помощь в ведении и обследовании пациентки заведующей педиатрическим отделением ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1» г. Нижнего Новгорода Л.А. Бакуновой, заведующей медико-генетической консультацией ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница» г. Нижнего Новгорода Х.Ф. Аксяновой.

Авторы выражают признательность за помощь в верификации диагноза пациентки сотрудникам лаборатории селективного скрининга ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова» и лично Ю.С. Иткис и заведующей лабораторией Е.Ю. Захаровой.

Авторы выражают признательность за консультативную помощь при ведении пациентки заведующей отделением медицинской генетики РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России врачу-неврологу С.В. Михайловой, врачу-неврологу ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Е.А. Мамаевой, а также сотрудникам ООО «Промикс», Россия, за предоставление ребенку возможности патогенетической терапии.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors of the article would like to thank Larisa A. Bakunova, Head of the pediatric Department at Nizhny

Novgorod Children's Municipal Clinical Hospital № 1, and Hasyanya F. Aksanova, head of the medical and Genetic consultation at Nizhny Novgorod Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, for their help in managing and examining the patient.

The authors would like to thank the staff of the Selective screening Laboratory of the N.P. Bochkov Moscow State Medical University and personally Yuliya S. Itkis and the head of the laboratory, Ekaterina Y. Zakharova, for their help in verifying the patient's diagnosis.

The authors would like to thank neurologist Svetlana V. Mikhailova, Head of the Department of Medical Genetics at the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, neurologist Ekaterina A. Mamayeva, neurologist at the V.A. Almazov National Research Medical Center, as well as employees of Promix LLC, Russia, for their advisory assistance in managing the patient. providing the child with pathogenetic therapy opportunities.

ВКЛАД АВТОРОВ

С.А. Рагимова — сбор и анализ материала, написание текста.

Д.А. Сухоручкин — 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. Суслова — написание текста, его редактирование.

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

AUTHORS' CONTRIBUTION

Svetlana A. Ragimova — collecting and analyzing the material, writing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Mamaeva E.A., Artamonova I.N., Petrova N.A. и др. Клинический случай инфантильной формы ТК2-ассоциированной миопатии, успехи терапии нуклеозидами // Российский журнал персонализированной медицины. — 2024. — Т. 4. — № 4. — С. 313–318. — doi: <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2024-4-4-313-318> [Mamaeva EA, Artamonova IN, Petrova NA, et al. Clinical case of infantile form of TK2 associated myopathy, success of nucleoside therapy. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2024;4(4):313–318. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2024-4-4-313-318>]
2. Цыганкова П.Г., Кистол Д.В., Чausova П.А., Захарова Е.Ю. Митохондриальная миопатия вследствие недостаточности тимидинкиназы 2 (ТК2). Результаты селективного скрининга // Медицинская генетика. — 2024. — Т. 23. — № 6. — С. 29–34. — doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.06.29-34> [Tsygankova PG, Kistol DV, Chausova PA, Zakharova EY. Mitochondrial myopathy due to thymidine kinase 2 deficiency (TK2). Diagnosis and the results of selective screening. *Medical Genetics*. 2024;23(6):29–34. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.06.29-34>]
3. Berardo A., Domínguez-Gonzalez C, Engelstad K, Hirano M. Advances in Thymidine Kinase 2 Deficiency: Clinical Aspects, Translational Progress, and Emerging Therapies. *J Neuromuscul Dis*. 2022;9(2):225–235. doi: <https://doi.org/10.3233/JND-210786>
4. Saada A, Shaag A, Mandel H, et al. Mutant mitochondrial thymidine kinase in mitochondrial DNA depletion myopathy. *Nat Genet*. 2001;29(3):342–344. doi: <https://doi.org/10.1038/ng751>
5. Ceballos F, Serrano-Lorenzo P, Bermejo-Guerrero L, et al. Clinical and Genetic Analysis of Patients With TK2 Deficiency. *Neurol Genet*. 2024;10(2):e200138. doi: <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000200138>
6. Курбатов С.А., Цыганкова П.Г., Моллаева К.Ю. и др. Младенческая и детская форма митохондриальной миопатии
7. Wang J, Kim E, Dai H, et al. Clinical and molecular spectrum of thymidinekinase 2-related mtDNA maintenance defect. *Mol Genet Metab*. 2018;124(2):124–130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.04.012>
8. Domínguez-González C, Hernández-Laín A, Rivas E, et al. Late-onset thymidine kinase 2 deficiency: a review of 18 cases. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):100. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1071-z>
9. Mancuso M, Filosto M, Bonilla E, et al. Mitochondrial Myopathy of Childhood Associated With Mitochondrial DNA Depletion and a Homozygous Mutation (T77M) in the TK2 Gene. *Arch Neurol*. 2003;60(7):1007–1009. doi: <https://doi.org/10.1001/archneur.60.7.1007>
10. #609560. Mitochondrial DNA depletion syndrome 2 (myopathic type); MTDP2. In: OMIM — Online Mendelian Inheritance in Man. Available online: <https://omim.org/entry/609560>. Accessed on April, 26 20025.
11. Jou C, Nascimento A, Codina A, et al. Pathological Features in Paediatric Patients with TK2 Deficiency. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11002. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms231911002>
12. Garone C, Taylor RW, Nascimento A, et al. Retrospective natural history of thymidine kinase 2 deficiency. *J Med Genet*. 2018;55(8):515–521. doi: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-105012>

Danila A. Sukhoruchkin — collecting and analyzing the material, writing.

Alla Yu. Shutkova — collecting and analyzing the material, writing, editing.

Elena V. Tush — writing, editing.

Elena E. Yacishina — writing, editing.

Marina A. Suslova — writing, editing.

Olga V. Khaletskaia — article writing guidance, editing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

C.А. Рагимова

<https://orcid.org/0009-0006-7905-4301>

Д.А. Сухоручкин

<https://orcid.org/0009-0001-6023-5309>

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>

13. Manini A, Meneri M, Rodolico C, et al. Case Report: Thymidine Kinase 2(TK2) Deficiency: A Novel Mutation Associated With Childhood-Onset Mitochondrial Myopathy and Atypical Progression. *Front Neurol.* 2022;13:857279. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.857279>
14. Papadimas GK, Vargiami E, Dragoumi P, et al. Mild myopathic phenotype in a patient with homozygous c.416C > T mutation in TK2 gene. *Acta Myol.* 2020;39(2):94–97. doi: <https://doi.org/10.36185/2532-1900-012>
15. Akman HO, Dorado B, López LC, et al. Thymidine kinase 2 (H126N) knockin mice show the essential role of balanced deoxynucleotide pools for mitochondrial DNA maintenance. *Hum Mol Genet.* 2008;17(16):2433–2440. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn143>
16. Zhou X, Solaroli N, Bjerke M, et al. Progressive loss of mitochondrial DNA in thymidine kinase 2-deficient mice. *Hum Mol Genet.* 2008;17(15):2329–2335. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn133>
17. Garone C, Garcia-Diaz B, Emmanuele V, et al. Deoxypyrimidine monophosphate bypass therapy for thymidine kinase 2 deficiency. *EMBO Mol Med.* 2014;6(8):1016–1027. doi: <https://doi.org/10.15252/ebmm.201404092>
18. Dorado B, Area E, Akman HO, Hirano M. Onset and organ specificity of TK2 deficiency depends on Tk1 down-regulation and transcriptional compensation. *Hum Mol Genet.* 2011;20(1):155–164. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq453>
19. Lopez-Gomez C, Hewan H, Sierra C, et al. Bioavailability and cytosolic kinases modulate response to deoxynucleoside therapy in TK2 deficiency. *EBioMedicine.* 2019;46:356–367. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.07.037>
20. Blázquez-Bermejo C, Molina-Granada D, Vila-Julià F, et al. Age-related metabolic changes limit efficacy of deoxynucleoside-based therapy in thymidine kinase 2-deficient mice. *EBioMedicine.* 2019;46:342–355. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.07.042>
21. Domínguez-González C, Madruga-Garrido M, Mavillard F, et al. Deoxynucleoside Therapy for Thymidine Kinase 2-Deficient Myopathy. *Ann Neurol.* 2019;86(2):293–303. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.25506>
22. Lopez-Gomez C, Sanchez-Quintero MJ, Lee EJ, et al. Synergistic Deoxynucleoside and Gene Therapies for Thymidine Kinase 2 Deficiency. *Ann Neurol.* 2021;90(4):640–652. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.26185>
23. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q: клинические рекомендации / Всероссийское общество неврологов, Ассоциация профессиональных участников хосписной помощи, Ассоциация медицинских генетиков, Российская Ассоциация педиатрических центров. — Минздрав России; 2023. — 118 с. [Proksimal'naya spinal'naya myshechnaya atrofija 5q: Clinical guidelines. All-Russian Society of Neurologists, Association of Professional Participants in Hospice Care, Association of Medical Geneticists, Russian Association of Pediatric Centers. Ministry of Health of Russia; 2023. 118 p. (In Russ.)]
24. Ogbomode T, Rathore R, Rangrej SB, et al. Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy (SMA): A Review of Current Challenges and Safety Considerations for Onasemnogene Abeparvovec (Zolgensma). *Cureus.* 2023;15(3):e36197. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.36197>
25. Петрухин А.С. Неврология детского возраста: учебник. — М.: Медицина; 2004. — 784 с. [Petrushkin AS. Nevrologiya detskogo vozrasta: Textbook. Moscow: Meditsina; 2004. 784 p. (In Russ.)]
26. Finsterer J. Congenital myasthenic syndromes. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):57. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1025-5>
27. Иванисова А.В., Заболотских Н.В., Хатхе Ю.А. и др. Диагностические возможности исследования состояния нервно-мышечной передачи при миастении и миастенических синдромах // Кубанский научный медицинский вестник. — 2018. — Т. 25. — № 1. — С. 155–162. — doi: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-1-155-162> [Ivanisova AV, Zabolotskikh NV, Khatkhe YuA, et al. Diagnostic possibilities of researching the state of neuromuscular transmission in patients with myasthenia and myasthenic syndromes. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2018;25(1):155–162. (In Russ.). doi: [https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-1-155-162\]](https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-1-155-162)
28. Прыгунова Т.М., Радаева Т.М., Степанова Е.Ю. и др. Синдром «вязлого ребенка»: значимость для дифференциальной диагностики наследственных болезней обмена веществ и дегенеративных поражений нервной системы // Вопросы современной педиатрии. — 2015. — Т. 14. — № 5. — С. 586–590. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i5.1444> [Prygunova TM, Radaeva TM, Stepanova EYu, et al. Floppy Infant Syndrome: the Importance for the Differential Diagnosis of Hereditary Metabolic Diseases, and Degenerative Diseases of the Nervous System. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2015;14(5):586–590. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i5.1444>]

Статья поступила: 09.02.2025, принята к печати: 16.04.2025
The article was submitted 09.02.2025, accepted for publication 16.04.2025

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, д. 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

Рагимова Светлана Анатольевна, студентка [**Svetlana A. Ragimova**, student]; **e-mail**: ragimovasvetlana.24@gmail.com; **eLibrary SPIN**: 4554-2780

Сухоручкин Данила Алексеевич, студент [**Danila A. Sukhoruchkin**, student]; **e-mail**: danielsukhoruchkin@gmail.com; **eLibrary SPIN**: 1438-8900

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**: eeyaa16@list.ru

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

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

Тезисы конкурса научных работ молодых ученых

28 февраля – 2 марта 2025 г. в Москве с огромным успехом прошел XXVI Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». В рамках Конгресса состоялся уже ставший традицией Конкурс научных работ молодых ученых, в котором приняли участие 50 человек (студенты, ординаторы, аспиранты, ассистенты, научные сотрудники, врачи) из 21 города России (всего было подано 44 заявки). Представляем вашему вниманию тезисы, занявшие призовые места.

Победители Конкурса научных работ молодых ученых 2025

1-е место

Длительность экранного времени и психосоциальное благополучие школьников подросткового возраста

Анисимова А.О.

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Российская Федерация

Актуальность. Благодаря техническому прогрессу рекомендуемых норм экранного времени (ЭВ) придерживаются все меньше детей. Многочисленные исследования свидетельствуют о негативном влиянии превышения норм ЭВ на различные сферы жизни подростков.

Цель исследования. Определить значимые ассоциации длительности экранного времени с некоторыми факторами социального и психического благополучия у городских подростков.

Пациенты и методы. Данные собраны в ходе исследования «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья» в 2021–2022 гг. 1226 школьников (50,6% мальчиков) 11–15 лет разделены на группы в зависимости от суммарного ЭВ в сутки. Переменные интереса: социальные факторы (общение в семье, поддержка сверстников и отношения с ними) и психическое благополучие (удовлетворенность жизнью, тревожность). Использовался критерий хи-квадрат, различия $p < 0,05$ при попарном сравнении групп считались статистически значимыми.

Результаты. Рекомендованной длительности ЭВ (не более 2 ч в сутки) придерживались 9,1% подростков.

Проводили у экранов 2–5 ч в день 21,1% детей, более 5 ч — 69,7%. Подростки с наибольшей длительностью ЭВ (более 5 ч в день) реже проводили время с родителями ($p < 0,001$), чаще испытывали трудности в общении с мамой и папой ($p < 0,001$) по сравнению с подростками, которые придерживались норм ЭВ. Они меньше чувствовали поддержку друзей и одноклассников ($p < 0,01$), подростки с чрезмерным ЭВ меньше удовлетворены жизнью ($p = 0,0009$), у них чаще возникало чувство тревоги, утраты контроля над жизнью ($p < 0,001$) по сравнению с подростками, не превышающими норму ЭВ в сутки.

Заключение. Увеличение времени, проведенного у экрана, у подростков может отрицательно сказываться на отношениях с семьей и со сверстниками, усугубить проблемы психического благополучия. С другой стороны, совместный досуг с семьей, друзьями может явиться профилактикой увлечения экранами, а также гиподинамией, что будет способствовать профилактике хронических неинфекционных заболеваний и психическому благополучию в будущем.

2-е место

Выявляемость поздней геморрагической болезни новорожденных в Ростовской области

Головина Е.М.

Областная детская клиническая больница, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Актуальность. Заболеваемость геморрагической болезнью новорожденных (ГрБН) значительно снизилась в странах, где профилактика проводится препаратами

витамина К₁. В России для профилактики используется витамин К₃, однако существуют сомнения в его эффективности.

Цель исследования. Провести анализ выявляемости поздней ГрБН среди здоровых доношенных детей первых 6 мес жизни, родившихся в Ростовской области в 2019–2022 гг. и получивших профилактическое введение витамина К₃.

Пациенты и методы. Проведен ретроспективный анализ 2882 историй болезни новорожденных и детей первых 6 мес жизни, родившихся на территории Ростовской области и проходивших лечение в специализированных стационарах г. Ростова-на-Дону в 2019–2022 гг. Критериями включения явились установленный диагноз «поздняя ГрБН», ранее проведенная профилактика препаратом витамина К₃, доношенность и отсутствие заболеваний или состояний, самостоятельно являющихся причиной кровотечений или приобретенной коагулопатии.

Результаты. За 4 года диагноз «поздняя ГрБН» был установлен 25 детям, относившимся к группе здоровых доношенных новорожденных, получивших профилактическое введение витамина К₃. Таким образом, выявляемость поздней ГрБН в Ростовской области в 2019–2022 гг. среди детей, относящихся к данной группе пациентов, составила от 13,25 до 33 случаев

на 100 тыс. новорожденных. Минимальный возраст составил 8 сут, максимальный — 47 сут жизни. Кожный геморрагический синдром отмечался у 33% пациентов, при этом у 15% пациентов с кожным геморрагическим синдромом не имелось других геморрагических проявлений. Кровотечения из верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта встречались в 15% случаев. В 52% случаев у пациентов имелись кровоизлияния в центральную нервную систему (ЦНС), причем в 37% случаев они не сопровождались геморрагическими проявлениями других локализаций. Один пациент с кровоизлиянием в ЦНС погиб, а еще 4 имеют грубые неврологические осложнения, значительно снижающие качество жизни.

Заключение. Профилактическое введение мена-диона натрия бисульфита — препарата витамина К₃, вероятно, не имеет достаточной эффективности в отношении поздней ГрБН, поскольку представленная нами выявляемость данного заболевания среди здоровых детей первых месяцев жизни, получивших профилактическое введение данного препарата, соответствует таковой до внедрения массовой профилактики.

Взаимосвязь метаболических маркеров и индексов инсулинорезистентности у подростков с различной массой тела

Джепаров Н.Д.

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

Актуальность. Ожирение способствует развитию инсулинорезистентности (ИР), для оценки которой созданы индексы. Однако универсального показателя ИР нет, а существующие индексы сложно применять в педиатрии из-за нехватки данных об их прогнозирующей ценности.

Цель исследования. Изучить взаимосвязь индексов ИР с метаболическими маркерами у подростков, страдающих ожирением.

Пациенты и методы. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (№ 8459/2 от 28.10.2020). В него включены подростки 10–17 лет: группа ожирения ($n = 40$; SDS ИМТ $\geq 2,0$), контрольная группа здоровых подростков с нормальной массой тела ($n = 25$). SDS ИМТ рассчитан через WHO AnthroPlus. Оценивались индексы ИР HOMA-IR, TyG и SPICE. Исследовались показатели глюкозы, липидограмма, резистин, глюкагоноподобные пептиды (ГПП) 1 и 2 в сыворотке крови. Данные обработаны программой IBM SPSS Statistics. Работа проведена при поддержке Российского научного фонда по проекту № 23-75-01034 «Использование профилей липидомики для создания диагностической модели реализации фенотипа ожирения у детей и подростков» (Соглашение от 14.08.2023).

Результаты. Группы статистически значимо не различались по возрасту и полу. В группе исследования

выявлены более высокие уровни триацилглицеролов — 0,8 ммоль/л [0,6; 1,1] ($p = 0,004$), инсулина — 22,6 мкЕд/мл [15,4; 28,4] ($p = 0,015$), более низкий уровень липопротеинов высокой плотности — 1,4 ммоль/л [0,9; 2,8] ($p = 0,005$). Значимых различий в уровне глюкозы не выявлено. Концентрация ГПП-2 была выше в группе контроля — 618,1 пг/мл [339,8; 666,6], чем в группе исследования — 162,6 пг/мл [108,6; 429,4] ($p < 0,001$). Уровни ГПП-1 не различались. Резистин у подростков с ожирением был более низким (8,5 нг/мл [3,4; 24,6]) по сравнению с контролем — 24,6 нг/мл [24,6; 25,2] ($p = 0,003$). Показатели HOMA-IR — 4,6 [3,1; 6,1] и TyG — 8,0 [7,7; 8,3] были выше в исследуемой группе, чем в контрольной: HOMA-IR — 2,1 [2,0; 2,4] ($p = 0,019$), TyG — 7,6 [7,5; 8,1] ($p = 0,041$). У подростков с ожирением индекс SPICE составил 5,8 [4,8; 7,9], что было статистически значимо ниже, чем в группе контроля — 11,2 [9,6; 12,4] ($p = 0,027$). Корреляционный анализ выявил положительную взаимосвязь индекса SPICE с уровнями ГПП-2 ($r = 0,551$, $p = 0,001$) и резистина ($r = 0,367$, $p = 0,022$).

Заключение. Среди изученных индексов инсулинорезистентности индекс SPICE, вероятно, является наиболее релевантным, так как демонстрирует взаимосвязь с метаболическими маркерами.

3-е место

Новые возможности инструментальной диагностики диабетической полинейропатии у детей с сахарным диабетом 1-го типа

Качанов Д.А., Хмелёва Е.И.

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

Актуальность. Поиск новых методов оценки периферических нервов при диабетической полинейропатии (ДПН) является актуальной задачей. Неинвазивные инструментальные исследования открывают дополнительные возможности диагностики детей с сахарным диабетом 1-го типа (СД1).

Цель исследования. Оценить потенциал использования инструментальных исследований (ультразвукового (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ)) в диагностике ДПН у детей с СД1.

Пациенты и методы. В исследование были включены 50 детей 13–17 лет с диагнозом СД1 (≥ 2 лет), гликозилизованным гемоглобином 7,6–10,4%. Наблюдение проводили в течение года с оценкой шкалы нейропатических нарушений (NIS-LL), УЗИ периферических нервов нижних конечностей (ПННК) с использованием серошкольного режима, допплерографии, эластографии сдвиговой волны — 2 раза в год. 20 пациентам было проведено МРТ седалищного нерва с применением методов диффузионно-тензорной трактографии и перфузионного метода.

Результаты. Анализ изменений упругоэластических свойств нервов, полученных при УЗИ ПННК в динамике, пациентов с ДПН по шкале NIS-LL показал наличие тенденций повышения коэффициента ультразвуковой оценки периферического нерва (УПН), уменьшение размеров нерва при неизмененных показателях ультразвуковой

жесткости. Для верификации результатов была выполнена МРТ седалищного нерва в средней трети бедра. Оценка количества волокон (DTI) выявила уменьшение волокон (12–82 ед при норме ≥ 100). Оценка микрокиркуляции с построением карт скорости кровотока показала распределение коэффициента перфузии (ASL) 41–108%, что демонстрирует у 33% детей пониженную перфузию ($< 65\%$). Сравнительный анализ данных УЗИ и МРТ (1-группа — ASL менее 65%, 2-я группа — более 65%) показал статистически значимое повышение жесткости нервов у пациентов 2-й группы. Корреляционный анализ выявил статистически значимую прямо пропорциональную взаимосвязь показателей высокой силы, что подтверждает связь повышения перфузии нервов у детей с СД1 с повышением жесткости и коэффициента УПН седалищного и большеберцового нервов.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о перспективности применения УЗИ с использованием коэффициента УПН для диагностики и динамического наблюдения состояния периферических нервов у пациентов с СД1 в детском возрасте. Комплексный подход (УЗИ, МРТ) позволяет характеризовать перфузию и внутриневральное давление седалищных нервов у детей с СД1. Усиление МР-перфузии седалищных нервов сопровождается повышением ультразвуковой жесткости, коэффициента ультразвуковой оценки периферических нервов.

Генетические аспекты расстройства аутистического спектра у детей

Лобанов М.Е.

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

Актуальность. Расстройство аутистического спектра (PAC) — состояние с нарушениями в социальном взаимодействии и поведении. Молекулярно-генетическая диагностика выявляет генетические изменения, позволяя таргетировать лечение и прогнозировать течение заболевания.

Цель исследования. Изучить молекулярно-генетические особенности, лежащие в основе расстройств аутистического спектра у детей.

Пациенты и методы. Проведены обследование и анализ результатов полногеномного секвенирования 32 пациентов в возрасте от 4 до 18 лет (средний возраст — $8,5 \pm 3,5$ года) с диагнозом F84, относящимся к PAC. Все пациенты прошли процедуру полного секвенирования генома. Из 32 обследованных детей мальчиков было 69% ($n = 22$), девочек — 31% ($n = 10$), что соответствует соотношению 2 : 1.

Результаты. У всех пациентов наблюдалась задержка речевого развития и лицевой дисморфизм. Нарушения

социальных взаимодействий отмечались у 78%, стереотипные движения — у 63%. Агрессивное поведение встречалось в 19%, гиперактивность — в 28%, эмоциональная лабильность — в 6% случаев. Нарушения пищевого поведения: у 44% — полифагия, у 10% — пикацизм. Судорожные приступы выявлены у 10%, расстройства сна — у 3%. При полногеномном секвенировании у 60% ($n = 19$) пациентов выявлены патогенные варианты в следующих генах: ASXL3, CTNNB1, SHANK3, ARID1A, ARID1B, MYH3, ELN, MAGEL2, ANKRD11, SETD1B, TNRC6B, MED13L, NCOA1, MOSPD2, NBEA, UBE3A, CLCN4, ALDOB, ARID2, KMT2D, HDAC8, NONO, CDK13, TRRAP. У 6% ($n = 2$) обнаружена тандемная дупликация на 10-й хромосоме. Дети с PAC в 68% случаев имели малые аномалии развития (МАР): нижних конечностей — 24% ($n = 16$), глаз — 22% ($n = 15$), носа — 15% ($n = 10$), ушей — 13% ($n = 9$), рта — 9% ($n = 6$). Наиболее часто встречались сандалевидная щель — 11% ($n = 7$), сосковый гипертelorизм — 9% ($n = 6$), оттопыренные уши, трезубец

и глазной гипертензоризм — по 7% ($n = 5$), вальгусная установка стоп — 6% ($n = 4$).

Заключение. В более чем половине обследованных случаев РАС имели генетическую этиологию, что подчеркивает важность молекулярно-генетической диагностики заболевания. Раннее выявление

генетических изменений способствует правильной маршрутизации пациентов, назначению персонализированной терапии и реабилитации, прогнозированию течения заболевания, а также планированию дальнейшего деторождения в семьях, где воспитываются дети с РАС.

Влияние послеродовой депрессии на развитие функциональных желудочно-кишечных расстройств у детей

Перова А.Ю.

Самарский государственный медицинский университет,
Самара, Российская Федерация

Актуальность. Послеродовая депрессия (ПРД) негативно влияет на самочувствие и эмоциональное состояние матери, а также на благополучие ребенка — его эмоциональное и когнитивное здоровье, повышая риск развития депрессивных, суицидальных состояний в будущем у детей.

Цель исследования. Оценка взаимосвязи между симптомами ПРД у матерей, функциональными желудочно-кишечными расстройствами у новорожденных детей и различными психосоциальными переменными.

Пациенты и методы. Эмоциональное состояние матери оценивалось через 1 мес после выписки из роддома с помощью опросника CES-D (Шкала депрессии Центра эпидемиологических исследований). Выполнен анализ амбулаторных карт на базе ГБУЗ СО «Самарская городская поликлиника № 3». В исследовании приняли участие 42 пары «мать – ребенок», которые были распределены по группам: первая — матери с признаками ПРД (по шкале опросника — более 18 баллов), вторая — матери без признаков ПРД (по шкале опросника — менее 18 баллов).

Результаты. В ходе исследования выявлена положительная связь между симптомами ПРД у матерей и функциональными желудочно-кишечными расстройствами (срыгивания, младенческая дисхезия) у новорожденных ($r = 0,87$). Обнаружена значимая положительная связь между симптомами ПРД и наличием колик в возрасте 1 мес жизни у детей ($r = 0,98$), при этом балл по шкале был значительно выше у матерей, чьи младенцы страдали младенческими коликами ($25,2 \pm 6,0$), чем у матерей младенцев без колик ($10,3 \pm 4,0$). На основании анализа акушерского анамнеза выявлено: у матерей первой группы беременность чаще протекала с осложнениями и разрешалась оперативным путем ($p < 0,05$), их дети чаще были первыми в семье — 70% ($p < 0,05$).

Заключение. Таким образом, эмоциональное состояние матери может способствовать возникновению функциональных кишечных расстройств у детей. Своевременная диагностика симптомов послеродовой депрессии у женщин в период беременности и после родов позволит специалистам оказывать необходимую комплексную медико-психологическую помощь и сформировать здоровье в диаде «мать – ребенок».

Приз зрительских симпатий

По следам животных: как модельные организмы двигают науку в педиатрии

Емец Я.И., Воробьева П.Л.

Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского,
Москва, Российская Федерация

Актуальность. Исследования на животных всегда были источником ценных знаний для медицины. В современной практике отмечается снижение числа подобных экспериментов за счет увеличения общей стоимости работ и замены на модели *in vitro* или компьютерное моделирование.

Цель исследования. На основе литературных источников выявить и оценить значение работ с модельными животными в педиатрии как в Российской Федерации, так и за рубежом.

Пациенты и методы. Использованные статьи были собраны путем поиска публикаций в Google Scholar, PubMed, eLibrary за период 2002–2024 гг. В работе применены дискриптивный и диахронический методы выбора и анализа материала.

Результаты. Поиск данных осуществлялся по ключевым словам: model animals, vaccines, genetic research, mucopolysaccharidosis, medicine. В итоге при анализе 25 статей, посвященных передовым открытиям в педиатрии, выявились следующая тенденция использования модельных животных: грызуны, а также беспозвоночные доминировали в публикациях (48 и 32% соответственно). Выбор организмов обусловлен различными факторами. Грызуны и беспозвоночные имеют быстрый жизненный цикл, позволяющий проводить исследования на нескольких поколениях, и относительно простые геномы, что дает возможность контролировать вызвать генетические мутации в условиях лаборатории. Кошки и собаки (10%), а также обезьяны (10%) обладают большим сходством физиологических систем с человеком,

однако сложный уход и высокая стоимость животных ограничивают их использование в науке. Проведенные эксперименты и их результаты позволили получить вакцины (против полиомиелита, коклюша, гепатита В, дифтерии, SARS-CoV-2), узнать больше о патогенезе и повысить эффективность лечения мукополисахаридозов и других болезней накопления.

Заключение. Проведенный анализ литературы показал высокую значимость исследований на живот-

ных не только для накопления теоретических знаний, но и для клинической педиатрической практики. Однако при поиске литературы обратил на себя внимание факт малого количества отечественных публикаций на данную тему (3 из 25 обозреваемых статей). Из этого можно сделать вывод, что в нашей стране необходимо не только развивать сферу исследований на животных, но и, возможно, повышать уровень публикационной активности результатов экспериментов.

XXVI Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»

С 28 февраля по 2 марта 2025 г. в Москве в соответствии с Информационным письмом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 15-2/И/2-1996 от 07.02.2025 с огромным успехом прошел XXVI Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии».

В его рамках состоялись:

- Международный Форум «Педиатры мира — за здоровье, развитие и благополучие детей»;
- I Всероссийская конференция «Клиническая фармакология в педиатрии»;
- II Российско-арабский форум педиатров;
- III Рабочее совещание детских сурдологов-оториноларингологов и педиатров;
- IV Российско-китайский симпозиум;
- IV Конгресс педиатров Восточной Европы и Центральной Азии;
- IV Всероссийская вакцинальная Ассамблея «Защищая поколения»;
- V Всероссийская конференция с международным участием «Приоритеты и задачи развития социальной педиатрии»;
- V Форум для родителей пациентов;
- VI Саммит медицинских специалистов и организаторов здравоохранения «Нутритивные компоненты программирования здоровья»;
- VI Всероссийская конференция детских дерматологов;
- VII Всероссийский форум «Волонтеры — детям России»;
- VIII Заседание Координационного совета РАН и РАО «Здоровье и образование детей, подростков и молодежи»;
- XIV Евразийский форум по редким болезням;
- XV Форум детских медицинских сестер;
- XVIII Международный форум детских хирургов, урологов-андрологов и травматологов-ортопедов.

Организаторами XXVI Конгресса педиатров России были:

- 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;
- 14 университетов;
- 27 научно-исследовательских центров, НИИ и НМИЦ.

Это масштабное мероприятие объединило более 25 000 участников, среди которых свыше 3300 делегатов приняли участие в очном формате, а также свыше 260 зарубежных специалистов из 52 стран (Азербайджан, Аргентина, Армения, Беларусь, Болгария, Греция, Грузия, Египет, Израиль, Индия, Иордания, Италия, Канада, Казахстан, Китай, Кувейт, Кыргызстан, Ливия, Марокко, ОАЭ, Палестина, Сербия, США, Турция, Узбекистан, Эфиопия и др.), что подтверждает неподдельный интерес мирового медицинского сообщества к достижениям российского детского здравоохранения.

Научная программа XXVI 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, педиатрия (после специалитета), аллергология и иммунология, гастроэнтерология, генетика, дерматовенерология, детская кардиология, детская хирургия, диетология, инфекционные болезни, неонатология, нефрология, общая врачебная практика (семейная медицина), организация здравоохранения и общественное здоровье, пульмонология, эпидемиология.

По традиции торжественную церемонию открытия XXVI 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 за прошедшие годы конгресс зарекомендовал себя как авторитетная площадка для конструктивного диалога отечественных и зарубежных специалистов в сфере детского здравоохранения, ученых, экспертов, представителей органов государственной власти, и подчеркнула, что в рамках проходящего в Российской Федерации Десятилетия детства и реализации национальных проектов «Демография», «Здравоохранение», «Семья», «Образование» проводится системная работа, направленная на охрану и укрепление здоровья детей, создание современной инфраструктуры для оказания им медицинской помощи. В.И. Матвиенко выразила уверенность, что Конгресс пройдет на высоком уровне и будет способствовать профессиональному и научному взаимодействию, внесет весомый вклад в совершенствование системы детского здравоохранения, укрепление 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 **Л.А. Балыкова**



Награждение Л.А. Балыковой

(проректор по инновационной деятельности в сфере биотехнологии и медицины ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», **Е.Г. Котова** (заместитель



Награждение Е.Г. Котовой

министра здравоохранения Российской Федерации), **Е.Г. Приезжева** (заместитель министра промышленности и торговли Российской Федерации) и **К.Е. Эфендиева** (заместитель руководителя по международным связям



Награждение Е.Г. Приезжевой



Награждение К.Е. Эфендиевой



Приветствие М.А. Мурашко

и образовательной деятельности НИИ педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического Центра №2 ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского». Награждение провела **председатель Комитета Совета Федерации по социальной политике Е.А. Перминова**.

В церемонии открытия личное участие принял **министр здравоохранения Российской Федерации М.А. Мурашко**, который отметил значимые достижения детского здравоохранения и обозначил приоритетные направления развития отрасли. М.А. Мурашко особое внимание уделил значительному снижению показателей младенческой и детской смертности, подчеркнув, что этот результат — заслуга системной работы медицинских специалистов по всей стране. Он также выделил снижение детской смертности в результате дорожно-транспортных происшествий более чем на 10%, несмотря на общий рост травматизма. Министр подчеркнул эффективность телемедицины, четкой маршрутизации пациентов и внедрения современных организационных подходов. Особое внимание было уделено успешной реализации проектов по осмотру детей в новых субъектах Российской Федерации и за рубежом — в частности, в Абхазии, где уже осмотрено более 2000 детей. Также М.А. Мурашко сообщил о запуске опытно-промышленного производства на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), которое позволит ускорить внедрение научных разработок в практику, включая новые препараты для лечения орфанных заболеваний и сахарного диабета 1-го типа.

Важной частью выступления стала тема расширенного неонatalного скрининга, который в нашей стране охватывает более 40 заболеваний. Благодаря поддержке фонда «Круг добра» стало возможным быстрое начало лечения выявленных патологий и предотвращение инвалидизации детей. Министр призвал медицинское сообщество уделять больше внимания вопросам профилактики инвалидности, реабилитации и поддержке семьи. Отдельно он подчеркнул роль врачей-педиатров в формировании радости материнства и мотивации женщин к рождению детей, а также в продвижении ценности здорового и активного образа жизни.

В завершение М.А. Мурашко акцентировал важность формирования целостного подхода к здоровью на протяжении всей жизни человека, начиная с детства и заканчивая пожилым возрастом. Он подчеркнул значимость воспитания привычек, способствующих долголетию, и выразил уверенность, что совместными усилиями воз-



Награждение Л.С. Намазовой-Барановой

можно построение общества, в котором здоровье станет национальной ценностью.

М.А. Мурашко лично наградил **Медалью имени Николая Александровича Семашко Л.С. Намазову-Баранову** (заведующая кафедрой факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)), **В.Ю. Альбицкого** (главный научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»), **Л.А. Балыкову** (проректор по инновационной деятельности в сфере биотехнологии и медицины ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»), **Е.М. Камалтынову** (профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России), **О.П. Ковтун** (ректор ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России), **С.Г. Пискунову** (главный врач ГБУ РО «ОДКБ») и **К.С. Межидова** (старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России); **почетная грамота «За многолетний и добросовестный труд»** вручена **Н.Д. Вашакмадзе** (профессор кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)), **благодарность министра здравоохранения Российской Федерации «За хороший и добросовестный труд»** объявлена сотрудникам НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» **М.Ю. Аствацатуровой, А.М. Сельян и В.В. Толстухину**, **благодарственное письмо министра здравоохранения Российской Федерации «За заслуги в области здравоохранения и добросовестный труд»** вручено **Л.Ю. Фатеевой** (главному внештатному детскому специалисту по профилактической медицине Минздрава России в Дальневосточном федеральном округе).

Министр науки и высшего образования Российской Федерации В.Н. Фальков в своем обращении отметил, что Конгресс традиционно собирает молодых ученых, начинающих специалистов, ставящих своей целью продвижение научных идей и разработок, а также профессоров, руководителей научных школ и признанных авторитетов в профессиональном научном сообществе и вносит свой вклад в реализацию задач, поставленных Президентом Российской Федерации В.В. Путиным в рамках национальных проектов «Наука», «Здравоохранение», «Демография», «Семья» и «Образование». В.Н. Фальков пожелал участникам Конгресса плодотворной работы



Награждение О.П. Ковтун



Награждение С.Г. Пискуновой

в обсуждении вопросов педиатрической науки и самых острых проблем детского здравоохранения, решение которых играет важную роль в сохранении и укреплении здоровья детей.

Ведомственные награды Министерства науки и высшего образования Российской Федерации были вручены заместителем министра науки и высшего образования Российской Федерации **Д.В. Пышным** сотрудникам НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». **Медаль «За безупречный труд и отличие»** получили **А.А. Баранов, Н.Д. Вашакмадзе, Е.А. Вишнёва, Г.А. Каркашадзе;** почетную грамо-

ту — М.А. Бабайкина, Н.В. Журкова, а благодарность — А.И. Рыкунова, Л.М. Яцык.

В своем приветственном слове **президент Российской академии наук Г.Я. Красников** отметил, что Конгресс педиатров России — представительный форум, призванный продемонстрировать основные научно-исследовательские достижения в области детского здоровья, сформировать планы по их внедрению в клиническую практику, а также замечательная площадка для выдвижения новых, прорывных научных идей и их реализации. Далее он подчеркнул, что для достижения значимых результатов необходимы профессионализм, непрерывность исследовательского процесса, преем-



Награждение Н.Д. Вашакмадзе



Награждение В.В. Толстухина



Награждение А.А. Баранова

ственность, бережное отношение к сложившимся традициям, и очень важно, что на Конгрессе созданы условия для обмена знаниями, которые позволят участникам из разных стран оценить потенциал российской педиатрической науки и рассказать о накопленном опыте.

Вице-президент Российской академии наук М.А. Пирадов наградил почетной грамотой Российской академии наук «За значительный вклад в совершенствование работы по укреплению здоровья детей, а также научных и практических аспектов развития педиатрии, вносящих весомый вклад в решение актуальных проблем детского здравоохранения и педиатрической науки» Л.В. Рычкову (секретарь комиссии Научного совета по педиатрии секции клинической медицины Отделения медицинских наук РАН), А.Н. Суркова (председатель Совета молодых ученых секции клинической медицины Отделения меди-



Награждение Е.А. Вишнёвой

цинских наук РАН) и К.Е. Эфендиеву (ученый секретарь Координационного совета РАН и РАО «Здоровье и образование детей, подростков и молодежи»).

В своем приветственном слове **руководитель Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека А.Ю. Попова** подчеркнула, что сохранение здоровья подрастающего поколения, осуществление общественной профилактики и проведение мер по предотвращению массовых заболеваний среди детского населения в настоящее время находятся в центре внимания государственной политики страны, а российская педиатрия всегда отличалась своей сильной позицией — профилактической составляющей, одним из главных инструментов которой является вакционпрофилактика — самое эффективное и экономически выгодное профилактическое мероприятие, известное современной медицине.



Награждение А.И. Рыкуновой



Награждение М.А. Бабайкиной



Награждение Л.В. Рычковой

А.Ю. Попова подчеркнула, что объявленное Президентом страны Десятилетие детства (2018–2027 гг.) позволяет на межведомственном уровне решать вопросы по созданию условий для здорового развития каждого ребенка с рождения, формированию навыков и принципов здорового питания, развитию подростковой медицины, что будет способствовать сохранению здоровья молодого поколения и тем самым обеспечивать дальнейшее развитие страны. В заключение она выразила уверенность, что Конгресс продолжит традицию объединения усилий ученых, практических врачей и общественных организаций в целях совершенствования медицинской помощи, профилактики инфекционных заболеваний у детей, и пожелала организаторам и участникам конгресса плодотворной работы, крепкого здоровья, творческих успехов и достижений во имя жизни и здоровья детей.

Президент Союза «Национальная Медицинская Палата» профессор Л.М. Рошаль в видеоприветствии обратил внимание на обширную научную программу Конгресса, всестороннее обсуждение наиболее актуальных вопросов педиатрии и пожелал всем участникам здоровья, благополучия и мудрости.

В своем обращении к участникам Конгресса **президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA) Массимо Пьетоэлло-Мантовани**



Видеоприветствие М. Пьетоэлло-Мантовани



Награждение А.Н. Суркова

(Италия) поблагодарил **президента Союза педиатров России, паст-президента и члена правления EPA/UNEPSA Л.С. Намазову-Баранову** за приглашение принять участие в столь важном для мирового педиатрического сообщества мероприятии, направленном на укрепление духа единства, дружбы и сотрудничества между европейскими странами в области педиатрии, который должен стать общей путеводной звездой во имя благополучия детей всего мира, что является неизменным приоритетом педиатров, а также пожелал всем участникам плодотворной работы.

Президент Международной педиатрической ассоциации (IPA) Навин Такер (Индия) лично приветствовал участников Конгресса и отметил, что IPA — единственная организация, объединяющая более миллиона педиатров всего мира. И несмотря на то, что ее члены говорят на разных языках и живут в разных частях света, они едины в достижении своей миссии — заботы о детях. Он подчеркнул, что его участие в Конгрессе связано с поддержкой российских педиатров во главе с Президентом Союза педиатров России Л.С. Намазовой-Барановой в прекрасной инициативе объединения усилий всех педиатров мира, невзирая на все геополитические сложности, для достижения благородной цели сохранения и укрепления здоровья детей, в том числе с использованием лучших



Приветствие Н. Такера



Награждение А.Ю. Разумовского

мировых практик, например, российской педиатрии, которой есть чем гордиться.

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 награды 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., — удостоен **И.И. Балаболкин** (создатель крупной отечественной школы педиатров-аллергологов, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН).

Почетной награды Союза педиатров России — **медали «За выдающиеся успехи в спасении детских жизней»**, посвященной основоположнику российской клинической педиатрии Нилю Федоровичу Филатову (учреждена в 2022 г.), — удостоены **В.В. Горев** (главный врач ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», главный внештатный специалист неонатолог Департамента здравоохранения города Москвы, кандидат медицинских наук); **С.И. Блохина** (основатель «Научно-практического объединения медико-социальной реабилитации детей и подростков с врожденной челюстно-лицевой патологией и тяжелыми нарушениями речи «Бонум», профессор кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации); **А.Ю. Разумовский** (заведующий отделением детской торакальной хирургии ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова ДЗМ», заведующий кафедрой детской хирургии им. акад. Ю.Ф. Исакова Института мате-

ринства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), президент Российской ассоциации детских хирургов, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный врач Российской Федерации) и **Г.А. Самсыгина** (в 1986–1990 гг. — декан педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета, с 1994 по 2010 г. — заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета РГМУ (ныне ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)), доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации).

Дипломы Союза педиатров России **«За заслуги в охране здоровья детей России»** были вручены **В.В. Звереву** (научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», доктор биологических наук, профессор, академик РАН) и **Р.С. Козлову** (ректор ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), главный внештатный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации).

Почетными членами Союза педиатров России стали **С.И. Маявская** (заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Архангельск), президент Архангельского областного регионального отделения Союза педиатров России, доктор медицинских наук, профессор) и **В.П. Подзолков** (заместитель директора НЦСХ им. А.Н. Бакулева по научной работе, лауреат Государственной премии СССР, заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН).



Награждение В.В. Горева



Награждение Р.С. Козлова



Награждение С.И. Малявской

Награду в области благотворительности, учрежденную Союзом педиатров России в 2022 г., получил **Благотворительный фонд помощи недоношенным детям «Право на чудо» (г. Москва)** «За вклад в сохранение и укрепление здоровья детей».

Лауреатами ежегодного Конкурса Союза педиатров России **«Детский врач»** по итогам 2024 г. стали:

- в номинации «Заведующая отделением» — **И.В. Бакулина** (заведующая ревматологическим отделением ГБУЗ «Пензенская областная детская больница им. Н.Ф. Филатова», высшая квалификационная категория, г. Пенза);
- в номинации «Врач-педиатр выездной бригады» — **Н.В. Ермохина** (врач-педиатр специализированной педиатрической выездной бригады СМП ГБУ «Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова», высшая квалификационная категория, г. Москва);
- в номинации «Заведующая отделением» — **С.В. Кононина** (заведующая педиатрическим отделе-

нием ГБУЗ Ярославской области «Городская больница № 2 им. Н.И. Пирогова», высшая квалификационная категория, г. Рыбинск);

- в номинации «Врач анестезиолог-реаниматолог» — **И.В. Румянцева** (врач анестезиолог-реаниматолог ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан», высшая квалификационная категория, г. Казань);
- в номинации «Педиатр-исследователь» — **К.А. Шаповалов** (врач методического кабинета ГБУЗ Республики Коми «Сыктывкарская детская поликлиника № 3», высшая квалификационная категория, г. Сыктывкар);
- в номинации «За верность профессии» — **И.П. Шуляк** (врач-пульмонолог детского консультативно-диагностического центра ГАУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница», высшая квалификационная категория, г. Екатеринбург).

В Конкурсе Союза педиатров России **«Детская медицинская сестра 2024 года»** победили:



Победители Конкурса «Детский врач 2024 года»



Победители Конкурса «Детская медицинская сестра 2024 года»



Победители Конкурса «Медицинская организация педиатрического профиля 2024 года»

- в номинации «Старшая медицинская сестра детской поликлиники» — **Н.Н. Атавина** (старшая медицинская сестра детской поликлиники ГАУЗ «Краевая больница № 4», высшая квалификационная категория, г. Краснокаменск);
- в номинации «Старшая медицинская сестра инфекционного отделения» — **Н.Н. Коробейникова** (старшая медицинская сестра ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница», высшая квалификационная категория, г. Чита);
- в номинации «Старшая медицинская сестра детского консультативно-диагностического центра» — **Н.В. Феклинова** (старшая медицинская сестра Детского консультативно-диагностического центра ОБУЗ «Городская клиническая больница № 4», высшая квалификационная категория, г. Иваново);



Победитель Конкурса «Образовательное учреждение высшего образования педиатрического профиля 2024 года»

- в номинации «За верность профессии» — **И.О. Быстрова** (медицинская сестра кабинета врача травматолога-ортопеда БУ ХМАО — Югры «Сургутская городская клиническая поликлиника № 2», высшая квалификационная категория, г. Сургут).

Лауреатами Конкурса Союза педиатров России «**Медицинская организация педиатрического профиля 2024 года**» стали **Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская поликлиника № 106»**, детское поликлиническое отделение № 37; ГБУЗ Владимирской области «Муромская районная детская больница»; ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан», а в Конкурсе «**Образовательное учреждение высшего образования педиатрического профиля 2024 года**» победило **ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России**, отметившее в 2024 г. 90-летие своего педиатрического факультета.

Подведены итоги и награждены победители Конкурса «**Лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии**»:

- номинация «История становления научных школ и кафедр педиатрии»: диплом 1-й степени — **А.В. Налетов, Н.И. Мацинина, Д.И. Масюта, Н.А. Марченко** («Центральная городская детская клиническая больница № 1 г. Donetsk — жизнь с заботой о детях Донбасса в эпоху перемен»);
- номинация «История становления педиатрической службы региона»: диплом 1-й степени — **Н.С. Кольцова, Н.Н. Короткова, Т.А. Глушенкова** («Эра милосердия. Развитие палиативной помощи детям в Самарской области») и **Л.А. Мусатова, Л.И. Краснова, Е.В. Волкова, М.С. Баженов** («История развития педиатрического направления здравоохранения в Пензенской области»); диплом 2-й степени — **Т.О. Кожевникова** («О врачах-педиатрах Харабалинской районной больницы Астраханской области») и **И.Л. Семенова** («Роль первой женщины-врача Тамбиевой Зейнаб Садыковны в становлении службы охраны детей Нальчикского округа Терской области»); диплом 3-й степени — **А.А. Варяс** («Елена Михайловна Сагандукова — первая женщина — врач-педиатр из народа ханты»);
- номинация «Выдающиеся педиатры»: диплом 1-й степени — **Н.В. Минаева, А.А. Кузьмина, М.П. Рустамова** («Об Ильинском Петре Ионовиче — настоящем детском враче, преподавателе, ученом») и **Е.А. Михайлова** («Я.М. Симанович (1840–1883) — русский врач, один из первых основателей детского сада в России»); диплом 2-й степени — **Л.В. Лукьянцева** («Есть на кого равняться»).

На торжественной церемонии с музыкальным приветствием выступили народная артистка Российской Федерации Диана Гурцкая, заслуженный артист Республики Мордовия, лауреат Государственной премии Республики Мордовия Вячеслав Зобков и концертный хор студентов Уральского государственного медицинского университета, получившие горячий отклик и продолжительные аплодисменты аудитории.

В течение трех дней работы XXVI Конгресса педиатров России была реализована насыщенная научная программа, охватывающая все аспекты современной педиатрии, в том числе актуальные вызовы в области охраны здоровья детей, инновационные решения в организации медицинской помощи, а также передовые технологии и перспективы развития детского здравоохранения. Программа включала 180 симпозиумов, совещаний



Выступление народной артистки Российской Федерации Дианы Гурцкая

главных специалистов, пленарных заседаний, круглых столов, панельных дискуссий, интерактивных сессий (из более чем 1100 поданных заявок на доклады в программу было отобрано более половины).

По традиции, открывая **пленарное заседание «Педиатрия сегодня: подводим итоги, обсуждаем приоритеты», почетный президент Союза педиатров России академик РАН А.А. Баранов** представил юбилейные даты отечественной педиатрии, напомнил о великих предшественниках — ведущих российских детских врачах и ученых, внесших неоценимый вклад в развитие отечественного детского здравоохранения. В заключение отметил, что Союзом педиатров России инициирован выпуск «Энциклопедии педиатров России», и призвал всех поделиться информацией о своих удивительных учителях для сохранения памяти о них для последующих поколений. **Заместитель министра здравоохранения России Е.Г. Котова** представила ключевые направления государственной политики по охране здоровья детей, подчеркнув, что наша страна очень хорошо выглядит на мировой арене в сравнении с развитыми экономически странами и что наши успехи очевидны. Так, за годы реализации национального проекта «Здравоохранение» младенческая смертность снизилась почти на 20%, и, по предварительным данным Росстата, показатель в 2024 г. не превысит 4%, а разница между показателями смертности между городом и селом снизилась практически в 4 раза, что подтверждает высокую доступность медицинской помощи матерям и детям на территории



Выступление концертного хора студентов Уральского государственного медицинского университета

нашей страны, оптимально выстроенную структуру и градацию акушерских стационаров, детских больниц, а также внедрение соответствующих технологий, которые позволяют спасать жизни детей, сохранять им здоровье. Особый акцент был сделан на реализации программы расширенного неонатального скрининга, которая открыла новую эпоху в диагностике редких, в том числе орфанных, заболеваний и демонстрирует высокий охват и эффективность, а по поручению Президента Российской Федерации были представлены предложения о поэтапном расширении неонатального скрининга в части разработки и применения программ молекулярно-генетического скрининга будущих родителей при планировании беременности в целях выявления риска возникновения отдельных заболеваний, в том числе и орфанных. Е.Г. Котова подчеркнула безусловную уникальность фонда «Круг добра», созданного по указу Президента России В.В. Путина и не имеющего аналогов, — фонда государственной поддержки детей, страдающих тяжелыми редкими (орфанными) заболеваниями, обеспечивающего доступность самых дорогостоящих препаратов, в том числе не зарегистрированных на территории нашей страны. Е.Г. Котова отметила, что большое внимание также уделяется межведомственной работе в части профилактики дорожно-транспортного травматизма, несчастных случаев, употребления психоактивных веществ, охраны психического здоровья детей. Также были освещены увеличивающиеся объемы высокотехнологичной помощи детям; комплекс мер по борьбе с избы-



Пленарное заседание «Педиатрия сегодня: подводим итоги, обсуждаем приоритеты»



А.А. Баранов о памятных датах отечественной педиатрии



Е.Г. Котова о ключевых направлениях государственной политики по охране здоровья детей

точной массой тела и ожирением; вопросы обеспечения детей средствами непрерывного мониторинга глюкозы, репродуктивного здоровья, медицинской реабилитации, психологической поддержки семей; усовершенствованные подходы к организации профилактических осмотров, персонализированной профилактике и лечению; расширение национального календаря профилактических прививок при условии наличия и производства отечественных вакцин; развитие школьной медицины и др. Завершая свое выступление, Е.Г. Котова поблагодарила врачей-специалистов, организаторов здравоохранения, ученых, участвующих в оказании помощи детям, и выразила уверенность в эффективном сохранении здоровья детей совместными усилиями.

Президент Союза педиатров России академик РАН Л.С. Намазова-Баранова в своем сообщении «Российская педиатрия: интеграция научных достижений в практику» отметила перспективность профилактической работы в педиатрии, необходимость совершенствования системы профилактических осмотров, изменения структуры научных исследований в направлении изучения здоровья здоровых детей и подростков и широкомасштабных проектов изучения популяционного здоровья. Л.С. Намазова-Баранова продемонстрировала убедительные данные о том, что антибактериальные препараты, получаемые женщинами в течение беременности или детьми в первые два года жизни, способствуют повышению риска развития неинфекционных заболеваний (аллергических, аутоиммунных, онкологических и др.).



Л.С. Намазова-Баранова об интеграции научных достижений в практику

с эпидемией которых врачи борются последние десятилетия. Она подчеркнула крайнюю важность рационального применения антибиотиков, в том числе из-за возможных долгосрочных последствий, с целью программирования и сохранения здоровья будущих поколений.

В **плenарном заседании «Год в педиатрии: достижения и перспективы»** приняли участие известные отечественные ученые — **академики РАН Е.Л. Насонов, В.Г. Поляков** (в соавторстве с профессором С.Р. Варфоломеевой), А.Г. Румянцев (в соавторстве с профессором Н.С. Грачевым), В.В. Зверев (в соавторстве с членом-корреспондентом РАН О.А. Свитич), Н.Н. Володин и члены-корреспонденты РАН Р.С. Козлов, Л.А. Балыкова и О.Ю. Милушкина — с лекциями по актуальным проблемам педиатрии. Были освещены актуальные вопросы антибиотикотерапии в педиатрии, детской кардиологии, детской ревматологии, детской онкологии, гематологии, иммунологии, отечественной вакцинологии, медицинских кадров в педиатрии, гигиении детей и подростков.

В рамках **заседания Координационного совета РАН и РАО «Здоровье и образование детей, подростков и молодежи»** состоялась содержательная дискуссия с участием представителей РАН и РАО (**академик РАО Т.Н. Тихомирова** и др.), на которой ключевыми темами обсуждения стали современные нейробиологические технологии совершенствования лечебных подходов к ведению детей с трудностями обучения, психологическое благополучие школьников и его влияние



Р.С. Козлов об антибиотикотерапии в педиатрии



Л.А. Балыкова о достижениях и перспективах детской кардиологии



В.Г. Поляков о достижениях и перспективах детской онкологии и гематологии

на образовательные ресурсы, а также был сделан акцент на сохранении психологических и когнитивных ресурсов выпускников в период интенсивной подготовки и сдачи экзаменов. Было подчеркнуто, что внедрение научно обоснованных подходов и технологий позволит не только повысить качество образования, но и обеспечить сохранение здоровья и благополучия детей и подростков.

На следующем пленарном заседании с участием **профессоров Е.Н. Байбариной, Д.О. Иванова и Ю.В. Петренко** обсуждались принципы взаимодействия неонатологической и педиатрической служб в сохранении и укреплении здоровья детей (к 100-летию ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России), а также взаимодействия педиатрической и терапевтической служб в ведении пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями с участием **академиков РАН О.М. Драпкиной, Л.С. Намазовой-Барановой, профессора Д.О. Иванова** и др.

Ежегодный Конгресс педиатров России с 1994 г. является флагманским мероприятием отечественного педиатрического сообщества, а в течение последних нескольких лет — и центром притяжения мировой педиатрии, что, безусловно, подчеркивает интерес к достижениям и перспективам российской педиатрии и международному сотрудничеству. В рамках проведенного в 2025 г. Конгресса при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и Министерства промышленности и торговли Российской



Н.Н. Володин о медицинских кадрах в педиатрии

Федерации впервые состоялся **Международный форум «Педиатры мира — за здоровье, развитие и благополучие детей»**, посвященный обмену лучшими практиками и изучению национального опыта организации медицинской помощи детям и подросткам в разных странах и регионах мира и объединивший ведущих зарубежных специалистов детского здравоохранения из Восточной Европы и Центральной Азии, Китая, США, Канады, стран Арабского мира, БРИКС+, Африки и др.

Торжественное открытие форума состоялось в формате пленарного заседания, на котором были представлены российские инициативы, ориентированные на охрану здоровья детей, улучшение демографической ситуации, создание условий для гармоничного развития подрастающего поколения, а также меры государственной поддержки детства в Российской Федерации. С докладами, отражающими ключевые темы, выступили **статье-секретарь — заместитель министра здравоохранения Российской Федерации О.О. Салагай, заместитель министра науки и высшего образования Российской Федерации Д.В. Пышный, заместитель министра промышленности и торговли Российской Федерации Е.Г. Приезжева, первый проректор — проректор по научной работе РУДН А.А. Костин**. Участники обсудили эффективные практики в сфере детского здравоохранения, достижения педиатрической науки и медицинского образования, вопросы производства лекарственных средств и изделий медицинского назначения для детей, а также перспективы международного сотрудничества и экспортного продвижения передовых отечественных разработок.

В ходе панельных дискуссий были рассмотрены достижения и перспективы развития образовательных технологий в подготовке врачей-педиатров на международном уровне. Особое внимание было уделено вопросам признания медицинского образования (**Н.А. Былова, проректор по международной деятельности, директор Института мировой медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)**), формирования новых профессиональных компетенций будущих педиатров в условиях глобальных изменений образовательной среды (**О.П. Ковтун, ректор ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России**), а также инициативам в области медицинского образования, реализуемых Международной педиатрической ассоциацией (IPA) (**Н. Такер, Индия, президент IPA**) и Европейской педиатрической ассоциацией EPA/UNEPSA (**М. Пьетоэлло-Мантовани, Италия, президент EPA/UNEPSA**).



Т.Н. Тихомирова о сбережении ресурсов выпускников школы



Участники Международного форума «Педиатры мира — за здоровье, развитие и благополучие детей»



Пленарное заседание «Дети — будущее планеты. О мерах государственной поддержки детства в Российской Федерации»



Выступление О.О. Салагая



Выступление Д.В. Пышного



Выступление Е.Г. Приезжевой

Участники форума уделили значительное внимание современным научным подходам и инновационным решениям, направленным на повышение качества и безопасности медицинской помощи детям. Эксперты из России и других стран представили приоритетные направления фундаментальных и прикладных исследований в педиатрии, акцентировав важность внедрения научных достижений в повседневную клиническую практику. В числе обсуждаемых тем — роль научных школ и исследовательских центров в создании современной клинической базы, подготовке квалифицированных специалистов и развитии междисциплинарного взаимодействия. Одним из центральных вопросов стала проблема антибиотикорезистентности. Были рассмо-

трены перспективы использования цифровых платформ для мониторинга устойчивости к антибактериальным препаратам, а также значение IT-решений в системе инфекционного контроля. Прозвучал российский опыт научно обоснованного персонализированного назначения меропенема новорожденным с экстремально низкой массой тела — одной из наиболее уязвимых групп пациентов. Также были представлены практики сербских специалистов по рациональной антимикробной терапии, включающие соблюдение международных стандартов, участие в программах контроля резистентности и активное внедрение клинических рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины. По итогам дискуссии участники подчеркнули, что только тесная



Н.А. Былова о вопросах признания медицинского образования

интеграция науки, клинической практики и цифровых технологий может стать прочной основой для устойчивого развития детского здравоохранения и обеспечения высокого уровня медицинской помощи подрастающему поколению.

В рамках Международного форума участники **II Российско-арабского форума педиатров и IV Конгресса педиатров Восточной Европы и Центральной Азии** объединили усилия для обсуждения передового международного опыта в обеспечении соматического, когнитивного и ментального здоровья детей и подростков. В дискуссиях приняли участие президенты и представители педиатрических обществ Египта, Иордании, Кувейта, Марокко, ОАЭ, Палестины, а также Азербайджана, Армении, Беларуси, Казахстана, Киргизстана, Узбекистана и Турции. Многие из них прибыли в Москву лично, чтобы представить национальные модели организации педиатрической помощи, системы подготовки детских специалистов и программы иммунизации, реализуемые в своих странах, а также пути повышения их эффективности. Открытый диалог, обмен передовым опытом и обсуждение актуальных вопросов педиатрии позволили участникам не только расширить горизонты профессиональных знаний, но и наметить пути для дальнейшего международного профессионального сотрудничества в сфере охраны здоровья детей.

Особое внимание участниками форума было удалено обсуждению медико-психологического-педагогических и правовых аспектов пренатального детства как ключевого этапа формирования здоровья человека. Эксперты



О.П. Ковтун о новых компетенциях будущих врачей

из России, Канады, Греции, Израиля и США представили новейшие данные в области дородовой психологии, медико-педагогической поддержки и биоэтики, подчеркнув необходимость междисциплинарного подхода к сопровождению ребенка с самых ранних этапов его внутриутробного развития. Значительный интерес вызвало обсуждение передовых практик мира по защите детства. Были представлены как российские модели, признанные одними из лучших в мировом сообществе, так и инициативы зарубежных коллег: эксперты из Канады и Эфиопии рассказали об использовании коллективной мудрости и культурных традиций для продвижения прав ребенка, а также различных инструментов для укрепления государственной ответственности и создания благоприятной среды для всестороннего развития детей.

В рамках Международного форума состоялся **XIV Евразийский форум по редким болезням** с участием ведущих отечественных и зарубежных экспертов в области педиатрии, генетики, неврологии и других смежных дисциплин. В центре обсуждения оказались возможности расширенного неонатального скрининга в Российской Федерации, потенциал искусственного интеллекта и важность его синергии с естественным в диагностике орфанных заболеваний, перспективы и ограничения цифровых решений в клинической практике врача-педиатра. Доклады участников были посвящены ключевым аспектам выявления орфанных заболеваний в процессе диспансеризации детей и подростков в Российской Федерации, новейшим алгоритмам диспансеризации, роли междисциплинарного подхода к оказа-



Л.С. Намазова-Баранова и Н.Д. Вашакмадзе об алгоритмах диспансеризации



Н.В. Журкова о дифференциальной диагностике редких болезней

нию помочи детям с редкими заболеваниями и необходимости совершенствования систем раннего выявления редких заболеваний на всех уровнях медицинской помощи. Особое внимание было уделено современным возможностям патогенетической терапии редких наследственных заболеваний, которые позволяют значительно улучшить качество жизни и прогноз для этих пациентов, а также вопросам оказания паллиативной помощи детскому населению, включая маршрутизацию и информирование семей. Совместно с зарубежными коллегами из ОАЭ, Сербии, США были обсуждены новые рекомендации международных профессиональных сообществ, результаты клинических исследований, практический опыт ведения пациентов с редкими (орфанными) заболеваниями, общие проблемы и перспективы, подчеркивающие необходимость обмена лучшими практиками в целях повышения эффективности медицинской помощи детям и межгосударственного взаимодействия.

Заключительной сессией форума стал **IV Российско-китайский симпозиум**, посвященный актуальной проблеме детского ожирения. Участниками мероприятия были представлены совместные исследовательские проекты, включая результаты кластерного анализа данных об особенностях питания и образа жизни детей в возрасте 6–9 лет в России и Китае. Особое внимание было уделено масштабному популяционному исследованию пространственно-временных характеристик младенцев с малым гестационным возрастом, проведенному в 21 городе Китая, а также роли питания, кишечной микробиоты и социальной среды как ключевых факторов, формирующих метаболическое здоровье ребенка.

Международный форум «Педиатры мира — за здоровье, развитие и благополучие детей» продемонстрировал высокий уровень профессионального консенсуса и подчеркнул важность формирования глобальной сети профессионального взаимодействия педиатров, направленной на достижение целей устойчивого развития в области охраны здоровья детей. Участники форума с энтузиазмом отнеслись к созданию международной общественной организации «Педиатры мира — за здоровье, развитие и благополучие детей» как эффективной платформы для обмена передовыми практиками, реализации совместных научных проектов, укрепления международного профессионального взаимодействия и выразили уверенность, что достигнутые договоренности и представленные научные данные послужат прочной основой для новых международных программ

и совместных инициатив, в том числе билатеральных с участием специалистов РФ, направленных на защиту здоровья, обеспечение гармоничного развития и благополучия детей во всем мире.

В рамках XXVI Конгресса педиатров России проведена **I Всероссийская конференция «Клиническая фармакология в педиатрии»**, на которой отечественные эксперты **профессор А.А. Колбин, профессор С.К. Зырянов** с коллегами обсудили общие и частные вопросы клинической фармакологии, в том числе эффективность и безопасность лекарственной терапии у детей с позиций доказательной медицины, этические аспекты клинических исследований, пути решения проблем назначения лекарственных средств вне списка утвержденных показаний в России и особенности лекарственного обеспечения многопрофильной педиатрической клиники. Особое место было отведено вопросам клинической фармакологии противомикробных средств в педиатрии, представлены данные о резистентности к антибактериальным препаратам, анализ нежелательных явлений, связанных с их применением, в том числе практический опыт терапевтического лекарственного мониторинга антибиотиков в детских стационарах и результаты его внедрения.

Также был проведен уникальный симпозиум, посвященный вопросам клинической фармакологии в детской психиатрии и неврологии, на котором эксперты рассмотрели сложности персонализации психофармакотерапии в детском возрасте, клинические факторы риска нежелательных реакций на фармакотерапию, расстройства поведения у детей и подростков, фармакотерапевтические подходы к профилактике мигрени в педиатрии и др.

В рамках **III Рабочего совещания детские сурдологи-оториноларингологи и педиатры** обсудили вопросы эпидемиологии тугоухости, коморбидной патологии и некоторые аспекты генетической диагностики нарушений слуха. Во вступительном слове **президент Национальной медицинской ассоциации сурдологов профессор Г.А. Тавартиладзе, профессор В.В. Дворянчиков и профессор В.И. Попадюк** подчеркнули важность мультидисциплинарного подхода к ведению детей с нарушениями слуха. Спикеры совещания (**Г.Ш. Туфатулин, Т.Г. Маркова, М.В. Федосеенко, А.В. Пащков, С.С. Чибисова, М.Т. Фатахова, Ю.А. Бандура**) обсудили технологии диагностики и реабилитации детей с нарушениями слуха с использованием современных протоколов. В этом году особое внимание было уделено генетическим исследованиям в когорте



С.К. Зырянов о безопасности лекарственной терапии в педиатрии



А.С. Колбин о клинической фармакологии в педиатрии



А.В. Пашков о современных технологиях коррекции нарушений слуха

пациентов с тугоухостью. Участники представили доклады по диагностике и реабилитации пациентов с синдромом Альпорта, синдромами черепно-лицевых дизморфий, альфа-манинозидозом. Новым аспектом обсуждения стало освещение актуальных подходов к вакцинации пациентов с сенсоневральной тугоухостью; были представлены сведения об эффективности современных протоколов вакцинопрофилактики в детском возрасте. В рамках данного мероприятия стали уже традиционными доклады, посвященные электрофизиологическим методам диагностики слухового анализатора с точки зрения выявления сочетанных неврологических и психиатрических состояний, что является общим полем интересов сурдологов и педиатров.

В работе **IV Всероссийской вакцинальной Ассамблеи «Защищая поколения»** приняли участие ведущие представители экспертных сообществ, профильных медицинских организаций и практикующие специалисты в области педиатрии, инфекционных болезней, эпидемиологии, терапии и других специальностей из разных городов России (Москва, Санкт-Петербург, Иркутск, Волгоград, Новосибирск, Пермь, Самара, Севастополь, Томск, Ханты-Мансийск, Челябинск) и республики Беларусь. Научная программа включала 12 симпозиумов, посвященных эпидемиологическим вызовам настоящего времени, которые диктуют необходимость поддержания эффективных мер по предотвращению распространения вакцинопредотвратимых инфекций.



А.Ю. Ртищев о вакцинации от ВПЧ

Участники обсудили вопросы защиты детского здоровья от респираторных инфекций, в том числе респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, характеризующейся большим количеством осложнений и высоким риском смертельных исходов среди детей раннего возраста, пневмококковой инфекции, гриппа и др., поделились своими успехами и достижениями использования региональных программ иммунизации в отношении профилактики инфекций, не входящих в национальный календарь прививок, при этом подчеркивая насущную необходимость и основные направления его совершенствования. Отдельный симпозиум был посвящен вопросам борьбы с туберкулезной инфекцией, и была продемонстрирована незаменимость рутинных диагностических проб, включая применение современного рекомбинантного иммунобиологического препарата, в процессе своевременной и высокоспецифичной диагностики заболевания. Традиционно были представлены практические рекомендации вакцинации детей с различными состояниями здоровья с использованием современных иммунобиологических препаратов.

В 2025 г. **Всероссийская конференция с международным участием «Приоритеты и задачи развития социальной педиатрии»** отпраздновала свой первый юбилей — это уже V конференция в рамках Конгресса, посвященная социальным аспектам детского здоровья. Интерес отечественных и зарубежных детских врачей к этой проблеме не ослабевает, участниками поднимаются новые важные темы. Так, отдельный симпозиум был посвящен проблеме самоповреждающего поведения подростков и тому, как им помочь. Активно обсуждались такие традиционные вопросы социальной педиатрии, как организация медицинской помощи детям с ограниченными возможностями здоровья и инвалидностью, ментальными нарушениями. В фокусе внимания остаются актуальные вопросы школьной медицины, сохранение здоровья каждого ребенка в период получения образования.

В рамках **VI Саммита медицинских специалистов и организаторов здравоохранения «Нутритивные компоненты программирования здоровья»** состоялось всестороннее обсуждение современных проблем питания здорового и больного ребенка, в том числе с учетом значимости экологических и медико-организационных факторов, роль которых в последние годы существенно возросла. Базовые вопросы индивидуализации нутритивных подходов были освещены в выступлении



М.В. Федосеенко об иммунопрофилактике РСВ-инфекции



А.В. Ким и Н.В. Устинова об актуальных вопросах школьной медицины

академика РАН Л.С. Намазовой-Барановой, представившей основные проблемы «здоровья здоровых» для детской популяции. Одной из кардинальных нерешенных проблем в отношении детей раннего возраста остается недостаточная частота и продолжительность грудного вскармливания, что не позволяет обеспечить траектории оптимального физического и когнитивного развития. **Л.С. Намазова-Баранова** в своем докладе сделала акцент на относительно большой популяции детей группы риска метаболических нарушений, для которых наиболее важны дифференцированные подходы к организации вскармливания, — это недоношенные младенцы, среди которых особо строгой персонализации питания требуют дети с экстремально низкой массой тела.

Особое внимание было уделено правильной организации питания этих детей на педиатрическом участке. Проблемы мониторинга физического развития и выбора адекватного питания при обеспечении преемственности после выписки недоношенного ребенка на педиатрический участок были отражены в докладе **И.А. Беляевой**, а особенности диетологических подходов у недоношенных с функциональными нарушениями пищеварения освещены **Е.В. Кайтуковой**.

Вопросы влияния разных схем введения прикорма на формирование кишечной микробиоты и пищевой толерантности растущего ребенка были подняты в докладах **Т.Н. Сорвачевой** и **Е.А. Пырьевой**. Отмечено, что сбалансированный состав микробиоты формируется только при соблюдении «временного окна» введения продуктов прикорма. В то же время с концепцией «педагогического прикорма» (или самоприкорма), при котором ребенок сам выбирает продукты с семейного стола, отечественные педиатры не согласны, поскольку такая практика не является безопасной. **Е.А. Пырьева** в своем докладе также отметила необоснованность введения прикорма младенцу с позиции вегетарианства (в особенности — веганства), поскольку это лишает ребенка многих жизненно важных микро- и макроэлементов пищи, способствует возникновению элемент-дефицитных состояний, снижению физического и умственного развития. В докладе **И.А. Беляевой** были представлены новые подходы к выбору продуктов злакового прикорма, которые не только не содержат добавленных сахаров, но и не включают в себя скрытые сахара, образующиеся в процессе гидролиза. Такой подход способствует формированию здоровых пищевых привычек и профилактике отсроченных метаболических расстройств. В докладе



Т.Т. Батышева о психическом здоровье детей и подростков

Т.В. Турти, посвященном значимости факторов питания в обеспечении здорового сна ребенка, были представлены возрастные этапы формирования сна, их взаимосвязь с особенностями становления кишечной микробиоты и влиянием пищевых привычек в семье.

Логическое развитие тема индивидуализации питания получила в докладах, посвященных особенностям вскармливания детей при различных рисках нарушения здоровья. Так, в докладе **Н.Б. Мигачевой** были отражены проблемы превентивного подхода к питанию детей с различной степенью отягощенности наследственного анамнеза по аллергии с учетом молекулярно-генетических механизмов сенсибилизации и роли средовых (эпигенетических) факторов, влияющих на экспрессию генов (в том числе у монозиготных близнецов).

Также участники Саммита обсудили перспективные возможности индивидуализации выбора смеси с учетом результатов генотипирования, проблемы преодоления пищевой избирательности у ребенка, показания для консультации психиатра при расстройствах пищевого поведения у детей, специфику нутритивной поддержки при неврологических заболеваниях, врожденных пороках сердца и др.

Научная программа **VI Всероссийской конференции детских дерматологов** была посвящена современным тенденциям в диагностике, лечении и профилактике заболеваний кожи у детей. Отечественные эксперты — **президент Союза педиатров России академик РАН Л.С. Намазова-Баранова, президент МОО «Общество Детских Дерматологов» профессор Н.Н. Мурашкин, член правления Европейского общества дерматовенерологов и косметологов профессор Е.Р. Аравийская, к.м.н. Э.Т. Амбарян и др.** — особое внимание уделили вопросам атопического дерматита у детей, факторам риска его развития, возможностям модификации заболевания, атипичным проявлениям, роли эмолентов в профилактике и лечении, практическим аспектам ведения детей с тяжелым атопическим дерматитом, последствиям неконтролируемого течения заболевания, а также представили клинические случаи. Инновационные подходы к уходу за кожей при атопическом дерматите и подростковом акне были обсуждены на профессорском лектории с участием **профессоров Е.Р. Аравийской и Н.Н. Мурашкина**. Отдельный симпозиум был посвящен микробиому кожи, его роли в сохранении здоровья ребенка, в профилактике и лечении атопического дерматита и акне. В фокусе внимания экспертов также были и генетические забо-



И.А. Беляева о выборе оптимального питания для детей

левания кожи у детей. Доклад **Э.Т. Амбарчяна** о ведении пациентов с буллезным эпидермолизом с акцентом на раневой процесс вызвал большой интерес аудитории, а исчезающие поражения кожи у новорожденных были освещены в докладе **В.В. Иванчикова**. Примечателен дебют тандемной работы специалистов-дерматологов московского здравоохранения и федеральных учреждений в рамках панельной дискуссии по животрепещущим вопросам об особенностях реабилитации пациентов с тяжелыми кожными болезнями после стационарного лечения. Также были освещены трудности, с которыми может столкнуться врач-педиатр при поражениях слизистой оболочки полости рта у детей первых лет жизни, пиодермиях и вторично инфицированных дерматозах, представлены рациональные решения.

VII Всероссийский форум «Волонтеры — детям России» традиционно был посвящен роли волонтерского движения в охране здоровья детей и формировании профессиональных компетенций у будущих врачей. В докладах освещались успешные практики реализации программ медико-профилактической помощи детям, опыт работы региональных отделений движения «Волонтеры-медики», в частности в Республике Татарстан, а также значимость волонтерства как источника личной и профессиональной мотивации студентов-медиков. Участниками Форума была подчеркнута важность добровольческой деятельности в воспитании социально ответственных и компетентных педиатров.

Юбилейный **XV Форум детских медицинских сестер** объединил более 200 специалистов из раз-



Т.Н. Сорвачева о траектории питания детей раннего возраста

личных городов Российской Федерации (Екатеринбург, Казань, Краснокаменск, Москва, Санкт-Петербург, Сургут, Тюмень, Челябинск, Чита и др.) для обсуждения многогранной роли медицинской сестры в системе охраны здоровья детей. На симпозиумах были освещены ключевые аспекты сестринской помощи в педиатрии, вклад сестринского персонала в развитие ребенка и сохранение его здоровья, роль медсестры в профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в уходе за недоношенными и детьми первого года жизни, в сопровождении детей с различными аномалиями развития и хроническими заболеваниями, в реабилитации пациентов с паллиативным статусом и др. Особое внимание было уделено организации работы в отделениях анестезиологии-реанимации, использованию симуляционного обучения в неонатологии как эффективного инструмента повышения профессиональных навыков, а также значимости вакцинации. Большой интерес участников вызвали доклады о современных подходах к коррекции зрения у детей, возможностях дыхательной гимнастики в профилактике осложнений бронхолегочной системы у детей и поддержке родителей недоношенных детей.

В рамках научной программы **XVIII Международного форума детских хирургов, урологов-андрологов и травматологов-ортопедов** были обсуждены наиболее актуальные и практикоориентированные вопросы оказания медицинской помощи детям при хирургических заболеваниях. Научная дискуссия затронула современные подходы к оперативному лечению различных видов



Е.Р. Аравийская об инновациях в уходе за кожей



XV Форум детских медицинских сестер



II Конференция молодых ученых Отделения медицинских наук РАН

косоглазия у детей, новейшие методы терапии патологии ЛОР-органов, заболеваний опорно-двигательного аппарата, малоинвазивные технологии в урологии и др. Особый интерес вызвали доклады, посвященные трудностям диагностики и ведения пациентов с острой хирургической патологией, требующей срочного вмешательства. Ключевое внимание было удалено междисциплинарному взаимодействию, в частности — важной роли врача-педиатра в своевременном выявлении хирургической патологии и направлении детей на специализированное лечение. Знание симптомов хирургических заболеваний, а также владение алгоритмами маршрутизации пациентов подчеркивались как необходимое условие для эффективной хирургической помощи детскому населению. Мероприятие традиционно объединило детских хирургов, ортопедов, урологов-андрологов, оториноларингологов, офтальмологов и педиатров для обмена клиническим опытом, обсуждения новых технологий и внедрения передовых клинических практик, а также междисциплинарного подхода в целях повышения качества оказания медицинской помощи детям с хирургической патологией.

Союз педиатров России традиционно придает большое значение просвещению родителей в области охраны здоровья детей. В рамках Конгресса состоялся юбилейный **V Форум для родителей пациентов** в онлайн-формате, посвященный актуальным вопросам диагностики и терапии целиакии у пациентов детского возраста с целью улучшения качества их жизни. Ведущие специалисты НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» — педиатры, генетики, гастроэнтерологи, эндокринологи — доступным для родителей языком рассказали о современных подходах к выявлению и лечению целиакии, уделяя особое внимание организации питания, а также обсудили аспекты вакцинации у данной категории пациентов. Формат мероприятия предусматривал интерактивное взаимодействие, участники имели возможность получить ответы специалистов на волнующие их вопросы в режиме реального времени.

В рамках Конгресса состоялась **II Конференция молодых ученых Отделения медицинских наук РАН с международным участием** 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, центральной темой которой стали ключевые аспекты организации и проведения клинических исследований.

Участникам были представлены основы биомедицинской статистики, принципы подготовки научных публикаций и техники эффективной научной презентации. Особое внимание привлек мастер-класс, проведенный **М. Байчетич (Сербия)** и посвященный полному циклу научного исследования — от этапа планирования до разработки готовой лекарственной формы. В ходе выступления М. Байчетич продемонстрировала результаты собственных исследований с участием самых уязвимых категорий детей, иллюстрирующие практическую реализацию научных подходов в клинической фармакологии и педиатрии.

В дни Конгресса состоялся **VIII Гиппократовский медицинский форум**, посвященный вопросам биологической безопасности, сохранения репродуктивного здоровья населения и собравший на одной площадке ведущих ученых, врачей, юристов, демографов, социологов, представителей органов государственной власти и духовенства. Тематика форума охватила широкий спектр биомедицинских, правовых, социокультурных и этических аспектов, определяющих здоровье граждан — от зачатия до естественной смерти. В рамках 4 дискуссионных сессий участники форума затронули стратегические механизмы преодоления демографического спада, вопросы поддержки семей с детьми, продвижения ценностей материнства и отцовства, а также необходимость формирования позитивного общественного климата вокруг института семьи и др. Особое внимание было удалено нормативно-правовому регулированию в сфере биомедицинской этики, междисциплинарным аспектам охраны жизни человека на всех этапах — от пренатального периода до пожилого возраста. Обсуждались вопросы эмбриологии, перинатальной медицины, паллиативной помощи, а также подходы к формированию ценностной парадигмы в системе здравоохранения и др.

На торжественной церемонии закрытия Конгресса были подведены итоги **Конкурса научных работ молодых ученых**, в котором приняли участие 50 человек (студенты, ординаторы, аспиранты, ассистенты, научные сотрудники, врачи) из 21 города России (всего подано 44 заявки). Конкурсная комиссия отметила высокий уровень представленных научных работ, пожелала участникам дальнейших творческих успехов, а победителям были вручены памятные подарки от Союза педиатров России.

1-е место присуждено **А.О. Анисимовой**, лаборанту-исследователю ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск



Победители Конкурса научных работ молодых ученых

(«Длительность экранного времени и психосоциальное благополучие школьников подросткового возраста»).

2-е место:

- **Е.М. Головиной**, врачу ГБУ РО «Областная детская клиническая больница», г. Ростов-на-Дону («Выявляемость поздней геморрагической болезни новорожденных в Ростовской области»);

- **Н.Д. Джепарову**, лаборанту-исследователю ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск («Взаимосвязь метаболических маркеров и индексов инсулинерезистентности у подростков с различной массой тела»).

3-е место:

- **Д.А. Качанову, Е.И. Хмелёвой**, ассистентам кафедры ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов («Новые возможности инструментальной диагностики диабетической полинейропатии у детей с сахарным диабетом 1-го типа»);
- **М.Е. Лобанову**, ординатору ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России,

г. Саратов («Генетические аспекты расстройства аутистического спектра у детей»);

- **А.Ю. Перовой**, студентке ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара («Влияние послеродовой депрессии на развитие функциональных желудочно-кишечных расстройств у детей»).

Приз зрительских симпатий получили **Я.И. Емец** и **П.Л. Воробьева**, ординаторы НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», г. Москва («По следам животных — как модельные организмыдвигают науку в педиатрии»).

Являясь главным событием года отечественной педиатрии, XXVI Конгресс вновь подтвердил свой статус ключевой площадки, объединяющей детских специалистов России и зарубежных стран, для обсуждения актуальных проблем совершенствования медицинской помощи детскому населению и выработки предложений по их решению для продолжения успешной реализации программы «Десятилетие детства».

По итогам XXVI Конгресса педиатров России с международным участием принята Резолюция.

Резолюция I Всероссийской конференции «Клиническая фармакология в педиатрии»

В рамках XXVI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» 2 марта 2025 г. была проведена I Всероссийская конференция «Клиническая фармакология в педиатрии», включавшая пленарное заседание и 4 симпозиума.

На мероприятии были обсуждены вопросы доказательной медицины в лечении детей, безопасность лекарственной терапии, этические аспекты клинических исследований, пути решения проблем назначения препаратов «офф-лейбл» (вне списка утвержденных показаний) в России и особенности лекарственного обеспечения многопрофильной педиатрической клиники. Помимо общих вопросов использования лекарственных средств у детей, особое место было отведено проблемам клинической фармакологии противомикробных средств в педиатрии. Также был проведен уникальный симпозиум «Клиническая фармакология в детской психиатрии и неврологии».

По результатам конференции были сформулированы следующие выводы и заключения.

1. Специалисты в области педиатрической клинической фармакологии — это врачи с базовой подготовкой в области педиатрии и клинической фармакологии. В России и во всем мире есть запрос систем здравоохранения на получение современных знаний об особенностях назначения и применения лекарственных препаратов у детей, а следовательно, в подготовке специалистов по педиатрической клинической фармакологии.

2. Доказательная медицина стала неотъемлемым аспектом реальной клинической практики. Педиатры и неонатологи, использующие принципы доказательной медицины, сталкиваются с необходимостью принимать ответственные решения, основываясь на большом объеме информации, а также учитывая требования регулирующих органов, страховых компаний и мнение родителей.

3. Наиболее значительные и быстрые изменения в развитии ребенка происходят в периоды новорожденности и младенчества. Эти изменения создают основу для потенциально высокой вариабельности как фармакокинетики, так и фармакодинамики лекарственных средств, что может влиять на безопасность терапии.

4. Фармакокинетика лекарственных средств в педиатрии представляет собой динамический и эволюционирующий процесс. На фармакокинетические параметры могут влиять различные факторы, включая физиологические нарушения (например, дисфункция органов), фармакогеномику, а также внешние условия, такие как сопутствующее или предшествующее применение лекарств, тип вскармливания, температура и влажность окружающей среды.

5. Процессы созревания организма, особенно в раннем детстве, могут существенно влиять не только на фармакокинетику, но и на фармакодинамику лекарственных препаратов. Возрастные изменения способны приводить к изменению эффективности или терапевтического диапазона лекарственного средства.

6. Экстраполяция данных, полученных в исследованиях на взрослых, на педиатрическую популяцию весьма сомнительна, особенно для новорожденных и детей грудного возраста.

7. С конца 1990-х гг. во многих странах на уровне министерств здравоохранения и законодательной власти были приняты законы, нормативные акты и компенсаторные меры для фармацевтических компаний с целью увеличения количества клинических исследований в педиатрии и неонатологии. Однако остаются спорными многие вопросы, такие как этика исследований, преемственность подходов и выбор дозировок для испытаний.

8. Практика назначения лекарств «офф-лейбл» (off-label, вне инструкции) остается крайне распространенной, достигая в некоторых странах 70%. Педиатры зачастую вынуждены назначать такие лекарственные препараты, поскольку альтернативные варианты лечения отсутствуют. Современные протоколы фармакотерапии редких заболеваний зачастую также невозможны без применения незарегистрированных (unlicensed) лекарств или использования практики «офф-лейбл». При этом важно обеспечить детям равные права на получение качественной и безопасной медицинской помощи, а применяемые лекарства должны проходить соответствующие клинические испытания.

9. Несмотря на значительный прогресс в области общих фармакологических знаний, клинической фармакологии и исследований безопасности лекарственных средств, нежелательные явления в педиатрии остаются серьезной проблемой. Наибольшему риску подвержены дети младшего возраста. Некоторые серьезные нежелательные реакции можно предотвратить путем тщательного сбора анамнеза и изучения истории болезни пациента.

10. Фармакогенетическое тестирование (ФГТ) является эффективным средством повышения безопасности фармакотерапии. На сегодня ФГТ лучше изучено у взрослых пациентов, но применяется среди детей и подростков. Некоторые исследования выявили, что ФГТ у детей обладает меньшей прогностической ценностью по сравнению с взрослыми. Таким образом, простая экстраполяция рекомендаций по ФГТ на педиатрический контингент является сомнительной. Требуется проведение новых фармакогенетических исследований среди детей и подростков — как для определения прогностической значимости уже известных биомаркеров, так и для поиска новых.

По результатам конференции были предложены следующие рекомендации.

1. Организаторы здравоохранения и регулирующие органы, фармакологи и клинические фармаколо-

- ги, провизоры и представители фармацевтической промышленности в своей работе должны стремиться соблюсти права детей и обеспечить им равные с взрослыми пациентами права в области лекарственного обеспечения.
2. Детям должно быть предоставлено лечение лекарственными препаратами, которые прошли соответствующие испытания, доказывающие безопасность и эффективность их применения в детской популяции, причем не только в рамках локальных исследований, но и с учетом всего пула имеющихся мировых знаний для формирования национальной лекарственной политики.
 3. В Российской Федерации существуют объективные предпосылки для создания национальной нормативной базы по направлению «Наилучшие лекарственные средства для детей» и / или «Эффективные и безопасные лекарственные средства для детей».

4. Выявлена острая потребность в подготовке законодательно акта «Равноправие в области педиатрических клинических исследований».
5. Необходима разработка нормативно-правовой базы по использованию экстраполяции/фармакометрии в педиатрии и неонатологии.
6. Целесообразна проработка серии руководств для промышленности «Общие вопросы клинической фармакологии для педиатрических испытаний лекарственных средств».

Члены организационного комитета
I Всероссийской конференции
«Клиническая фармакология в педиатрии», 2025

Симпозиум

«Защита от респираторных инфекций на страже сохранения детского здоровья»

1 марта 2025 г. на XXVI Конгрессе педиатров России с международным участием прошел симпозиум «Защита от респираторных инфекций на страже сохранения детского здоровья» в рамках IV Всероссийской вакцинальной Ассамблеи «Защищая поколения». Как защитить детей от респираторных инфекций и обеспечить их здоровое будущее? Эти и другие важные вопросы были в центре внимания докладчиков и слушателей данного симпозиума.

В симпозиуме приняли участие профессор, ака демик РАН заведующая кафедрой факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России, президент Союза педиатров России **Лейла Сеймуревна Намазова-Баранова**, к.м.н. доцент кафедры инфекционных болезней у детей Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) **Алексей Юрьевич Ртищев** и к.м.н. заведующая отделом разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, доцент кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) **Марина Владиславовна Федосеенко**.

Респираторные детские инфекции остаются актуальной проблемой здравоохранения. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (РСВИ), грипп и коклюш занимают ведущие места в структуре детских инфекционных заболеваний, приводя в том числе к смертельным исходам.

Открывая симпозиум докладом «Смена парадигмы защиты против РСВИ от групп риска до полной когорты», **Лейла Сеймуревна Намазова-Баранова** напомнила слушателям, что РСВИ — острое вирусное заболевание с поражением нижних дыхательных путей, характеризующееся риском повторного заражения, большим количеством осложнений и высоким риском смертельных исходов среди детей раннего возраста. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) занимает одну из лидирующих позиций в мире среди патогенов, которые вызывают инфекционные заболевания и являются главными приоритетами при разработке профилактических инструментов. Актуальность РСВИ для общества и системы здравоохранения обусловлена тем, что на первом году жизни инфекцию переносят 50–70% детей, к 2 годам жизни РСВ инфицируются более 90% младенцев, причем 50% детей переносят инфекцию 2 раза и более. Младенцы в 16 раз чаще госпитализируются с РСВИ, чем с гриппом. Значительное

время инфекции усугубляется отсутствием эффективных методов этиотропного лечения. Эксперт отметила, что, по данным зарубежных авторов, среди младенцев, госпитализированных по поводу РСВИ, 72% родились в срок и без сопутствующих заболеваний. В Российской Федерации РСВИ пока не включена в перечень инфекционных и паразитарных болезней, сообщения о которых передаются органами исполнительной власти субъектов в Министерство здравоохранения, поэтому официальных данных по заболеваемости инфекцией нет. Однако оценка эпидемиологического и этиологического значения РСВИ осуществляется на основании результатов эпидемиологических исследований, проведенных в России как федеральными, так и региональными органами здравоохранения, в которых подтверждена ведущая роль РСВИ в структуре заболеваемости детского населения.

В настоящее время основной стратегией предотвращения заболеваний РСВИ младенцев в Российской Федерации является специфическая пассивная иммuno-профилактика препаратами рекомбинантных моноклональных антител, которая имеет ограничения применения, поскольку показана только для групп риска схемой из нескольких введений. В соответствии с современными представлениями, оптимальным решением для преодоления проблем, связанных с РСВ, является защита всех младенцев, начиная с их первого сезона РСВИ. Смена парадигмы профилактики РСВИ от групп риска до универсальной защиты всех младенцев с помощью однократного применения препарата моноклональных антител наряду с вакцинацией беременных в соответствии с международными рекомендациями открывает новые возможности защиты от этой инфекции каждого ребенка.

Продолжил симпозиум **Алексей Юрьевич Ртищев** докладом «Подходы к вакцинопрофилактике коклюшной инфекции в российских документах». Заболеваемость коклюшем в России и в мире в постковидный период остается высокой, в несколько раз выше показателей 2019 г. Это может объясняться рядом факторов: ожидаемым подъемом заболеваемости, наличием непривитых/недопривитых лиц, ослаблением иммунитета к коклюшу со временем, снижением вклада естественного проэпидемичивания населения в период пандемии. Дети первых лет жизни защищены иммунизацией (если она проводится вовремя и с высоким охватом), но при отсутствии дальнейших ревакцинаций против коклюша происходит сдвиг заболеваемости на детей школьного возраста и взрослых.

Расширяются возможности распознавания менее типичных проявлений заболевания с использованием более чувствительных методов лабораторной диагностики, и повышается чувствительность эпиднадзора. В частности, в соответствии с СанПин 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», в целях раннего выявления коклюша медицинские работники должны направлять каждого ребенка, кашляющего в течение 7 календарных дней и более, на двукратное бактериологическое исследование (два календарных дня подряд или через один календарный день) либо на однократное молекулярно-генетическое исследование.

В рамках региональных программ и календарей прививок профессиональные медицинские сообщества рекомендуют поэтапно внедрять ревакцинации против коклюша следующим группам населения:

- все дети в возрасте до 14 лет;
- дети из многодетных семей;
- дети, проживающие в закрытых учреждениях;
- пациенты (дети и взрослые) с хронической бронхолегочной патологией, бронхиальной астмой;
- пациенты с иммунодефицитными состояниями, в том числе ВИЧ-инфицированные, с онкологическими заболеваниями;
- сотрудники медицинских, образовательных, интернатных учреждений, учреждений соцобеспечения;
- лица пожилого возраста;
- взрослые в семьях, где есть новорожденные дети и непривитые младенцы до 1 года;
- беременные женщины во II–III триместре.

Ревакцинацию дошкольников/школьников против коклюша в региональные календари и программы вакцинопрофилактики включили уже 14 российских регионов, среди которых Москва, Ярославская, Тульская, Кемеровская, Липецкая, Нижегородская, Омская, Свердловская, Тюменская и Челябинская области, Пермский и Красноярский край, Ямало-Ненецкий автономный округ и Республика Саха (Якутия).

Алексей Юрьевич также перечислил нормативно-методические документы, регламентирующие проведение вакцинопрофилактики и диагностики коклюша:

- Приказ Минздрава России № 112н от 06.12.2021 (с изм. от 12.12.2023) — порядок и сроки проведения прививок;
- Методические рекомендации по проведению иммунизации в соответствии с приказом Минздрава России от 06.12.2021 № 1122н (письмо Минздрава России от 21.01.2022 № 15-2/И/2-806) — разъяснения по вакцинации в соответствии с приказом № 1122н, в том числе догоняющей;
- СанПин 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», раздел XXXVII «Профилактика коклюша» — лабораторная диагностика, мероприятия в очагах, охват вакцинацией;
- Клинические рекомендации «Нормальная беременность» (2023) — рекомендации по вакцинации беременных;
- Инструкции по применению коклюшсодержащих вакцин — схемы, показания, противопоказания, одновременное введение;
- Информационное письмо главного внештатного специалиста Минздрава и ФМБА России по инфекционным болезням у детей от 07.08.2024 № 01-21/1103 «О догоняющей иммунизации» — рекомендации по догоняющей вакцинации

при нарушении графика, в том числе переболевших коклюшем и беременных;

- Информационное письмо главного внештатного специалиста Минздрава и ФМБА России по инфекционным болезням у детей от 30.01.2024 № 01-21/97 «О необходимости улучшения диагностики и совершенствования вакцинопрофилактики коклюша» — схема догоняющей вакцинации против коклюша (дифтерии, столбняка) лиц разного возраста и вакцинального анамнеза, вакцинация беременных и переболевших;
- Рекомендации профессиональных медицинских сообществ — группы риска, подлежащие иммунизации против коклюша.

Завершая симпозиум докладом «Вакцинопрофилактика беременных как сохранение здоровья ребенка», **Марина Владиславовна Федосеенко** обратила внимание на то, что заболевания, травмы и недостаточное питание, пережитые ребенком в первые 1000 дней его жизни, способны оказать влияние на его здоровье и благополучие на всю жизнь. Беременность даже у здоровой женщины может повышать риск тяжелого течения и смерти при некоторых инфекционных заболеваниях. Вакцинация беременных позволяет защитить саму беременную и ее младенца сразу после рождения от ряда опасных для них инфекций, так как приводит к активному переносу антител через плаценту, помогая защитить внутриутробного ребенка. В мире длительно используется вакцинация беременных против гриппа и коклюша, столбняка и дифтерии. Эффективность и безопасность такой вакцинации подтверждены результатами многочисленных исследований.

Грипп может нанести вред беременной женщине, развивающейся внутриутробному ребенку и новорожденному младенцу. Плановая вакцинация детей против гриппа может начинаться только с возраста 6 мес. Официальные рекомендации по вакцинации (российские и международные), включая рекомендации ассоциаций акушеров-гинекологов, указывают, что вакцинация матерей от гриппа является стратегией снижения заболеваемости гриппом у младенцев первого полугодия жизни.

Коклюш — высококонтагиозная респираторная инфекция, которая может поражать людей любого возраста, связанная с риском высокой летальности у младенцев в возрасте до 1 года. Не достигшие возраста вакцинации младенцы в качестве защиты могут полагаться только на пассивно приобретенные материнские антитела. У новорожденных детей от привитых во время беременности матерей уровень антител был стабильно выше, чем у новорожденных от непривитых матерей.

Вакцинация беременных против коклюша входит в официальные рекомендации международных и российских акушеров-гинекологов и специалистов по профилактике инфекционных болезней. Большое количество стран мира внедрило вакцинацию беременных против коклюша в программы иммунизации, включая страны БРИКС (Бразилия, Индия, ЮАР). Применяется вакцина против столбняка, дифтерии и коклюша (бесклеточная) с уменьшенным содержанием антигенов — аАКДС.

Клинические рекомендации «Нормальная беременность», разработанные Российской обществом акушеров-гинекологов в 2023 г., указывают на возможность вакцинации беременных женщин против коклюша во II или III триместре, но не позднее 15 дней до планируемой даты родов. Вакцинация во время беременности против коклюша приводит к значительному снижению заболеваемости и госпитализации по поводу коклюша у младенцев до 2–3 мес жизни.

Схема догоняющей вакцинации и ревакцинаций против коклюша, дифтерии, столбняка

	Первичный курс: 3 введения (вакцинация) + 1 (ревакцинация), минимальный интервал между дозами					Ревакцинация в 6–7 лет
	Введено	1-я доза	1–2-я доза	2–3-я доза	3-я–RV1	
В процессе вакцинации и RV1 ребенок находится в возрасте 3 мес — 5 лет 11 мес 29 дней	0/неизвестно	аАКДС/ АКДС	1 мес аАКДС/ АКДС	1 мес аАКДС/ АКДС	12 (6 ¹) мес аАКДС/ АКДС/ (аАКДС) ²	2 ³ года (1 ⁴ год) аАКДС/ АДС-М
	1					
	2					
	3					

При нарушении сроков вакцинаций и ревакцинаций и проведении RV1 в возрасте 5–6 лет RV2 может проводиться в соответствии с НКПП в возрасте 6–7 лет, RV3 — в 14 лет, далее ревакцинации каждые 10 лет.

1. Интервал V3–RV1 может быть сокращен до 6 мес.
2. Если ребенок 4 лет и старше получил 5 доз полиовакцины, для ревакцинации против дифтерии-столбняка-коклюша препаратом выбора может служить аАКДС.
3. Интервал 2 года при использовании аАКДС для ревакцинирующей дозы для ввода в календарь после аАКДС/АКДС/аАКДС.
4. Интервал 1 год при использовании аАКДС для ревакцинирующей дозы для ввода в календарь после АДС-М.

	Первичный курс: 2 + 1 (ревакцинация), минимальный интервал между дозами				RV2 догоняющая для ввода в календарь	RV3 с 14 лет
	введено 0/неизвестно	V1 аАКДС ⁵ / АДС-М	V2 аАКДС ⁵ / АДС-М 1 мес	RV1 аАКДС 9–12 мес		
6 лет и старше	1				аАКДС/ АДС-М 2 ³ года (1 ⁴ год)	аАКДС/ АДС-М 2 ³ года (1 ⁴ год)
	2					
	3					

5. В случае необходимости создания защиты против коклюша при изменении эпидситуации у ранее непривитых по решению врача допускается применение вакцины аАКДС для первичной вакцинации, хотя это не указано в прямых показаниях к применению. В данном случае вакцина аАКДС используется по схеме 2 + 1.

Примечание. RV — ревакцинация; V — вакцинация; АКДС — адсорбированная коклюшно-столбнячная вакцина; аАКДС — ацеллюлярная адсорбированная коклюшно-столбнячная вакцина; АДС-М — адсорбированная дифтерийно-столбнячная вакцина с малой дозой анатоксина; НКПП — национальный календарь профилактических прививок.

Марина Владиславовна осветила вопрос, как рекомендуется прививать беременную против коклюша, если ранее женщина уже получала вакцину аАКДС. По данным исследований, не обнаружено увеличения частоты реакций средней/тяжелой степени у беременных, ранее привитых аАКДС — в течение последних 1–5 лет, по сравнению с теми, кто привит аАКДС впервые. Умеренная болезненность в месте инъекции возникала незначительно чаще. Исследователи отмечают, что гормональные и психологические колебания при беременности могут изменить восприятие боли. Среди женщин, привитых аАКДС во время беременности, не наблюдалось повышенного риска побочных реакций или неблагоприятных исходов родов у тех, кто был ранее вакцинирован менее чем за 2 года до этого или 2–5 лет до этого, по сравнению с теми, кто был вакцинирован более 5 лет назад.

Марина Владиславовна также ответила на часто возникающий вопрос, по какому графику прививать

против дифтерии, столбняка, коклюша детей, рожденных от матерей, привитых во время беременности. Обновленный Идеальный календарь иммунизации Союза педиатров России содержит рекомендации о вакцинации детей, рожденных от матерей, привитых во время беременности против коклюша, дифтерии, столбняка, в соответствии со сроками национального календаря прививок.

В заключительном слове **Лейла Сеймурновна Намазова-Баранова** еще раз подчеркнула неоценимый вклад вакцинации в улучшение показателей выживаемости детей. Чтобы наши будущие поколения в полной мере реализовали свой образовательный и экономический потенциал, в интересах дальнейшего спасения жизней необходимо оценивать и внедрять новые появляющиеся в России и в мире возможности защиты более широких групп населения от обширного спектра инфекций.

Симпозиум «Новые возможности защиты против менингококковой инфекции в Российской Федерации — инновации в вакцинопрофилактике».

Новая вакцина против *N. Meningitidis* серогрупп А, С, В, Y, конъюгированная со столбнячным анатоксином, MenACWY-TT

На XXVI Конгрессе педиатров России с международным участием в рамках IV Всероссийской вакцинальной Ассамблеи «Защищая поколения» проводился симпозиум «Новые возможности защиты против менингококковой инфекции в Российской Федерации — инновации в вакцинопрофилактике».

В симпозиуме приняли участие заведующая научно-исследовательским отделом вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, профессор кафедры инфекционных болезней у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета д.м.н., профессор **Сусанна Михайловна Харит**; доцент кафедры инфекционных болезней у детей Института материнства и детства Пироговского Университета к.м.н. **Иван Вячеславович Коновалов**, а также глобальный медицинский руководитель «Санофи» направления «менингококковая и пневмококковая инфекция» доктор медицины **Альп Гирей Догу**.

Открывая симпозиум в качестве председателя, С.М. Харит отметила, что менингококковая инфекция в настоящее время продолжает представлять серьезную медико-социальную проблему как для здравоохранения и общества, так и для самого пациента и его семьи, учитывая высокий уровень летальности и инвалидизирующих последствий, а также связанное с ними экономическое бремя. Генерализованная форма менингококковой инфекции (ГФМИ) с учетом особенностей эпидемиологии является международной проблемой, которая требует решительных действий для защиты от этой угрозы населения, особенно детей первых лет жизни.

В первом докладе — «Эпидемиологические вызовы и инновационные решения по проблеме менингококковой инфекции в мире» — **Альп Гирей Догу** подчеркнул, что эпидемиология менингококковой инфекции динамична и непредсказуема, и именно с учетом этих тенденций выстраивают стратегии профилактики. В последние годы в Европе отмечается рост заболеваемости, обусловленной менингококком серогрупп W и Y.

Эпидемиологические вызовы диктуют необходимость решительных мер в борьбе с менингококковой инфекцией. Были представлены примеры развития национальных программ иммунизации (НПИ): от монovalентной конъюгированной вакцины против менингококка серогруппы С MenC у детей первого года жизни в 1999 г. до добавления вакцинации детей против менингококковой инфекции группы В (MenB) и подростков вакциной против 4 наиболее распространенных серогрупп менин-

гококка (MenACWY) в Великобритании. Была оценена эффективность вакцинации конъюгированными вакцинами: уровень носительства через год после внедрения вакцинации снизился на 71%, через 2 года — на 81%; процентное снижение частоты случаев заболевания у вакцинированных по сравнению с непривитыми детьми составило 94%, а снижение заболеваемости непривитых — 67%, что демонстрирует развитие популяционного иммунитета.

В заключение своего выступления докладчик А.Г. Догу обратил внимание, что тщательный мониторинг эпидемиологии ГФМИ важен для принятия решений о внедрении программ вакцинации против менингококковой инфекции и оценки их эффективности. В большом количестве стран внедряются программы рутинной иммунизации против менингококковой инфекции, которые демонстрируют свою высокую эффективность.

Симпозиум продолжила д.м.н., профессор **Сусанна Михайловна Харит** с докладом «Возможность защиты от менингококковой инфекции без возрастных ограничений в Российской Федерации». В докладе было подчеркнуто, что модернизация национального календаря профилактических прививок (НКПП), предусмотренная Дорожной картой 2025 в рамках реализации Стратегии развития иммунопрофилактики на период до 2035 года, предполагает защиту против менингококковой инфекции.

В Российской Федерации наблюдается подъем заболеваемости ГФМИ как в допандемическом периоде, начиная с 2017 г., так и в постпандемическом периоде — с 2022 г. В 2024 г. заболеваемость превысила таковую в 2020–2023 гг. и составила 0,46 на 100 тыс. населения. Дети до 5 лет — основная возрастная группа риска, заболеваемость в которой в 2023 г. составила 2,88 на 100 тыс., что на 39% выше по сравнению с 2022 г. и в 7 раз превосходит средний показатель заболеваемости. Вторая по заболеваемости группа риска — подростки и молодые взрослые.

В 2023 г. в России произошла смена доминирующей серогруппы, ею стала W с долей 25%. Далее следуют A и B (по 16%), C (7%), Y (1%), Y/W (1%). В 34% случаев (193) серогрупповая характеристика не была опреде-

лена. Случаев *N. meningitidis* серогруппы X не было зарегистрировано. В 2023 г., когда произошла смена доминирующей серогруппы с A на W, в нашей стране показатель летальности при ГФМИ повысился по сравнению с 2019–2022 гг. и достиг одного из самых высоких значений с 2010 г. — 21%.

Значительный вклад в формирование смертности при ГФМИ в Российской Федерации вносит возрастная группа детей до 5 лет, группа превысила средний показатель смертности в 6 раз в 2023 г. Дети первых лет жизни лидируют среди всех возрастных групп по количеству осложнений, таких как ампутации, потеря слуха, судорожный синдром, рубцы на коже. В мультицентровом исследовании менингококковой инфекции у детей в России (2012–2021 гг.) было показано, что осложнения ГФМИ (1327 пациентов, медиана возраста — 2,3 года) в остром периоде отмечены в 47,6% случаев, в большинстве из них (> 60%) наблюдалось сочетание различных осложнений. Чем младше ребенок, тем выше риск осложнений: по результатам исследования, проведенного в Швеции, у детей, заболевших гнойным бактериальным менингитом (ГБМ) до 1,5 лет, выше риск когнитивных нарушений, судорог, поведенческих и эмоциональных расстройств и внутричерепных структурных повреждений по сравнению с детьми, заболевшими в возрасте старше 1,5 лет. По результатам другого исследования, психические нарушения затрагивают более одной трети выживших и являются одними из наиболее распространенных долгосрочных последствий бактериального менингита в детстве.

Лица подросткового возраста являются второй по заболеваемости и смертности группой риска ГФМИ в Российской Федерации после детей до 5 лет. У подростков имеется двойная опасность: заболеваемость ГФМИ и передача инфекции уязвимым группам за счет носительства, уровень которого может достигать 70%. Коньюгированные вакцины обеспечивают прямую защиту вакцинируемых и снижают уровень носительства, формируя популяционный иммунитет.

Третьей возрастной группой риска являются лица старше 60 лет за счет высокого уровня летальности (31–34%). При этом следует отметить, что ранее использование вакцин против ГФМИ было ограничено в связи с отсутствием показаний их применения у лиц старшей возрастной категории.

Менингококковая инфекция — это еще и экономическое бремя. Средняя величина ущерба от заболевания 1 ребенка ГФМИ на период дожития составляет 17,6 млн руб., а в структуре затрат на 1 случай ГФМИ более 90% приходится на последствия инфекции. В настоящее время рутинная вакцинация детей MenACWY в возрасте 9 и 12 мес может рассматриваться как экономически приемлемое вмешательство.

За 50-летний период вакцинопрофилактики против ГФМИ произошла значительная эволюция в разработке вакцин, однако ряд вопросов оставался нерешенным: возрастные ограничения при вакцинации, длительное сохранение иммунной защиты против всех серогрупп, оптимизация иммунной защиты против серогруппы C, оптимизация схем вакцинации в зависимости от возраста (наименее возможное количество доз для защиты), доказанная эффективность и безопасность при одновременном использовании с широким спектром других вакцин.

Вниманию участников симпозиума были представлены данные по новой вакцине против *N. Meningitidis* серогрупп A, C, W, Y, коньюгированной со столбняч-

ным анатоксином, MenACWY-TT (МенКвадфи, Санофи). Вакцина была разработана с целью усиления иммунного ответа, особенно в отношении менингококка серогруппы C, увеличения длительности защиты детей, подростков, взрослых, пожилых без ограничения возраста. Технология разработки вакцины MenACWY-TT основана на выборе белка-носителя — столбнячного анатоксина и его индивидуальном специфическом связывании с полисахаридом каждой серогруппы (A, C, W и Y) в виде решеток, что позволило расширить возрастной диапазон применения вакцины. Также использовались молекулярные разработки антигенов, такие как применение специальных молекул (спайсеров), модификация структур и удаление участков полисахаридов для лучшей конъюгации, что способствовало повышению иммуногенности вакцины и устойчивости конъюгатов к разрушению. Появление вакцины MenACWY-TT отвечает на многие нерешенные вопросы вакцинопрофилактики менингококковой инфекции. На сегодняшний день вакцина зарегистрирована в 70 странах мира, произведено более 20 млн доз.

В Российской Федерации новая вакцина MenACWY-TT в настоящее время зарегистрирована для применения с 12 мес жизни без ограничения верхнего возрастного порога, для вакцинации применяется одна доза.

Среди менингококковых коньюгированных 4-валентных вакцин у новой вакцины MenACWY-TT имеется одна из самых обширных программ клинических исследований с доказанным благоприятным профилем безопасности и эффективности применения во всех возрастных группах, включая детей первого года жизни. Исследования проводились в странах Европейского союза, России, Мексике, Таиланде, Южной Корее, США и других странах.

С учетом зарегистрированных показаний в докладе были представлены данные ряда исследований у лиц разных возрастных категорий.

В исследованиях, проводимых по дизайну «не меньшей эффективности», был продемонстрирован сопоставимый («не меньшей эффективности») или более высокий иммунный ответ при применении вакцины MenACWY-TT по сравнению с таковым при использовании других 4-валентных менингококковых вакцин против серогрупп A, C, W, Y во всех изучаемых возрастных когортах, а также быстрый иммунный ответ при ревакцинации (на 6-й день).

В рандомизированном открытом исследовании с участием детей 12–23 мес жизни, ранее не вакцинированных против менингококковой инфекции, проводилось сравнение вакцины «МенКвадфи» (MenACWY-TT, 4-валентная, коньюгированная со столбнячным анатоксином вакцина против менингококковой инфекции серогрупп A, C, W, Y) и другой 4-валентной вакцины против серогрупп A, C, W, Y, также коньюгированной со столбнячным анатоксином (MCV4-TT). Было продемонстрировано, что на 30-й день после вакцинации доля участников, достигших серопroteкции, оцененной по ЧСБА (уровень сывороточных бактерицидных антител, определенных с использованием человеческой сыворотки в качестве источника экзогенного комплемента), была сопоставима (> 90%) в группах вакцин MenACWY-TT и MCV4-TT. При этом уровень серопroteкции по серогруппе C был достоверно выше при применении вакцины MenACWY-TT: 100% (96,0; 100,0) по сравнению с MCV4-TT: 89,5% (81,1; 95,1). Среднегеометрический титр антител (СГТ) ЧСБА для серогрупп C и W также был выше для вакцины MenACWY-TT. Профили безопаснос-

ти MenACWY-TT и MCV4-TT были сопоставимы, не было зарегистрировано нежелательных явлений и серьезных реакций, которые привели бы к прекращению участия детей в исследовании.

В рандомизированном открытом исследовании с участием подростков (10–17 лет), которым ранее не проводилась вакцинация против ГФМИ, выполнялось сравнение вакцины MenACWY-TT и MCV4-CRM (4-валентная A, C, W, Y олигосахаридная, конъюгированная с дифтерийным анатоксином CRM197 менингококковая вакцина). Также оценивались аспекты эффективности и безопасности одновременного введения с вакцинами против дифтерии, столбняка, коклюша ацеллюлярной с уменьшенным количеством антигенов АаКДС и против вируса папилломы человека (ВПЧ). Была продемонстрирована не меньшая иммуногенность вакцины MenACWY-TT по сравнению с вакциной MCV4-CRM, при этом при применении вакцины MenACWY-TT уровень серопротекции ЧСБА для менингококка каждой серогруппы (A, C, W, Y) был достоверно выше по сравнению с таковым при использовании вакцины MCV4-CRM.

Одновременное введение с вакцинами АаКДС и ВПЧ не оказывало влияния на иммуногенность вакцины MenACWY-TT. Профиль безопасности был сопоставимым во всех группах.

В рандомизированном двойном слепом исследовании у лиц 56 лет и старше, ранее не вакцинированных против менингококковой инфекции, проводилось сравнение вакцины MenACWY-TT и MPSV4 (4-валентная полисахаридная вакцина против менингококковой инфекции серогрупп A, C, Y и W). В исследовании была продемонстрирована не меньшая иммуногенность вакцины MenACWY-TT по сравнению с таковой вакцины MPSV4, при этом на 30-й день после иммунизации показатели серопротекции ЧСБА были достоверно выше при применении MenACWY-TT по сравнению с MPSV4 для всех 4 серогрупп менингококка. Профили безопасности MenACWY-TT и MPSV4 были сопоставимы. В обеих группах исследования наиболее часто регистрируемыми реакциями в месте инъекции были болезненность и покраснение, системными — миалгия и головная боль.

Было проведено двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование фазы III в параллельных группах с активным контролем для оценки превосходящей эффективности MenACWY-TT по серогруппе С по сравнению с MCV4-TT и MenC. В исследовании приняли участие дети 12–23 мес жизни, не вакцинированные ранее против менингококковой инфекции. Была доказана превосходящая эффективность вакцины MenACWY-TT по сравнению с MCV4-TT и MenC.

Эффективность и безопасность проведения ревакцинации MenACWY-TT оценивалась в рандомизированном двойном слепом исследовании фазы III по сравнению с вакциной MenACWY-DT (Менактра, Санофи) у лиц в возрасте ≥ 15 лет, которые были вакцинированы 4–10 лет назад MenACWY-DT или MCV4-CRM. Был зарегистрирован быстрый и напряженный иммунный ответ после ревакцинации MenACWY-TT и MenACWY-DT: уже на 6-й день после ревакцинации наблюдался сопоставимый высокий уровень серопротекции (> 96%, ЧСБА) в отношении всех 4 серогрупп менингококка. Профиль безопасности обеих вакцин был сопоставим.

Оценку длительности иммунного ответа проводили через 3 года у детей, первично вакцинированных вакциной MenACWY-TT в возрасте 12–24 мес, у подростков и взрослых через 3–6 лет после первичной вакцинации, а также у взрослых и пожилых людей, первично

вакцинированных препаратом MenACWY-TT 3 и 7 лет назад в возрасте ≥ 59 лет. Во всех временных периодах была продемонстрирована долгосрочная устойчивость иммунного ответа; исследования по оценке длительности персистенции антител в более отдаленном периоде продолжаются.

Новая вакцина MenACWY-TT может применяться совместно со следующими вакцинами: против коклюша, дифтерии, столбняка (АаКДС), полиомиелита (ИПВ), вирусного гепатита В (ВГВ), гемофильной инфекции типа b (Hib) АаКДС-ИПВ-ВГВ-Hib; АаКДС-ИПВ-Hib, вакциной против ВГВ, 13-валентной конъюгированной вакциной против пневмококковой инфекции (ПКВ13), вакциной против ветряной оспы, вакциной против ротавирусной инфекции, вакциной против ВПЧ, вакцинами против менингококка серогруппы В. Исследование по совместному применению MenACWY-TT и ПКВ13 проводилось в Российской Федерации.

Одновременное наличие в России двух конъюгированных вакцин MenACWY позволяет расширить возможности вакцинопрофилактики против менингококковой инфекции, вызванной серогруппами A, C, W, Y, — с 9 мес без ограничения верхнего возрастного порога. Вакцинацию важно начинать на первом году жизни, для этого есть вакцина MenACWY-DT с двукратной схемой применения в возрасте 9–12 мес жизни. С 12 мес и без ограничения верхнего возрастного порога может применяться вакцина MenACWY-TT в однодозовом режиме.

В заключение С.М. Харит резюмировала, что менингококковая инфекция сохраняет актуальность из-за высоких показателей летальности и смертности, заболеть может человек любого возраста, но чаще болеют и погибают дети до 5 лет. Вторая возрастная группа риска — подростки и молодые взрослые, третья — лица пожилого возраста. Создание новой вакцины было важно для снятия ограничений по возрастным показаниям, оптимизации схем, увеличения длительности сохранения иммунной защиты на фоне возможности применения с другими вакцинами НКПП. Современные возможности вакцинопрофилактики позволяют ее проводить детям первого года жизни (9–12 мес) с применением вакцины MenACWY-DT, а с 12 мес и старше в любом возрасте, используя одну дозу новой вакцины MenACWY-TT. В перспективе ожидается регистрация показаний для применения новой вакцины на первом году жизни.

Симпозиум завершился докладом к.м.н. **Ивана Вячеславовича Коновалова** «Практическое внедрение инноваций», в котором лектор осветил вопросы по применению новой вакцины MenACWY-TT в условиях практического здравоохранения.

Прежде всего рассматривался вопрос, кому и как может быть рекомендована вакцина MenACWY-TT. В настоящее время вакцина зарегистрирована для профилактики ГФМИ серогрупп A, C, W, Y у лиц в возрасте от 12 мес жизни и старше, при этом вакцина вводится однократно. Лицам, ранее вакцинированным против менингококковой инфекции, может проводиться ревакцинация. При ревакцинации вводится одна доза.

Новая вакцина MenACWY-TT может применяться для плановой, догоняющей вакцинации, ревакцинации, вакцинации в очагах. Доступны данные по длительности иммунного ответа в течение 7 лет после иммунизации вакциной MenACWY-TT.

Так как в фокусе профилактики ГФМИ остаются дети до 5 лет, и для защиты этой возрастной группы требуется вакцинация на первом году жизни, ее следует начи-

нать вакциной MenACWY-DT двумя дозами в 9–12 мес. Если же вакцинацию провести в эти сроки не удалось, то в качестве догоняющей вакцинации используется вакцина MenACWY-TT с 12 мес в однодозовом режиме. Обсуждался практический вопрос: если в период с 9 до 23 мес жизни ребенку введена одна доза вакцины MenACWY-DT (для первичной иммунизации данной вакциной в этом возрасте требуются две дозы), а через 3 мес или позже в регионе доступна только вакцина MenACWY-TT, то второй дозой для завершения первичной вакцинации может быть использована вакцина MenACWY-TT.

Подросткам и другим группам риска (паломникам Хаджа и Умры, иммунокомпрометированным пациентам, медицинским работникам и др.) вакцинация MenACWY-TT проводится одной дозой.

Необходимость и сроки ревакцинации MenACWY-TT могут определяться рядом факторов. Например, как указано в Идеальном календаре иммунизации Союза педиатров России, для защиты подростков против ГФМИ может проводиться как первичная вакцинация, так и ревакцинация, если подросток ранее был вакцинирован в детском возрасте. Лицам, инфицированным вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), пациентам с первичными иммунодефицитными состояниями может проводиться ревакцинация раз в 5 лет согласно международным и российским рекомендациям по профилактике ГФМИ у данной категории пациентов.

Отдельно разбирался вопрос по влиянию столбнячного анатоксина, который входит в состав вакцины MenACWY-TT в качестве коньюгата, на иммунный ответ и переносимость вакцин, имеющих в своем составе столбнячный анатоксин, при одновременном введении. Докладчик подчеркнул, что как раз столбнячный анатоксин в качестве коньюгата позволил расширить возрастной диапазон для защиты против ГФМИ вакциной MenACWY-TT. В общей характеристике вакцины MenACWY-TT указано: «Несмотря на содержание в вакцине столбнячного анатоксина, иммунизация вакциной MenACWY-TT не заменяет плановую вакцинацию против столбняка; совместное применение вакцины MenACWY-TT и вакцины, содержащей столбнячный анатоксин, не снижает иммунный ответ к столбнячному анатоксину и не оказывает влияния на безопасность». Также не требуется соблюдения интервалов, изменения последовательности введения вакцины MenACWY-TT и вакцины, содержащих столбнячный анатоксин, при их введении не в один календарный день. Вакцины могут вводиться как одновременно, так и с любым интервалом между введениями.

Были приведены результаты исследования по совместному применению вакцины MenACWY-TT и вакцин для рутинной иммунизации детей: АaКДС-ВГВ-ИПВ-Hib, ПКВ13, КПК+В. Совместное применение MenACWY-TT и вакцин для рутинной иммунизации детей, включая вакцину, содержащую столбнячный анатоксин, не влияло на уровень сероконверсии, серопroteкции, СГТ в ответ на совместное применение вакцин по сравнению с их отдельным введением. Профиль безопасности MenACWY-TT при применении отдельно или совместно с рутинно назначаемыми вакцинами, включая АбКДС-ИПВ-ВГВ-Hib, был сопоставимым.

И.В. Коновалов отметил высокую актуальность применения 4-валентной коньюгированной вакцины MenACWY-TT в Российской Федерации, так как, согласно данным Государственного доклада 2024 г., ее применение покрывает 83% инвазивных штаммов менингококка, включая доминирующий высоковирулентный

штамм W. При этом именно коньюгированная вакцина MenACWY-TT позволяет как обеспечивать прямую защиту вакцинируемых пациентов, так и снижать уровень носительства и, в отличие от полисахаридных и белковых рекомбинантных вакцин, при широком охвате формировать популяционный иммунитет. Вакцинация детей против менингококковой инфекции включена в 20 региональных календарей Российской Федерации, более 40 регионов применяют 4-валентную коньюгированную вакцину против ГФМИ в счет средств регионального бюджета, выделяемого на вакцинопрофилактику уязвимых групп населения. Вакцинация против ГФМИ серогрупп A, C, W, Y включена в Идеальный календарь иммунизации, рекомендованный Союзом педиатров России.

В докладе затрагивались аспекты облегчения организации процесса вакцинации при применении новой вакцины MenACWY-TT, такие как повышение стабильности и, как следствие, длительный срок хранения — 4 года; возможность хранения вакцины 72 ч при температуре до 25 °C в случае временного нарушения холодовой цепи; а также полностью жидкая форма выпуска, не требующая разведения компонентов. Жидкая форма выпуска снижает риск возникновения программных ошибок при вакцинации из-за отсутствия необходимости разведения компонентов, отдельные этапы которого могут быть пропущены или выполнены с нарушениями (например, пропуск разведения лиофилизата, неполное всасывание лиофилизата в шприц, нарушение стерильности при выполнении разведения и др.). Полностью жидкая форма выпуска обеспечивает наиболее полную защиту в связи с присутствием всех антигенов, что позволяет поддерживать доверие к вакцинации, а также требует на 50% меньше времени приготовления к процедуре иммунизации по сравнению с вакцинами, требующими разведения компонентов, что удобно для медицинских работников.

В рамках выступления были представлены основные отличия вакцин MenACWY-DT и MenACWY-TT, так как данный вопрос вызывает интерес практических врачей, которые много лет применяли вакцину MenACWY-DT (см. таблицу).

Согласно данным сравнительных клинических исследований, вакцины MenACWY-TT и MenACWY-DT обеспечивают высокий уровень иммунного ответа против менингококков серогрупп A, C, W и Y и благоприятный профиль безопасности.

У лиц, ранее не вакцинированных против менингококковой инфекции, MenACWY-TT продемонстрировала не меньшую иммунологическую эффективность по сравнению с вакциной MenACWY-DT, при этом наблюдались более высокие уровни серопротекции, сероконверсии, СГТ по всем четырем серогруппам при применении вакцины MenACWY-TT по сравнению с вакциной MenACWY-DT (ЧСБА). При ревакцинации наблюдался сопоставимый выраженный иммунный ответ на 6-й и 30-й день после ревакцинации как MenACWY-TT, так и MenACWY-DT. Профиль безопасности обеих вакцин был сопоставим. Не сообщалось о каких-либо значимых проблемах по безопасности, включая серьезные нежелательные явления, связанные с вакцинами.

Подводя итог, И.В. Коновалов отметил, что новая вакцина MenACWY-TT за счет состава, включающего столбнячный анатоксин, и технологии разработки получения высокоспецифичных антигенов расширяет возможности эффективной защиты против менингококковой инфекции у детей раннего возраста с 12 мес жизни, подростков, взрослых и пожилых, обеспечивает после вакцинации

Таблица. Сравнительная характеристика вакцин MenACWY-DT и MenACWY-TT

MHH	MenACWY-DT	MenACWY-TT
Состав	По 4 мкг А, С, Y, W	По 10 мкг А, С, Y, W
Белок-носитель	48 мкг дифтерийного анатоксина	55 мкг столбнячного анатоксина
Возрастные показания	9 мес – 55 лет	12 мес жизни и старше без ограничений по возрасту
Лица старше 55 лет	Нет показаний	Применение у взрослых и лиц пожилого возраста без возрастных ограничений
Применение у детей с года до двух лет	2 дозы	1 доза
Срок годности	2 года	4 года
Период хранения вне холодовой цепи	–	72 ч при температуре до 25 °C
Сочетанное применение	Совместное применение с вакцинами для рутинной иммунизации детей и подростков	Совместное применение с вакцинами для рутинной иммунизации детей и подростков, а также MenB, ВПЧ
Клинические исследования у детей с 6 нед	Нет	Завершены клинические исследования по применению вакцины у детей с 6 нед жизни

длительный (в течение 7 лет) напряженный иммунитет против всех включенных в вакцину серогрупп (А, С, В, Y). Уровень иммунологической защиты при применении вакцины MenACWY-TT был сопоставимым или более высоким по сравнению с другими менингококковыми 4-валентными вакцинами в отношении серогрупп А, С, В, Y, а также превосходил по иммуногенности в отношении серогруппы С вакцины, также содержащие столбнячный анатоксин в качестве конъюгата. Во всех исследованих наблюдался благоприятный профиль безопасности, сопоставимый с таковым у других вакцин против ГФМИ, а также при совместном применении с рутинно применяемыми вакцинами. Полностью жидккая форма выпуска позволяет реализовать потенциал вакцины, а также обеспечивает продленный срок годности и возможность хранения до 72 ч при температуре до 25 °C при временном нарушении холодовой цепи, что важно для организации процесса вакцинации. Менингококковые вакцины MenACWY-TT и MenACWY-DT будут закрывать все существующие потребности уязвимых когорт населения в защите против менингококковой инфекции серогрупп А, С, В, Y, а также предотвращать риск развития ГБМ на территории всей Российской Федерации.

Новые возможности вакционопрофилактики являются шагом вперед в защите против менингококковой инфекции и в реализации стратегии борьбы против ГБМ, что актуально в Российской Федерации с учетом эпидемиологической ситуации и тяжелого бремени ГФМИ.

В рамках симпозиума были продемонстрированы две истории о пациентах с менингококковой инфекцией. В одной из них ребенок 8 лет остался инвалидом (ампутация всех конечностей), в другой девочка-подросток погибла. В обеих историях родители не знали о возможности вакцинации против ГФМИ до случившейся трагедии. Такие истории демонстрируют важность информирования родителей о заболевании и возможностях защиты, а также о необходимости повышения настороженности сотрудников здравоохранения относительно данной инфекции и ее профилактики.

В завершение симпозиума С.М. Харит и И.В. Коновалов сделали заключение, что менингококковая инфекция является тяжелым медико-социальным бременем

для общества, здравоохранения, пациента и его семьи.

Проблема менингококковой инфекции также поднималась и в рамках симпозиума «Региональные календари иммунопрофилактики, лучшие практики», который был посвящен организации региональных календарей и программ вакцинации для расширения доступа населения к современным возможностям защиты детей и взрослых, не входящим в НКПП. Главный внештатный специалист-эпидемиолог Минздрава России **Роман Владимирович Полибин** осветил правовые и эпидемиологические основы организации региональных календарей прививок как важной части в выполнении Стратегии развития вакционопрофилактики на период до 2035 года. Приоритетными нозологиями для включения в региональные календари профилактических прививок являются менингококковая инфекция (для детей с 9 мес жизни, подростков, других групп риска), пневмококковая инфекции и ветряная оспа для детей и взрослых групп риска; коклюш для возрастных ревакцинаций детей, начиная с 6–7 лет, и беременных женщин; ротавирусная инфекция для иммунизации младенцев первого года жизни; ВПЧ для вакцинации обоих полов. Ведущие специалисты из Москвы (д.м.н. **Людмила Николаевна Мазанкова**), ХМАО (к.м.н. **Асия Ахмедовна Гирина**), Новосибирской области (**Татьяна Юрьевна Ивлева**), г. Севастополя (**Сергей Игоревич Грыга**) поделились успешным опытом организации и реализации региональных календарей и программ вакцинации, используя риск-ориентированный подход к актуализации включаемых вакцин с учетом наличия уязвимых групп детей и взрослых и эпидемиологии вакциноуправляемых инфекций.

Л.Н. Мазанкова осветила передовой опыт Москвы по формированию регионального календаря и его реализации. Региональный календарь прививок г. Москвы на сегодняшний день включает 17 вакциноуправляемых инфекций, не уступая большинству ведущих рутинных программ иммунизации в мире. Примечательно, что в настоящее время вакцинация детей против менингококковой инфекции включена в 20 региональных календарей прививок Российской Федерации и программы целого ряда регионов. Там, где вакцинация против

менингококковой инфекции включена в региональные программы, дети имеют приоритетный доступ к иммунизации, однако, согласно указаниям СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», все дети до 5 лет подлежат плановой вакцинации против менингококковой инфекции.

Эпидемиологические тренды, непредсказуемость распространения инфекции требуют мер по профилактике ГФМИ, в первую очередь, среди детей, начиная с первого года жизни, вторым приоритетом являются лица подросткового возраста. Сегодня важно обеспе-

чить равенство прав всех детей в России, вне зависимости от региона их проживания, на получение бесплатной вакцинации против менингококковой инфекции и сокращение риска смертельного исхода или инвалидности по причине менингита или менингококцемии. В 2023 г. включение менингококковой инфекции в НКПП в рамках реализации Стратегии развития иммунопрофилактики на период до 2035 г. было приоритизировано. В Российской Федерации появилась новая вакцина, позволяющая расширить возможности вакцинопрофилактики менингококковой инфекции против серогрупп A, C, W, Y у детей и взрослых.

Фокус на раннюю диагностику сахарного диабета 1 типа у детей

(Симпозиумы «Выявить и не упустить: в фокусе дети с иммуноопосредованными заболеваниями» и «Новая глава в изучении сахарного диабета 1 типа: курс на раннюю диагностику»)

В рамках XXVI Конгресса педиатров России с международным участием ведущие специалисты обсудили проблемы организации медицинской помощи детям с сахарным диабетом 1 типа, вопросы скрининга и ранней диагностики данного заболевания, а также алгоритмы ведения пациентов, в том числе в первичном (поликлиническом) звене, и своевременную эффективную терапию.

Открывая дискуссию о сахарном диабете, д.м.н., профессор Елена Ефимовна Петряйкина представила данные мировой статистики: среди 9,4 млн человек во всем мире, живущих с сахарным диабетом 1 типа (СД1), 1,6 млн — это люди младше 20 лет. Показатели российской статистики говорят о ежегодном увеличении заболеваемости СД1 в среднем на 5% (на 100 тыс. населения) во всех возрастных группах у детей, что является важной проблемой для здравоохранения. Лектор пояснила, что СД1 — это аутоиммунное полигенетическое заболевание, протекающее в 3 стадии, вызванное воздействием аутоантител на β -клетки поджелудочной железы, в результате чего снижается секреция инсулина и развивается гипергликемия. Елена Ефимовна акцентировала особое внимание коллег, что аутоантитела к β -клеткам можно использовать для оценки прогрессирования развития СД1 у пациента в будущем и представила убедительные доказательства, что исследование крови на наличие аутоантител к островковым клеткам является «золотым стандартом» для стратификации риска развития клинического СД1. Было показано, что потенциальными преимуществами скрининга являются снижение риска диабетического кетоацидоза (ДКА) на 90%, достаточное время для подготовки и адаптации детей и членов семей к более плавному переходу на инсулинотерапию и др., а потенциальными недостатками — повышение чувства тревоги родителей и упущение пациентов с сероконверсиями.

В заключение своего доклада профессор Е.Е. Петряйкина отметила, что медицинское сообщество вступает в эпоху болезнь-модифицирующей терапии СД1, а мировая наука сосредоточена на изучении новых терапевтических опций в этом направлении.

В симпозиуме «Новая глава в изучении сахарного диабета 1 типа: курс на раннюю диагностику» эксперты уделили много внимания вопросам диагностики и алгоритмам ведения детей на разных стадиях СД1.

С первым докладом выступила врач детский эндокринолог к.м.н. Елена Степановна Демина, которая также продемонстрировала неутешительную статистику роста заболеваемости СД1 у детей в мире и в России и отметила, что развитие СД1 начинается с запуска аутоиммунного процесса, который может иметь генетическую предрасположенность, а триггером являются различные факторы окружающей среды (вирусные инфекции, питание, микробиом кишечника и др.). В ходе своего докла-

да Е.С. Демина сделала акцент на 3 стадиях развития СД1: 1-я стадия характеризуется прогрессированием аутоиммунного процесса и появлением множественных аутоантител (2 и более), но при этом отмечается нормогликемия; на 2-й стадии к появившимся множественным аутоантителам добавляется дисгликемия; на 3-й стадии остается не более 10–20% продуцирующих инсулин β -клеток и появляются клиническим симптомы заболевания — полиурия, полидипсия, полиграфия, поллакиурия, снижение массы тела ребенка, появляется потребность в инсулинотерапии. Важно отметить, что риск прогрессирования от 1-й и 2-й стадии до клинического СД1 составляет практически 100%.

Докладчик подробно описала маркеры СД1 (автоантитела), при обнаружении которых еще на доклинической стадии можно предвидеть развитие заболевания в ближайшие 5 или 10 лет, — это антитела к тирозинфосфатазе (IA-2), глутаматдекарбоксилазе (GADA), к островковой клетке (ICA), к транспортеру цинка (ZnT8) и к инсулину (IAA).

Также Елена Степановна привела основные критерии диагностики клинического СД1:

- наличие клинических симптомов, а также уровень гликемии $\geq 11,1$ ммоль/л;
 - уровень глюкозы в крови натощак (отсутствие потребления калорий в течение как минимум 8 ч) $\geq 7,0$ ммоль/л или уровень глюкозы крови при проведении перорального глюкозотолерантного теста через 2 ч $\geq 11,1$ ммоль/л;
 - уровень гликированного гемоглобина ($HbA1c$) $> 6,5\%$.
- Лектор напомнила, что на сегодняшний день единственным методом терапии СД1 является инсулинотерапия, в том числе биоэквивалентными аналогами инсулина. Существуют различные способы его введения — от шприц-ручек до помп. Огромную роль в лечении СД1 играют физиологически правильно подобранные диета, психологическое консультирование и посещение школы диабета.

Докладчик описала, насколько негативно СД1 влияет на качество жизни ребенка и родителей: начиная с возникновения осложнений болезни (например, ДКА и гипогликемической комы) до потери ребенком контакта с друзьями и возрастаания финансовой нагрузки на семью. ДКА — это тяжелое, угрожающее жизни состояние, которое проявляется резким повышением уровня глюкозы и концентрации кетоновых тел в крови.

Факторами, влияющими на развитие ДКА, являются отсутствие настороженности и осведомленности о СД1, низкий социально-экономический статус семьи, поздняя диагностика СД1 и возраст ребенка. Ранняя диагностика СД1 на доклинических стадиях помогает предотвратить развитие данного осложнения. Основной терапией ДКА являются регидратация и инсулинотерапия в режиме малых доз.

В заключение Е.С. Демина продемонстрировала клинический пример девочки 14 лет, свидетельствующий о том, как важно вовремя поставить диагноз СД1: после перенесенного инфекционного мононуклеоза в 2023 г. у ребенка выявлены глюкозурия, гликемия крови натощак — 6,5–10,8 ммоль/л, HbA1c — 6,8%, С-пептид — в норме. Эндокринологом был выставлен диагноз: «Гипергликемия неуточненная. Наруженная гликемия натощак». При самостоятельном обследовании ребенка на основные аутоантитела выявлено значимое повышение их уровня. Педиатр по месту жительства предложил диагноз «MODY-диабет», терапию не назначили. Далее при употреблении ребенком углеводов через 2 ч отмечался высокий уровень гликемии, при этом глюкоза крови натощак — 5,8 ммоль/л, HbA1c — 6,6%, нормальные значения С-пептида и инсулина. Спустя 2 года после первого эпизода гипергликемии у девочки появились слабость, плохой аппетит, потеря массы тела. Во время плановой госпитализации выявлен HbA1c — 8,1%, глюкоза плазмы натощак — 11,1 ммоль/л, С-пептид и инсулин — в норме, высокие титры аутоантител; выставлен диагноз СД1. На фоне того, что 2 года девочка жила с мыслью, что у нее нет данного заболевания и ей не нужна будет инсулинотерапия, у ребенка случилось «нервное потрясение», когда эндокринолог ее убеждал в том, что пора вводить инсулин.

Продолжая дискуссию, врач-педиатр к.м.н. **Елена Владимировна Кайтукова** представила взгляд педиатра на проблему СД1 у детей, отметив, что СД1 — серьезное хроническое прогрессирующее заболевание, которое повышает риск смерти за счет увеличения количества сердечно-сосудистых осложнений. Лектор привела данные эпидемиологических исследований о 14 «потерянных годах жизни» у мальчиков и 18 — у девочек при дебюте СД1 в возрасте до 10 лет. Помимо серьезных соматических осложнений, у ребенка с СД1 отмечаются психологические проблемы, например расстройство пищевого поведения, тревожные или депрессивные изменения. Докладчик продемонстрировала результаты исследования, которые свидетельствуют о негативном влиянии СД1 на успеваемость у детей школьного возраста, такие дети реже поступают в университет. Наличие СД1 у ребенка оказывает существенное влияние и на его родителей, повышая риск развития у них стресса, тревожности и депрессии. Поэтому важно, чтобы ребенок, который оказывается в диапазоне скрининга, а также его семья были готовы психологически к этому диагнозу и избежали ургентного дебюта болезни.

Е.В. Кайтукова подчеркнула, что заподозрить доклиническую стадию СД1 можно с помощью правильно собранного анамнеза (риск развития СД1 увеличивается в 15 раз, если у человека есть родственники с СД1) и благодаря вовремя назначенным лабораторным иммунологическим маркерам. Докладчик представила данные о том, что риск развития СД1 увеличивается также при наличии у ребенка других аутоиммунных заболеваний (целиакии, ревматоидного артрита и др.). Именно поэтому на педиатра ложится основная ответственность за скрининг и своевременное выявление СД1 у детей,

для чего может быть использовано определение аутоантител в разные возрастные промежутки. Показано, что двукратный скрининг имеет более высокую чувствительность, чем однократный. Благодаря скринингу можно обеспечить наименьшее количество госпитализаций, своевременно обучить семью и ребенка контролю над уровнем гликемии, оказать адекватную психологическую поддержку.

Лектор отметила, что эндокринолог и педиатр — два основных врача в мультидисциплинарной команде, которые должны слаженно и согласованно работать после установления ребенку диагноза СД1. Для этого сегодня доступны различные ресурсы, в том числе телемедицинские консультации, и, если нет в доступе детского эндокринолога, пациенты вправе обратиться к взрослому эндокринологу при реализации профилактических осмотров. Педиатры должны быть вооружены клиническими знаниями о специфичности симптоматики СД1 и понимать маршрутизацию пациентов в своем регионе.

Подводя итог, Е.В. Кайтукова отметила, что именно функция врачей первичного звена является важной на этапе выявления и последующего мониторинга детей на доклинических стадиях СД1.

Завершила симпозиум детский эндокринолог **Ирина Георгиевна Рыбкина**, которая познакомила коллег с международными программами ранней диагностики СД1. В своем докладе Ирина Георгиевна привела исследования, направленные на изучение течения СД1, которые можно разделить на две группы: первые — это исследования, которые были проведены у лиц с отягощенным семейным анамнезом: TrialNet's, INNODIA и TRIADA, а вторая группа — популяционные, где было изучено прогрессирование СД1 до 3-й стадии в общей популяции: DIPP, Fr1da.

Лектор подробнее остановилась на исследовании TrialNet's (более 250 тыс. скринированных), целью которого являлось изучение прогрессирования заболевания и оценка осведомленности о симптомах СД1. У включенных в исследование пациентов изучали наличие аутоантител, определяли показатели углеводного обмена, проводили глюкозотолерантный тест и непрерывный мониторинг гликемии. Если было выявлено ≥ 2 аутоантител, то проводилось более тщательное наблюдение до момента развития клинических симптомов СД1. Докладчик отметила, что в данном исследовании чаще всего выявлялись аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе и к инсулину.

Далее И.Г. Рыбкина осветила результаты европейского исследования INNODIA. Критериями включения являлись наличие у пациента родственника 1-й линии родства с СД1, возраст от 1 года до 45 лет. Целью исследования было оценить результаты скрининга здоровых родственников пациентов с СД1 на наличие у них аутоантител и изменения уровня глюкозы крови. Через скрининг прошли более 5000 родственников пациентов с СД1 (медиана возраста 15 лет), у 8,5% которых были выявлены аутоантитела: 5% имели одно аутоантитело и почти 2,5% — более двух аутоантител. У детей чаще регистрировалось ≥ 2 аутоантител, у взрослых — одно аутоантитело.

В следующем представленном докладчиком исследовании — ASK (США, 21 тыс. включенных пациентов) — была проведена диагностика на доклинический СД1 и целиакию (потенциально частое коморбидное заболевание) с целью информированности пациентов и их родителей о симптомах СД1 и предотвращения развития ДКА. В результате исследования у 1% скринированных

был выявлен повышенный уровень аутоантител, из них половина имели множественные аутоантитела, вторая половина — одно аутоантитело. Таким образом, было показано, что распространенность доклинического СД1 составляла 1%, а частота развития ДКА среди скринированных участников встречалась в < 5% случаев, в отличие от 62% нескринированных. Среди 33 тыс. скрининг-негативных участников лишь у 0,01% (3) развился СД1 в течение 5 лет, что говорит о высокой точности выявления болезни с помощью исследования титра аутоантител в крови.

Докладчик особо отметила, что риск прогрессирования СД1 различается в зависимости от типа аутоантител. В исследованиях продемонстрировано, что антитела к инсулину чаще выявляются у детей младшего возраста, а аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе — у подростков. Наличие аутоантител к островковым клеткам свидетельствует о быстром прогрессировании заболевания. Самая низкая скорость прогрессирования болезни отмечается при наличии аутоантител к глутаматдекарбоксилазе, и наоборот — аутоантитела к IA-2 предсказывают самую высокую скорость прогрессирования СД1 до клинической стадии. Данные исследований, приведенные лектором, свидетельствуют о том, что 95% детей, у которых в возрасте 5 лет были выявлены аутоантитела, к пубертатному возрасту достигают клинической стадии

СД1. В то же время дети, прошедшие скрининг, имеют более низкий уровень HbA1c на момент постановки клинического диагноза. Именно показатель HbA1c коррелирует с долгосрочными осложнениями СД1. Лектор убедительно показала, что раннее выявление аутоантител может снизить уровень стресса у родителей при диагностировании СД1 в дальнейшем. Ранний скрининг не только способствует уменьшению частоты развития ДКА, но и влияет на снижение количества госпитализаций и времени пребывания ребенка в реанимации, так как большинство детей туда не попадут.

Подводя итоги, И.Г. Рыбкина озвучила новые позиции обновленного в 2024 г. консенсусного руководства ISPAD (Международное общество по лечению сахарного диабета у детей и подростков) по ведению пациентов с СД1. Мировые эксперты предлагают осуществлять регулярный контроль уровней аутоантител в сыворотке крови, проводить метаболический мониторинг (определение гликозилированного гемоглобина и уровня глюкозы крови) детям, имеющим доклиническую стадию СД1. Ребенку, имеющему ≥ 2 аутоантител, рекомендуется проводить регулярный контроль уровня глюкозы крови и HbA1c, глюкозотolerантный тест, непрерывный мониторинг в слепом режиме, оценивать развитие клинических симптомов и оказывать психосоциальную поддержку.

Симпозиумы «Диспансеризация детей в Российской Федерации. Новые алгоритмы» и «Сложный пациент на приеме у гастроэнтеролога: лабиринт диагнозов»

На симпозиумах «Диспансеризация детей в Российской Федерации. Новые алгоритмы» и «Сложный пациент на приеме у гастроэнтеролога: лабиринт диагнозов», прошедших в рамках XXVI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», ведущие специалисты обсудили модернизацию системы детских профосмотров, акцентировав внимание на ранней диагностике редких заболеваний через внедрение новых алгоритмов профосмотров, междисциплинарный подход и повышение настороженности врачей, а также вопросы диагностики и лечения болезни Ниманна – Пика типов А, А/В, В.

Первый симпозиум — «Диспансеризация детей в Российской Федерации. Новые алгоритмы» — открыла д.м.н., профессор **Ната Джумберовна Вашакмадзе** с докладом «Проведение периодических медицинских осмотров несовершеннолетних: новые алгоритмы», посвященном пересмотру подходов к профилактическим осмотрам детей. В рамках проекта предложено включить разовое определение креатинфоскиназы (КФК) и холестерина в перечень обязательных исследований. Акцент сделан на низкую частоту профосмотров — лишь 27% детей проходят их регулярно, несмотря на важность раннего выявления патологий. Профилактический осмотр определен как комплекс мероприятий, направленных на раннюю диагностику заболеваний, оценку групп здоровья и разработку индивидуальных рекомендаций. В схему диспансеризации суммарно входят 105 осмотров специалистами (педиатр, стоматолог, невролог, ЛОР, хирург, офтальмолог, ортопед, эндокринолог, психиатр, уролог/гинеколог), 25 инструментальных и лабораторных исследований.

Главной целью доклада стало представление нового справочника по выявлению пациентов с орфанными болезнями в ходе профилактических осмотров. В нем подробно описаны ключевые маркеры наследственных патологий, возрастные алгоритмы осмотров с перечнем вопросов для родителей и «красными флагами» для каждого специалиста. На примере мукополисахаридоза I типа (МПС I) была продемонстрирована важность мультидисциплинарного подхода. Заболевание характеризуется разнообразием фенотипов — от тяжелых форм с поражением центральной нервной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем до более мягких вариантов. Врачам рекомендовано обращать внимание на антропометрические показатели (рост, масса тела, окружность головы), форму головы, поражение суставов, гепатомегалию, карпальный синдром, частые респираторные инфекции, шумное дыхание, изменения голоса, апноэ, рецидивирующие грыжи, снижение слуха, помутнение роговицы, интеллектуальный дефицит. Особое значение имеют данные перкуссии и пальпации брюшной полости, а также результаты эхокардиографии и электрокардиографии для оценки состояния сердечно-сосудистой системы. Н.Д. Вашакмадзе подчеркнула,

что даже мягкие формы МПС I могут быть выявлены при тщательном осмотре: важно наблюдать, как ребенок входит в кабинет, берет предметы, оценивать состояние глаз, проверять наличие грыж. «Профилактические осмотры — это не только обязанность медицинских работников, но и ответственность всего общества, включая родителей, за здоровье подрастающего поколения. Забота о здоровье начинается с профилактики, и каждый осмотр — это возможность спасти жизнь и улучшить ее качество», — заключила Ната Джумберовна.

Врач-ревматолог д.м.н., профессор **Михаил Михайлович Костик** выступил с докладом, посвященным сложностям ранней диагностики МПС I. В своем выступлении эксперт подчеркнул, что около 90% пациентов с мягкими формами заболевания остаются недиагностированными, наблюдаясь у ортопедов и неврологов с ошибочными диагнозами. Особое внимание было уделено ревматологическим аспектам болезни: у 70% пациентов с мягкими формами МПС I отмечаются нарушения подвижности суставов, а у 80% — контрактуры, которые часто проявляются за годы до постановки правильного диагноза. Характерными признаками выступают туго-подвижность суставов в течение всего дня без признаков воспаления, отсутствие ответа на стандартную противовоспалительную терапию, а также сочетание с пупочными и паховыми грыжами, поражением сердечных клапанов. Профессор М.М. Костик представил клинические случаи, демонстрирующие диагностические ошибки: 3-летний мальчик с карпальным туннельным синдромом, изначально получавший лечение по поводу ювенильного артрита, и 30-летний пациент, диагноз которому был установлен только после обращения его беременной супруги в перинатальный центр с вопросом: «Можно ли на УЗИ увидеть изменение кистей как у папы». В докладе подробно разобраны дифференциально-диагностические критерии между МПС I и ювенильным артритом, особое внимание удалено значению рентгенологического исследования, которое позволяет выявить характерные изменения костной ткани. Отмечено, что плечевые и локтевые суставы являются наиболее яркими маркерами для диагностики, а карпальный туннельный синдром существенно влияет на качество жизни пациентов. Эксперт представил практический алгоритм,

как заподозрить МПС I у пациентов с необъяснимой туго подвижностью суставов, рекомендовав обращать внимание на сочетание суставного синдрома с поражением сердечных клапанов, наличием грыж, задержкой роста или пубертатного скачка. Подчеркнута важность междисциплинарного подхода и настороженности педиатров в отношении этого редкого заболевания. «У каждого третьего ребенка с МПС I суставной синдром приводит к ошибочному диагнозу в ревматологии, — отметил профессор М.М. Костик. — При выявлении полиартикулярного поражения необходимо активно искать дополнительные симптомы, а ограничение подвижности суставов кистей является наиболее специфичным маркером заболевания». Доклад вызвал живой интерес профессионального сообщества, подчеркнув необходимость повышения настороженности врачей первичного звена в отношении редких метаболических заболеваний, маскирующихся под распространенную патологию.

Гастроэнтеролог д.м.н. **Андрей Николаевич Сурков** выступил с важным докладом о роли гастроэнтерологов в диспансеризации детей, обратив особое внимание на диагностику редких наследственных заболеваний. В своем выступлении эксперт отметил, что консультация гастроэнтеролога не предусмотрена в программе профилактических осмотров, что делает особенно важной настороженность педиатров и хирургов в отношении таких симптомов, как гепато- и спленомегалия, которые могут указывать на наследственные болезни обмена веществ, крови и другие серьезные заболевания. А.Н. Сурков привел клинический случай мальчика, у которого с рождения отмечалась гепатомегалия, а к двум годам была впервые выявлена спленомегалия. При госпитализации в федеральный центр в возрасте 7 лет 4 мес было выявлено увеличение печени на 12 см и селезенки на 16 см, сопровождающееся тромбоцитопенией, значительным повышением печеночных ферментов и развитием цирроза (F4 по фиброзластометрии). В ходе дифференциальной диагностики были исключены болезни накопления гликогена, болезнь Гоше и в конечном итоге установлен диагноз болезни Ниманна – Пика, тип В, для которого характерны гепатоспленомегалия, тромбоцитопения, атерогенный липидный профиль и мультисистемный прогрессирующий характер течения. Докладчик подчеркнул, что у 50–70% пациентов с этим заболеванием отмечаются нарушение функции печени с повышением аспартатаминонтррансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и билирубина, а также задержка роста и развития, что требует особого внимания при обследовании детей с подобной симптоматикой. Профессор А.Н. Сурков обратил внимание на необходимость включения гастроэнтерологов в программу диспансеризации детей, особенно учитывая ограниченность ультразвуковых исследований органов брюшной полости в рамках профилактических осмотров (в 1 мес, 6 и 15 лет), что может привести к поздней диагностике тяжелых наследственных заболеваний.

В завершающем докладе симпозиума заведующая кафедрой неврологии ВолгГМУ д.м.н., профессор **Ольга Викторовна Курушина** представила важные аспекты участия неврологов в диспансеризации детей, обратив особое внимание на диагностику редких наследственных заболеваний. В своем выступлении эксперт отметила, что за 18 лет профилактического наблюдения невролог осматривает ребенка всего 9 раз, что делает каждый такой осмотр особенно ценным для выявления скрытой патологии. Профессор О.В. Курушина привела клинический случай мальчика от близкородственного

браха, у которого при плановом осмотре были выявлены характерные признаки миопатии: крыловидные лопатки, изменение осанки, утренние мышечные боли, сниженная физическая активность и специфические жалобы на повышенную утомляемость, частые падения и энурез. Особое внимание было удалено миопатическому симптомокомплексу, включающему в себя симметричную проксимальную мышечную слабость, поясничный гиперлордоз, «осиную» талию, симптом Говерса и характерные изменения мимики («лицо миопата»). В ходе углубленного обследования у пациента была диагностирована болезнь Помпе (гликогеноз II типа) — редкое наследственное заболевание с накоплением гликогена в мышцах, заподозренное при резко сниженной активности альфа-глюказидазы и подтвержденное молекуллярно-генетически. Профессор подчеркнула, что даже умеренное повышение КФК при наличии клинических симптомов требует исключения этого диагноза. «Болезнь Помпе с поздним началом представляет собой неуклонно прогрессирующее состояние, — отметила Ольга Викторовна. — Без своевременного лечения пациенты неизбежно оказываются в инвалидном кресле и могут погибнуть от дыхательной недостаточности».

В докладе были подробно рассмотрены ключевые диагностические маркеры: проксимальная мышечная слабость (ягодичные мышцы, передняя брюшная стенка), дыхательные нарушения (частые респираторные инфекции, утренние головные боли), умеренное повышение печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) и КФК, характерные изменения при электронейромиографии. Профессор О.В. Курушина особо подчеркнула важность настороженности врачей первичного звена в отношении ранних симптомов нервно-мышечных заболеваний и необходимость проведения ферментной диагностики при подозрении на болезнь Помпе, учитывая наличие патогенетической ферментозаместительной терапии, способной значительно улучшить прогноз заболевания. «Своевременная диагностика — это возможность изменить судьбу пациента», — заключила свой доклад Ольга Викторовна.

Второй симпозиум — «Сложный пациент на приеме у гастроэнтеролога: лабиринт диагнозов» — был посвящен вопросам диагностики и лечения дефицита кислой сфинктомиелиназы, известного как болезнь Ниманна – Пика типов А, А/В и В.

Д.м.н. **Аэлита Асхатовна Камалова** представила уникальный клинический случай 13-летнего мальчика с болезнью Ниманна – Пика, тип А/В. Докладчик подробно разобрала 5-летний диагностический путь пациента, начавшийся в 3-летнем возрасте с выявления спленомегалии и тромбоцитопении. «Этот случай наглядно показывает, как неспецифические симптомы — периодические боли в животе, плохой аппетит, отставание в физическом развитии и частые респираторные инфекции — могут скрывать серьезное наследственное заболевание», — отметила Аэлита Асхатовна. Особое внимание было удалено поэтапному диагностическому поиску, включавшему обнаружение пенистых клеток (клеток Ниманна – Пика) в пунктуре костного мозга, исключение других болезней накопления (GM1 ганглиозидоза и болезни Гоше), проведение энзимодиагностики, выявившей дефицит кислой сфинктомиелиназы, молекуллярно-генетическое подтверждение диагноза (выявление двух патогенных вариантов в гене *SMPD1*). А.А. Камалова подчеркнула важность междисциплинарного подхода: «Только совместная работа гастроэнтеро-

логоў, гематологов, генетиков и неврологов позволила установить правильный диагноз».

«Этот случай уникален не только длительным диагностическим поиском, но и сложностью определения конкретного типа заболевания (B или A/B), — далее отметила эксперт. — Он наглядно демонстрирует необходимость разработки четких диагностических алгоритмов и важность своевременного начала терапии». В заключение были представлены современные подходы к ведению пациентов с болезнью Ниманна — Пика и подчеркнула важность повышения настороженности врачей первичного звена в отношении редких наследственных заболеваний. «За каждым неспецифическим симптомом может скрываться сложная диагностическая загадка, решение которой способно изменить жизнь пациента», — резюмировала Аэлита Асхатовна.

Во втором докладе — «Редкие и не такие редкие заболевания, характеризующиеся гепатосplenомегалией» — д.м.н., профессор **Татьяна Викторовна Строкова** представила ключевые аспекты дифференциальной диагностики гепатосplenомегалии. Эксперт акцентировала внимание на сложном клиническом случае, когда пациент 20 лет шел к правильному диагнозу, начавшемуся с изолированной гепатосplenомегалии. Профессор Т.В. Строкова подробно разобрала диагностический алгоритм при выявлении гепатосplenомегалии, подчеркнув необходимость комплексного подхода. Особое внимание было удалено тщательному сбору анамнеза, включая семейный анамнез, особенности течения беременности и раннего неонатального периода. При физикальном обследовании важно оценивать пропорциональность телосложения, цвет кожных покровов и наличие внепеченочных знаков — пальмарной эритемы, сосудистых звездочек, ксантелазм.

В докладе представлен обширный перечень заболеваний, сопровождающихся гепатосplenомегалией: от болезни Вильсона и дефицита альфа-1-антитрипсина до различных наследственных болезней обмена веществ. Особое внимание удалено лизосомным болезням накопления, частота которых составляет 1 случай на 7–8 тыс. новорожденных. Среди них выделены болезнь Гоше, болезнь Ниманна — Пика, болезнь накопления эфиров холестерина и болезнь Помпе, где своевременная диагностика особенно важна для начала патогенетической терапии. Профессор Строкова подробно остановилась на болезни Ниманна — Пика типов A, A/B и B. Эксперт подчеркнула существенные различия между типами заболевания: при типе A ожидаемая продолжительность жизни менее 3 лет, тогда как типы B и A/B характеризуются вариабельным течением. Для всех типов характерны гепатомегалия с возможным развитием фиброза и цирроза, спленомегалия, гематологические нарушения, поражение костной и дыхательной систем, дислипидемия с низким уровнем ЛПВП, а также вовлечение сердечно-сосудистой и нервной систем.

«Гепатосplenомегалия — это симптом-хамелеон, который может маскировать десятки различных заболеваний, — отметила Татьяна Викторовна. — В большинстве случаев практикующие врачи не задумываются о редких диагнозах, стоящих за этим проявлением. Однако именно мультидисциплинарный подход и настороженность в отношении редких болезней позволяют установить правильный диагноз и своевременно начать лечение». В заключение профессор Строкова подчеркнула важность динамического наблюдения за лабораторными показателями (лейкопения, тромбоцитопения, анемия как проявления гиперспленозма) и необходимость исследования лизосомных ферментов при подозрении на болезнь накопления.

Д.м.н. **Екатерина Юрьевна Захарова** выступила с заключающим докладом, посвященным современным подходам к лабораторной диагностике болезни Ниманна — Пика типов A, A/B и B. В своем выступлении эксперт подробно осветила патогенетические механизмы заболевания, связанные с дефицитом фермента кислой сфингомиелиназы. Докладчик подробно осветила комплексный подход к диагностике заболевания. «Золотым стандартом» диагностики было названо определение активности кислой сфингомиелиназы с использованием современных технологий, включая tandemную масс-спектрометрию. Особое внимание было удалено возможности одновременного исследования нескольких ферментов, что значительно упрощает дифференциальную диагностику с другими болезнями накопления, такими как болезнь Гоше, Помпе и мукополисахаридоз I типа.

Важным аспектом доклада стало обсуждение биомаркеров заболевания, в частности лизосфингомиелина и лизосфингомиелина-509, которые не только помогают в дифференциальной диагностике между типами C и A/B, но и могут иметь прогностическое значение. «У пациентов с типами A, A/B и B мы наблюдаем корреляцию между уровнем метаболитов и клиническим фенотипом — чем выше концентрация лизосфингомиелина, тем тяжелее форма заболевания», — отметила Е.Ю. Захарова. Докладчик подробно остановилась на молекулярно-генетических особенностях заболевания, указав, что у пациентов с дефицитом кислой сфингомиелиназы определение двух патогенных вариантов гена *SMPD1* необходимо для подтверждения диагноза. Особый интерес вызвала представленная система скрининга пациентов при помощи проспективного отбора случаев неясного генеза в сочетании с определенными кодами МКБ-10. «Внедрение подобных программ позволит обеспечить своевременную диагностику для пациентов, особенно учитывая наличие программ бесплатной диагностики», — в заключение подчеркнула Екатерина Юрьевна. Докладчик также подчеркнула, что ведение регистра пациентов с этим заболеванием позволит в будущем иметь более широкое представление об особенностях естественного течения заболевания в российской популяции.

Симпозиум «Цифровая эра диагностики орфанных заболеваний в практике педиатра: клинические примеры из практики»

В рамках XXVI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» ведущие специалисты обсудили ключевые аспекты помощи детям с редкими (орфанными) заболеваниями. Особое внимание уделили ранней диагностике и применению искусственного интеллекта (ИИ) в педиатрии.

С первым докладом выступила академик РАН, д.м.н., профессор **Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова**. В своем докладе «Современный педиатр – союз естественного и искусственного интеллекта» Л.С. Намазова-Баранова особое внимание уделила ранней диагностике редких (орфанных) заболеваний и применению искусственного интеллекта (ИИ) в педиатрии. На сегодняшний день известно около 9000 редких болезней, затрагивающих 6–8% населения мира. До 30% детей с такими диагнозами не доживают до 5 лет, что делает раннее выявление критически важным. Эксперт отметила, что ключевыми решениями для ранней диагностики являются совершенствование профилактических осмотров и биохимических тестов, обучение врачей и внедрение маршрутизации пациентов, а также использование современных генетических методов и ИИ-технологий (анализ медицинских изображений, прогностическая аналитика).

Редкие заболевания зачастую маскируются под более распространенные болезни, что усложняет процесс их выявления. Анализ электронных карт и идентификация характерных признаков соответствующих заболеваний могут помочь в выявлении пациентов группы риска, но только в случае проведения качественного осмотра пациента, сбора анамнеза и жалоб, назначения соответствующих лабораторных и инструментальных исследований. Лейла Сеймуровна рассказала о том, как ИИ предложил повысить эффективность выявления редких болезней на примере 3 заболеваний — гипофосфатазии (ГФФ), дефицита лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) и нейрофиброматоза (НФ). Был задан вопрос: «На что стоит обратить внимание в карте пациентов для того, чтобы не пропустить эти заболевания?» ИИ в ответ предложил возможный список кодировок МКБ-10, за которыми может скрываться пациент с редким заболеванием. Современная педиатрия делает ставку на цифровые технологии: 70 регионов России уже внедрили системы ИИ-анализа медицинских изображений и прогностической аналитики. Однако ключевым условием эффективности ИИ остается качество первичного осмотра и клинического мышления врача. Будущее педиатрии — в симбиозе клинического опыта врача и возможностей ИИ, где каждый усиливает преимущества другого. Этот союз уже сегодня спасает жизни, а завтра станет стандартом ранней диагностики редких заболеваний.

Врач-генетик к.м.н. **Юлия Юрьевна Коталевская** представила важный доклад о скрининге нейрофиброматоза 1-го типа (НФ1) с использованием электронных медицинских карт. НФ1 является одним из наиболее распространенных наследственных заболеваний, встре-

чаясь с частотой 1 случай на 3 тыс. новорожденных. Это заболевание характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования и полной пенетрантностью. Одним из наиболее серьезных проявлений НФ1 являются плексiformные нейрофибромы, которые встречаются у 30–50% пациентов. Эти образования часто бывают врожденными и демонстрируют наиболее быстрый рост в раннем детском возрасте, что делает особенно важным их своевременное выявление и динамическое наблюдение.

Докладчик подробно осветила возрастные особенности клинических проявлений НФ1. У новорожденных это могут быть только пятна цвета «кофе с молоком», причем диагностическое значение имеют их количество и сочетание с другими симптомами. После первого года жизни появляются неврологическая симптоматика и характерная гиперпигментация по типу веснушек. В возрасте 6–10 лет могут развиваться глиомы зрительных нервов и сколиоз. В подростковом возрасте отмечаются проблемы с обучением и поведением, появляются узелки Лиша и кожные нейрофибромы. У взрослых пациентов часто развивается гипертония.

Особое внимание в докладе было уделено опыту Московской области по скринингу НФ1 с использованием МКБ-кода Q85.0. В результате анализа медицинских карт 91 пациента с подозрением на НФ1 было подтверждено 74 случая заболевания. Важным достижением стало выявление 6 пациентов с симптоматическими неоперабельными плексiformными нейрофибромами, трое из которых уже получают патогенетическую терапию. Однако генетическая диагностика была проведена только у 51,4% пациентов, что указывает на необходимость улучшения этого показателя. С 2022 г. в Московском областном медико-генетическом центре отмечается двукратный рост выявляемости пациентов с НФ1. Это стало возможным благодаря пересмотру подходов к учету пациентов, налаженному взаимодействию с врачами-неврологами и проведению обучающих мероприятий для педиатров. В 2024 г. 21 пациент был обеспечен препаратом Коселуго (селуметиниб).

В докладе был представлен клинический случай молодого человека, у которого диагноз НФ1 был установлен в возрасте 1 года, но из-за отсутствия жалоб пациент не находился под наблюдением. В 13,5 лет у него появились быстрорастущие образования в области бедра (до 15 см в диаметре). После операции и назначения селуметиниба (при поддержке фонда «Круг добра») достигнута стабилизация состояния.

В заключение докладчик подчеркнула, что, несмотря на эффективность аналитической работы по поиску

пациентов с использованием МКБ-кодов, крайне важно обучать специалистов разных профилей правильному кодированию заболеваний и стандартизированному описанию клинических проявлений. Это позволит повысить эффективность скрининга и обеспечить более раннюю диагностику НФ1.

В следующем докладе детский эндокринолог к.м.н. Елена Юрьевна Гуркина, представила результаты уникального исследования по выявлению пациентов с ГФФ с помощью анализа электронных медицинских карт. ГФФ — редкое наследственное заболевание, встречающееся с частотой 1 случай на 100 тыс. новорожденных в России. Оно связано с дефицитом щелочной фосфатазы и без своевременного лечения приводит к тяжелым последствиям — 70% новорожденных и младенцев с ГФФ погибают на первом году жизни из-за тяжелой гипоминерализации костей скелета, обусловливающей деформацию грудной клетки, гипоплазию легких и, как следствие, приводящей к дыхательной недостаточности, у детей и подростков симптомы ГФФ вызывают задержку роста и развития, причиняют боль и ограничивают ежедневную активность. Снижение костной массы в детстве может привести к более высокой частоте переломов костей во взрослом возрасте. Больше 60% взрослых пациентов с ГФФ вынуждены использовать вспомогательные устройства для передвижения по дому и улице.

В своем исследовании специалисты проанализировали 560 тысяч тестов на щелочную фосфатазу, выполненных в 2014–2016 гг. в Санкт-Петербургском детском диагностическом центре. Это позволило выявить 9 случаев с подозрением на ГФФ, из которых у двух пациентов диагноз был подтвержден по комплексной клинической картине и генетическому тестированию. Особое внимание было уделено характерным клиническим проявлениям заболевания: скелетным нарушениям, включая рахитоподобные деформации, частым переломам и краиносиндрому; ранней потере зубов с корнем и множественному карiesу; неврологическим симптомам, таким как В₆-дефицитные судороги у младенцев; а также хроническим болям и мышечной слабости. В докладе приведены наглядные клинические примеры: 4-летний ребенок с низким ростом, переломами и потерей 4 зубов; его 6-летняя сестра, потерявшая 11 зубов; 11-летний пациент с хроническими болями в конечностях.

Докладчик особо подчеркнула важность трех ключевых аспектов: регулярного мониторинга уровня щелочной фосфатазы, междисциплинарного подхода с участием эндокринологов, неврологов, травматологов-ортопедов и других узких специалистов, а также необходимости наблюдения за носителями генетических вариантов в гене *ALPL* при отсутствии клинических проявлений, т.к. заболевание у пациентов развивается по-разному и его течение непредсказуемо. Разработанный алго-

ритм ретроспективного анализа медицинских данных по сниженной активности щелочной фосфатазы (ниже половозрастной нормы) и наличию в карте кода МКБ, соответствующего ведущим симптомам и признакам ГФФ, позволяет эффективно выявлять редкие случаи заболевания без дополнительных финансовых затрат и может быть успешно адаптирован для использования в других медицинских учреждениях страны. Этот передовой опыт Санкт-Петербурга открывает новые возможности для ранней диагностики орфанных заболеваний в российской системе здравоохранения.

Завершился симпозиум интерактивным квизом д.м.н. Нато Джумберовны Вашакмадзе «Код МКБ, за которым скрывается редкий пациент». Участники разбирали интересные клинические случаи, связанные с редкими заболеваниями.

В первом клиническом случае у ребенка с рождения отмечались гиперпигментированные пятна, количество которых к 2 годам увеличилось до 8. Позже появилась припухлость в околоушной и подчелюстной областях с болевым синдромом. Первоначально заподозрена лимфангиома, но ультразвуковое исследование выявило неоднородную структуру с гипоэхогенными очагами. Аудитория предложила провести дополнительные исследования, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ), общий анализ крови, биопсия. Диагноз НФ был заподозрен при проведении МРТ, когда была обнаружена плексiformная нейрофиброма, подтвержден молекулярно-генетически.

В втором клиническом случае у ребенка с 2 мес наблюдалась деформация черепа (исключена гидроцефалия), с 6 мес выставлен диагноз «рахит», но лечение витамином D не дало эффекта. К 8,5 годам отмечены задержка роста, боли в костях, остеопения. В биохимическом анализе крови выявлен низкий уровень щелочной фосфатазы, на рентгенограмме кистей рук — задержка костного возраста. Диагноз ГФФ подтвержден молекулярно-генетическим методом.

В третьем клиническом случае у младенца с диареей и рвотой первоначально диагностирована непереносимость белка коровьего молока, позже выявлены гепатомегалия и увеличение значений АСТ, в связи с чем была проведена дифференциальная диагностика на исключение редких заболеваний — уровень лизосомной кислой липазы оказался снижен. Таким образом, в 10 нед диагноз ДЛКЛ был подтвержден при помощи молекулярно-генетического анализа гена *LIPA*.

Для таких заболеваний, как нейрофиброматоз, гипофосфатазия, дефицит лизосомной кислой липазы, разработано патогенетическое лечение, способное улучшить как качество жизни детей, так и прогноз заболевания. Важна настороженность врачей для раннего распознавания симптомов такой редкой патологии.

Симпозиум «Синдром Хантера — новые возможности терапии пациентов с нейропатической формой»

В рамках XXVI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» 1 марта 2025 г. прошел симпозиум «Синдром Хантера — новые возможности терапии пациентов с нейропатической формой», в ходе которого специалисты обсудили особенности диагностики, тактики ведения пациентов с данным заболеванием и применения ферментной заместительной терапии.

Педиатр, детский кардиолог д.м.н. **Ната Джумберовна Вашакмадзе** открыла симпозиум докладом о новшествах в клинических рекомендациях по лечению мукополисахаридоза II типа (МПС II, синдрома Хантера), отметив, что единственный в мире препарат для нейропатических форм заболевания зарегистрирован в Российской Федерации, и в настоящее время пересматриваются подходы к терапии у детей с МПС II.

За последние 20 лет медицинская генетика совершила прорыв: с 2006 г., когда профессор J. Muenzer впервые применил идурсульфазу, до ее регистрации в Европе (2007) и России (2008) наука активно искала новые решения. Неудачные попытки, такие как разработка интратекального препарата (2012) и субстрат-редуцирующей терапии Friso, не остановили прогресс. Исследования трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (1999–2017) и создание векторной модели для генной терапии (2015) подготовили почву для новых методов. В 2017 г. состоялось первое редактирование генома у пациента с МПС II, а в 2018 г. стартовали клинические испытания генной терапии RGX-121. В 2021 г. в Японии зарегистрировали первый препарат для ферментной заместительной терапии (ФЗТ), преодолевающий гематоэнцефалический барьер, но его эффективность оказалась ограниченной. В 2021 г. Япония одобрила первую интравентрикулярную ФЗТ, а в 2024 г. в России зарегистрирована Хантераза Нейро — важный шаг в лечении нейропатических форм МПС II, улучшающий качество жизни 70% пациентов с тяжелым фенотипом.

Врач-генетик к.м.н. **Ирина Владимировна Сопрунова** представила доклад о практике клинической оценки пациента с нейропатической формой МПС II на региональном уровне, разобрав клинический случай мальчика, который с рождения находился под наблюдением в областном перинатальном центре с множественными диагнозами, включая врожденную пневмонию, бронхолегочную дисплазию, гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы (ЦНС), анемию и грыжи. В 6 мес у него развилась пневмония, мать первоначально отказалась от госпитализации, но после ухудшения состояния ребенок был госпитализирован, в стационаре выявили регургитацию на клапанах сердца, гепатосplenомегалию и изменения по результатам проведения магнитно-резонансной томографии головного мозга. Фенотипические особенности (экзофтальм, пухлые губы, грыжи) и повторные инфекции насторожили врачей в отношении болезней накопления. Лабораторные анализы подтвердили резкое снижение

активности идуронатсульфатазы и повышение гликозаминогликанов в моче. Генетическое тестирование выявило патогенную мутацию в гене IDS (c.1000G>C), что позволило установить диагноз МПС II (нейропатическая форма) в 7,5 мес. В 9 мес начата ФЗТ идурсульфазой бета (Хантераза), однако после операции по поводу грыжи в 1,5 года у ребенка произошла потеря речевых навыков, что потребовало перехода на интравентрикулярное введение Хантеразы Нейро — нового препарата, зарегистрированного в Российской Федерации. Лечение предусматривает имплантацию устройства для регулярного введения препарата каждые 4 нед, что открывает новые возможности в борьбе с неврологическими осложнениями болезни.

Клинический психолог Российской детской клинической больницы **Ольга Владимировна Менделевич** представила уникальный случай пациента с нейропатической формой МПС II (синдром Хантера). Мальчик в возрасте 1 года 9 мес демонстрировал выраженную задержку речевого развития: слабо реагировал на обращенную речь, а после перенесенной операции по поводу пахово-мошоночной грыжи полностью утратил начавшие формироваться речевые навыки. ЛОР-обследование выявило экссудативный отит и дисфункцию слуховых труб, однако грубых нарушений слуха обнаружено не было. Для уточнения диагноза рекомендовано проведение объективного исследования слуха методом коротколатентных слуховых вызванных потенциалов. Специалисты применили современные психометрические методики, включая специализированные шкалы развития, позволяющие оценить когнитивные, моторные и социально-эмоциональные функции у детей с нарушениями речи, аутизмом и тугоухостью. Несмотря на сохранный контакт, ребенок справлялся лишь с заданиями уровня 6-месячного возраста. Индекс развития составил всего 9,5 балла, что свидетельствует о серьезной задержке, особенно в когнитивной сфере. Эксперт подчеркнула важность ранней диагностики и междисциплинарного подхода в ведении пациентов с нейропатической формой синдрома Хантера, что позволяет своевременно корректировать терапию и улучшать качество жизни детей с этим тяжелым заболеванием.

В рамках научного симпозиума врач-нейрохирург Российской детской клинической больницы **Дмитрий Александрович Рещиков** выступил с докладом «Резервуар Оммайя — особенности ведения пациентов с нейропатической формой МПС II», посвященным современным нейрохирургическим методам лечения

этой тяжелой болезни. Докладчик подробно осветил ключевую задачу нейрохирурга в терапии таких пациентов — установку резервуара Оммайя. Это пластиковое устройство в виде полусфера, которое имплантируется под кожу головы и соединяется с катетером, вводимым в один из желудочков головного мозга. Данная методика, традиционно применяемая при лечении опухолей ЦНС, теперь успешно адаптирована для пациентов с синдромом Хантера. «Процедура установки занимает не более часа и относится к категории технически несложных операций, — подчеркнул Д.А. Рециков. — После имплантации система не требует специального ухода, пациенты могут вести привычный образ жизни, включая обычные гигиенические процедуры». Особое внимание специалист уделил вопросам безопасности: несмотря на простоту эксплуатации, введение препаратов через резервуар требует строгого соблюдения правил асептики и антисептики медицинским персоналом, так как основным потенциальным осложнением является риск инфекционных процессов. Данная методика открывает новые возможности для эффективного лечения пациентов с нейропатической формой МПС II, позволяя регулярно вводить препараты непосредственно в цереброспинальную жидкость. Внедрение этой технологии в клиническую практику значительно улучшает перспективы терапии тяжелых неврологических проявлений заболевания.

Д.м.н. **Светлана Витальевна Михайлова** выступила с докладом «Открытая, пострегистрационная наблюдательная программа оценки нового препарата в реальной клинической практике», в котором представила результаты пострегистрационной наблюдательной программы препарата Хантераза Нейро, подчеркнув его уникальные

терапевтические возможности. Синдром Хантера (МПС II) с частотой 1 случай на 100–170 тыс. новорожденных мальчиков занимает особое место среди орфанных заболеваний, достигая в некоторых азиатских странах 54% от всех случаев мукополисахаридозов. Именно в Японии, где отмечается наибольшая распространенность патологии, в 2021 г. произошла первая регистрация инновационного препарата Хантераза Нейро. Масштабные клинические исследования с участием 31 пациента, включая длительное (более 4 лет) наблюдение за первоначальной группой из 6 участников, продемонстрировали впечатляющую эффективность: снижение уровня патогенного гепарансульфата в ликворе на 72,3% и опережение показателей развития на 18,6 мес по сравнению с контрольной группой при подтвержденном профиле безопасности. Особенностью нового терапевтического подхода стало ежемесячное интравентрикулярное введение препарата в комбинации со стандартной терапией, что принципиально меняет возможности лечения неврологических проявлений болезни.

Как отметила д.м.н. Н.Д. Вашакмадзе, завершая симпозиум, ключевое значение имеет раннее начало терапии — опыт японских коллег свидетельствует, что применение препарата Хантераза Нейро у пациентов с 1 года позволяет достичь значимых улучшений в повседневной жизни, о чем красноречиво говорят отзывы родителей, отмечающих появление у детей новых самостоятельных навыков. В настоящее время препарат уже зарегистрирован в Японии и России. Нато Джумберовна акцентировала внимание на том, что препарат может применяться с ФЗТ, и отметила, что перспективы лечения многих орфанных заболеваний сегодня связывают именно с комбинированной терапией.

Резолюция совета экспертов

Пищевая аллергия: как повысить эффективность традиционных подходов к терапии?

В рамках XXVI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» специалисты обсудили вопросы пищевой аллергии у детей разного возраста, в особенности проблемы эффективности традиционных подходов к терапии пищевой аллергии у детей первого года жизни, в том числе аллергии к белкам коровьего молока.

АКТУАЛИЗАЦИЯ

Частота пищевой аллергии в мире значительно варьирует, составляя в среднем 3–10% у детей и до 10% у взрослых [1, 2]. Отмечается повсеместный рост числа случаев заболевания.

Для детей раннего возраста наиболее значимым аллергеном остается коровье молоко. Аллергия к белкам коровьего молока (АБКМ) часто предшествует развитию других видов пищевой аллергии (к яйцу, арахису и др.), а также респираторных аллергических реакций (бронхиальной астмы и аллергического ринита) [3]. Согласно результатам исследований, около 50% пациентов с АБКМ в младенческом возрасте развивают толерантность к 5 годам, а 75% — к подростковому возрасту [4, 5].

Клиническая картина АБКМ характеризуется **полиорганными аллергическими проявлениями**, затрагивающими желудочно-кишечный тракт, дыхательную систему, кожу. АБКМ может быть причиной анафилаксии. Результаты клинических наблюдений свидетельствуют о том, что у детей с АБКМ чаще встречаются инфекции желудочно-кишечного тракта, кожи, верхних дыхательных путей и среднего уха [6].

Впоследствии дети с АБКМ в 12 раз чаще нуждаются в консультациях специалистов, а также в более частой и длительной госпитализации [7].

Кроме того, аллергические болезни сами по себе оказывают в период обострения существенное влияние на когнитивные функции ребенка, что очень критично в период младенчества, когда особенно активно идет нейроразвитие.

Помимо этого, симптомы АБКМ и элиминационная диетотерапия могут приводить к социальной изоляции, депрессии и тревоге у детей, ухудшению качества жизни родителей и семьи в целом [8, 9].

Неуклонный рост заболеваемости, трудности диагностики, высокая частота интеркуррентных заболеваний, специфика терапии обусловливают бремя АБКМ, ложающееся на систему здравоохранения.

РОЛЬ ДИЕТОТЕРАПИИ

Классической стратегией лечения АБКМ и множественной пищевой аллергии у детей, отраженной в международных и российских клинических рекомендациях, является элиминация причинно-значимых аллергенов. В случае легких проявлений пищевой аллергии и ограниченной сенсибилизации элиминационная диета может выступать в качестве монотерапии [9].

Грудное вскармливание является «золотым стандартом» питания ребенка первого года жизни. Элиминационная диета назначается и кормящей грудью

матери, если доказана причинно-следственная связь проявлений пищевой аллергии у ребенка с питанием матери. Элиминация аллергенов проводится из диеты матери. Однако если грудное вскармливание невозможно, в качестве первой линии терапии у детей с легкими и среднетяжелыми симптомами АБКМ эксперты научных сообществ рекомендуют применение смесей на основе высокогидролизованного белка, а в случае тяжелых форм АБКМ или неэффективности таких смесей — продуктов на основе свободных аминокислот [2, 9–11].

Продолжительность элиминации БКМ, достаточная для формирования толерантности к пищевым аллергенам, составляет не менее 6 мес, а в тяжелых случаях — более 12–18 мес. Наряду с элиминацией аллергена важно восполнять возрастные нутритивные потребности ребенка для его адекватного роста и развития [2, 9–11].

РОЛЬ МИКРОБИОТИ

Перспективной стратегией контроля пищевой аллергии является модуляция микробиоты кишечника. Научные исследования последних десятилетий подтверждают ключевую роль микробиома в развитии правильного иммунного ответа и здоровья младенцев. Известно, что нарушение гомеостаза микробиоты кишечника, вызванное нерациональным вскармливанием, антибиотикотерапией, оперативным родоразрешением и др. может влиять на тонкие механизмы иммунологической толерантности [12].

У здоровых младенцев, находящихся на грудном вскармливании, в составе микробиоты кишечника преобладают *Bifidobacteria*, что отличает ее от микробиоты кишечника детей, получающих искусственное вскармливание [13, 14]. Нарушенные микробные взаимодействия при пищевой аллергии у младенцев неизменно приводят к нарушению колонизации и сдвигу паттерна микробиоты по взросому типу. Так, перекрестные эпидемиологические исследования показали изменение микробиологического состава кала у детей с атопическим дерматитом по сравнению со здоровыми младенцами. Несмотря на варьирование состава микробиоты в зависимости от возраста и стадии аллергического заболевания, как правило, у детей с атопическим дерматитом наблюдается повышение уровня *Clostridia* и *Eubacteria* и снижение *Bifidobacteria* [14–16].

Совершенствование состава специализированных смесей для питания детей с АБКМ направлено на попытку имитировать свойства иммуномодулирующих компонентов грудного молока для поддержки микробиоты и программирования **противоаллергического** и **противоинфекционного** иммунного ответа [13].

NEOCATE SYNEO

В 2025 г. на рынок России выходит смесь на основе аминокислот Neocate SYNEO, специально разработанная для детей с тяжелой АБКМ и множественной пищевой аллергией. Neocate SYNEO — единственная смесь на основе 100% свободных аминокислот, обогащенная синбиотическим комплексом SYNEO и олигосахаридом грудного молока 2'-фукозиллактозой (2'-FL).

Запатентованный синбиотический комплекс SYNEO содержит пребиотические коротко- и длинноцепочечные олигосахарины (scFOS/IcFOS) и пробиотик (*B. breve* M-16V). Пребиотики scGOS/IcFOS количественно и функционально воспроизводят олигосахарины грудного молока, что доказано в более чем 40 международных клинических исследованиях. Пробиотический штамм *B. breve* M-16V выбран из наиболее распространенных видов бифидобактерий грудного молока и кишечника здоровых младенцев на грудном вскармливании [17, 18] за его безопасность и способность уменьшать аллергические реакции [19, 20]. Компоненты комплекса SYNEO работают синергически, способствуя модуляции состава микробиоты кишечника, подобной показателям на грудном вскармливании.

Состав Neocate SYNEO обогащен 2'-FL, которая является наиболее распространенным короткоцепочечным олигосахаридом грудного молока [21]. Синтетическая 2'-FL имеет структуру, идентичную структуре 2'-FL грудного молока, и вместе с scFOS/IcFOS функционально имитирует компоненты олигосахаридов грудного молока. Добавление 2'-FL к Neocate SYNEO обеспечивает смесь большим количеством функциональных ингредиентов, модулирующих работу кишечника, приближая их к иммуномодулирующим компонентам грудного молока.

Безопасность и эффективность аминокислотной смеси, обогащенной комплексом SYNEO, подтверждены как в доклинических испытаниях [19, 22, 23], так и в клинических исследованиях [16, 24–26], проводившихся более 10 лет. Доказана эффективность смеси в купировании симптомов тяжелой пищевой аллергии на 3–14-й день наблюдения [27, 28].

Показано, что применение Neocate SYNEO эффективно модулирует кишечную микробиоту и ее метаболическую активность (повышение уровня бифидобактерий и уменьшение *Eubacter rectale* и *Clostridium coccoides*; снижение pH кала за счет увеличения выработки уксусной и пропионовой короткоцепочечных жирных кислот) у детей как с IgE-, так и не-IgE-опосредованной АБКМ [16, 25–27].

У детей с АБКМ, получавших Neocate SYNEO, в трех рандомизированных контролируемых исследованиях отмечались отсутствие гастроинтестинальных инфекций и отитов, достоверное снижение частоты респираторных инфекций (на 32%), а также снижение потребности в антибиотикотерапии на 47%, в системных противомикробных средствах — на 75%, в лекарственных препаратах для поддержания функционала желудочно-кишечного тракта — на 77,8%, в дерматологических средствах — на 62,8% [24, 25, 27].

Результаты клинических исследований подтверждают экономическую выгоду применения смеси для системы здравоохранения за счет сокращения количества госпитализаций на 55%, визитов к врачу на — 31%, потребности в назначении медикаментов, снижения стоимости лечения пациента — на 452 фунта в сравнении с пациентами, получавшими аналогичные смеси без синбиотического комплекса [6].

Эти преимущества могут быть связаны со значимыми положительными изменениями микробиоты кишечника на фоне приема Neocate SYNEO, которые отмечались уже через 8 нед ее применения и сохранялись до 12 мес, что указывает на нивелирование дисбиоза кишечника у детей с АБКМ [26, 27].

Новые данные клинических исследований Neocate SYNEO свидетельствуют о ключевой роли микробиома кишечника в программировании правильного иммунного ответа при аллергии и о возможностях для повышения эффективности традиционной элиминационной диеты.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Основной целью совета экспертов стало обсуждение повышения эффективности традиционных подходов к терапии пищевой аллергии у детей первого года жизни.

Пищевая аллергия представляет собой серьезную мультидисциплинарную проблему для пациента, его семьи, родителей и врача. В настоящий момент сложно оценить истинную распространенность заболевания, в том числе у детей первого года жизни. Одной из причин является полиморбидность, с которой связано большое количество диагнозов по МКБ — гастроэнтерит, колит, нарушения всасывания, атопический дерматит и др. без указания первопричины — иммунологически опосредованной непереносимости пищевого аллергена. Вторая причина — сложность диагностики, использование различных методик как на поликлиническом этапе, так и в стационаре, ведение ребенка специалистами различных специальностей. В результате отмечаются как к гипо-, так и гипердиагностика заболевания, приводящие к снижению эффективности терапии, увеличению продолжительности и стоимости лечения.

Не стоит забывать и о негативном влиянии аллергии на познавательное развитие ребенка в период обострения болезни, а также на психическое состояние как самого пациента, так и членов его семьи, что существенно снижает качество жизни, связанное со здоровьем.

Участники отметили, что до сих пор сохраняется путаница в терминологии: например, понятие «анафилаксия» часто употребляют ко всем случаям пищевой аллергии; термин «гипоаллергенный» ошибочно применяют к продуктам прикорма, смесям с частично гидролизованным белком, продуктам на основе козьего молока. До сих пор в клинических рекомендациях четко не определены критерии оценки тяжести пищевой аллергии.

Эксперты единогласно согласились с ключевой ролью микробиоты в формировании пренатального и постнатального здоровья ребенка, в связи с чем отметили перспективные возможности программирования иммунного ответа через модуляцию микробиоты с целью усиления эффективности традиционных подходов элиминационной диеты, а также необходимость рациональной антибиотикотерапии для предупреждения развития аллергических заболеваний.

Доказательства эффективности Neocate SYNEO в отношении купирования кожных и гастроинтестинальных симптомов тяжелой АБКМ и множественной пищевой аллергии, приближения кишечной микробиоты к показателям у детей на грудном вскармливании, а также программирования правильного иммунного ответа признаны убедительными.

Особо эксперты отметили доказанное снижение нагрузки на здравоохранение: по сравнению со

стандартной лечебной смесью на основе аминокислот Neocate SYNEO показала значимое снижение случаев инфекционных заболеваний, назначения медикаментов, включая антибиотикотерапию, случаев госпитализаций и обращений к специалистам [6, 16, 24–30].

В обсуждении эксперты отметили важность соблюдения безопасности при использовании продукта у иммунокомпрометированных пациентов. В связи с наличием живых штаммов бифидобактерий и возможным риском развития пробиотического сепсиса на фоне иммуносупрессии смесь не рекомендована недоношенным детям, пациентам с первичными иммунодефицитами, установленным центральным венозным катетером и постпилорическим зондом, с синдромом короткой кишки без полной оценки медицинским работником предлагаемой пользы и риска, а также при невозможности мониторинга состояния пациента. У данной категории пациентов возможно применение аминокислотных смесей без включения пробиотиков, например Neocate LCP или Neocate Junior у детей старше года.

В заключение совет экспертов еще раз обозначил высокую социальную значимость АБКМ и необходимость обеспечения доступности специализированных смесей для ее коррекции, длительность применения которых при тяжелых формах может достигать 18 мес. Для решения этой задачи необходимо инициировать создание регистров детей с АБКМ в регионах Российской Федерации с объединением в федеральный регистр. Данные регистры помогут понять истинную распространенность заболевания, а также оценить потребность в продуктах для лечебного питания детей различных регионов России для дальнейшего планирования их обеспечения.

Кроме того, необходимо продолжить научные исследования, изучающие возможные дополнительные эффекты диетической коррекции, в том числе связанные с улучшением когнитивной сферы ребенка и его ментального здоровья.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Santos AF, Riggioni C, Agache I, et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2023;78(12):3057–3076. doi: <https://doi.org/10.1111/all.15902>
2. Vandenplas Y, Broekaert I, Domellöf M, et al. An ESPGHAN Position Paper on the Diagnosis, Management, and Prevention of Cow's Milk Allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024;78(2):386–413. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003897>
3. Prescott SL, Bougyue GR, Videky D, Fiocchi A. Avoidance or exposure to foods in prevention and treatment of food allergy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(3):258–266. doi: <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e328339ab25>
4. Flom JD, Sicherer SH. Epidemiology of Cow's Milk Allergy. *Nutrients*. 2019;11(5):1051. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11051051>
5. Spergel JM. Natural history of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):813–814. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.01.027>
6. Sorensen K, Meyer R, Grimshaw KE, et al. The clinical burden of cow's milk allergy in early childhood: A retrospective cohort study. *Immun Inflamm Dis*. 2022;10(3):e572. doi: <https://doi.org/10.1002/iid3.572>
7. Danone internal use. UK data. Internal document of Nutricia company.
8. Meyer R, Godwin H, Dziubak R, et al. The impact on quality of life on families of children on an elimination diet for Non-immunoglobulin E mediated gastrointestinal food allergies. *World Allergy Organ J*. 2017;10(1):8. doi: <https://doi.org/10.1186/s40413-016-0139-7>
9. Пищевая аллергия: клинические рекомендации / Союз педиатров России и Российская ассоциация аллергологов
10. Venter C, Meyer R, Groetch M, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guidelines update — XVI — Nutritional management of cow's milk allergy. *World Allergy Organ J*. 2024;17(8):100931. doi: <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2024.100931>
11. EAACI guidelines on the management of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2024;80(1):14–36. doi: <https://doi.org/10.1111/all.16345>
12. Eslami M, Bahar A, Keikha M, et al. Probiotics function and modulation of the immune system in allergic diseases. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020;48(6):771–788. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2020.04.005>
13. Lemoine A, Toulian P, Adel-Patient K, Thomas M. Pre-, pro-, syn-, and Postbiotics in Infant Formulas: What Are the Immune Benefits for Infants? *Nutrients*. 2023;15(5):1231. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15051231>
14. Berni Canani R, Sangwan N, Stefka AT, et al. Lactobacillus rhamnosus GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants. *ISME J*. 2016;10(3):742–750. doi: <https://doi.org/10.1038/ismej.2015.151>
15. Thompson-Chagoyan OC, Vieites JM, Maldonado J, et al. Changes in faecal microbiota of infants with cow's milk protein allergy—a Spanish prospective case-control 6-month follow-up study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(2 Pt 2):e394–e400. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2009.00961.x>

Члены совета экспертов

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, лауреат Премии Правительства РФ в области науки и техники, заведующая кафедрой факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), 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, председатель NITAG РФ, президент Союза педиатров России, паст-президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA), вице-президент Глобального Педиатрического Пульмонологического Альянса (GPPA)

Мигачева Наталья Бегиевна, д.м.н., заведующая кафедрой педиатрии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Новик Геннадий Айзикович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней им. проф. И.М. Воронцова ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, главный аллерголог-иммунолог и главный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России в Северо-Западном федеральном округе РФ

Пампура Александр Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением аллергологии и клинической иммунологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), главный внештатный детский специалист аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения г. Москвы

Пырьева Екатерина Анатольевна, к.м.н., заведующая лабораторией возрастной нутрициологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», доцент кафедры диетологии и нутрициологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

и клинических иммунологов. — 2024. [Pishchevaya allergiya: clinical guidelines. Union of pediatricians of Russia and Russian association of allergists and clinical immunologists. 2024. (In Russ.)]

10. Venter C, Meyer R, Groetch M, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guidelines update — XVI — Nutritional management of cow's milk allergy. *World Allergy Organ J*. 2024;17(8):100931. doi: <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2024.100931>

11. EAACI guidelines on the management of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2024;80(1):14–36. doi: <https://doi.org/10.1111/all.16345>

12. Eslami M, Bahar A, Keikha M, et al. Probiotics function and modulation of the immune system in allergic diseases. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020;48(6):771–788. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2020.04.005>

13. Lemoine A, Toulian P, Adel-Patient K, Thomas M. Pre-, pro-, syn-, and Postbiotics in Infant Formulas: What Are the Immune Benefits for Infants? *Nutrients*. 2023;15(5):1231. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15051231>

14. Berni Canani R, Sangwan N, Stefka AT, et al. Lactobacillus rhamnosus GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants. *ISME J*. 2016;10(3):742–750. doi: <https://doi.org/10.1038/ismej.2015.151>

15. Thompson-Chagoyan OC, Vieites JM, Maldonado J, et al. Changes in faecal microbiota of infants with cow's milk protein allergy—a Spanish prospective case-control 6-month follow-up study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(2 Pt 2):e394–e400. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2009.00961.x>

16. Candy DCA, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, et al. A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants. *Pediatr Res.* 2018;83(3):677–686. doi: <https://doi.org/10.1038/pr.2017.270>.
17. Soto A, Martín V, Jiménez E, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in human breast milk: influence of antibiotic therapy and other host and clinical factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(1):78–88. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000347>
18. Mikami K, Kimura M, Takahashi H. Influence of maternal bifidobacteria on the development of gut bifidobacteria in infants. *Pharmaceuticals.* 2012;5(6):629–642. doi: <https://doi.org/10.3390/ph5060629>
19. Hougee S, Vriesema AJ, Wijering SC, et al. Oral treatment with probiotics reduces allergic symptoms in ovalbumin-sensitized mice: a bacterial strain comparative study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;151(2):107–117. doi: <https://doi.org/10.1159/000236000>
20. Taniuchi S, Hattori K, Yamamoto A, et al. Administration of Bifidobacterium to Infants with Atopic Dermatitis: Changes in Fecal Microflora and Clinical Symptoms. *The Journal of Applied Research.* 2005;5(2):387–396.
21. Erney RM, Malone WT, Skelding MB, et al. Variability of human milk neutral oligosaccharides in a diverse population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30(2):181–192. doi: <https://doi.org/10.1097/00005176-200002000-00016>
22. Schouten B, van Esch BC, Hofman GA, et al. Cow milk allergy symptoms are reduced in mice fed dietary synbiotics during oral sensitization with whey. *J Nutr.* 2009;139(7):1398–403. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.109.108514>
23. de Kvit S, Saeland E, Kraneveld AD, et al. Galectin-9 induced by dietary synbiotics is involved in suppression of allergic symptoms in mice and humans. *Allergy.* 2012;67(3):343–352. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02771>
24. Harvey BM, Langford JE, Harthoorn LF, et al. Effects on growth and tolerance and hypoallergenicity of an amino acid-based formula with synbiotics. *Pediatr Res.* 2014;75(2):343–351. doi: <https://doi.org/10.1038/pr.2013.211>
25. Burks AW, Harthoorn LF, Van Ampting MT, et al. Synbiotics-supplemented amino acid-based formula supports adequate growth in cow's milk allergic infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(4):316–322. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.12390>
26. Fox AT, Wopereis H, Van Ampting MTJ, et al. A specific synbiotic-containing amino acid-based formula in dietary management of cow's milk allergy: a randomized controlled trial. *Clin Transl Allergy.* 2019;9(1):5. doi: <https://doi.org/10.1186/s13601-019-0241-3>
27. Chatchatee P, Nowak-Wegrzyn A, Lange L, et al. Tolerance development in cow's milk-allergic infants receiving amino acid-based formula: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(2):650–658. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.06.025>
28. Wan M, Yang X. Maternal exposure to antibiotics and risk of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr.* 2023;11:1142069. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1142069>
29. Zhuang C, Liao X, Fu M, et al. Association between the use of antibiotics during pregnancy and obesity in 5-year-old children. *Transl Pediatr.* 2021;10(6):1686–1691. doi: <https://doi.org/10.21037/tp-21-220>
30. Sorensen K, Cawood AL, Gibson GR, et al. Amino Acid Formula Containing Synbiotics in Infants with Cow's Milk Protein Allergy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2021;13(3):935. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13030935>

Симпозиумы

«Индивидуальные стратегии лечения ОРИ: интеграция симптоматической терапии и иммунотерапии» и «Частые вопросы о тонзиллитах»

В рамках XXVI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» ведущие отечественные специалисты представили современные подходы к ведению пациентов с часто встречающимися на приеме у педиатра заболеваниями, преимущественно инфекционного генеза.

Первый симпозиум — «Индивидуальные стратегии лечения ОРИ: интеграция симптоматической терапии и иммунотерапии» — был посвящен тактике ведения пациентов с острой респираторной инфекцией (ОРИ), в том числе у часто болеющих детей. В своем докладе «Дифференцированный подход к симптоматическому лечению кашля при острых респираторных инфекциях у детей» врач-педиатр д.м.н. **Татьяна Владимировна Туirty** подчеркнула, что кашель является естественным защитным механизмом, однако при определенных условиях может стать маркером серьезных патологий или привести к осложнениям. Лектор отметила, что ОРИ, вызываемые разнообразными вирусами (грипп, коронавирусы, риновирусы и др.), часто сопровождаются кашлем, который сохраняется до 3 нед., а в некоторых случаях — до 6 нед. У детей раннего возраста отсутствие адекватного лечения повышает риск тяжелого течения инфекции, осложнений и, как следствие, госпитализаций. Кашель не только нарушает качество жизни, становясь причиной нарушений сна у 88% детей и 72% родителей, но и создает значительную социально-экономическую нагрузку из-за пропусков школы, детского сада и рабочих дней.

Т.В. Туirty напомнила, что ключевым элементом в поддержании здоровья дыхательных путей является мукоцилиарный клиренс, в норме реснитчатый эпителий эффективно выводит слизь, однако при ОРИ секрет становится вязким, превращаясь в трудноотделяемую мокроту. Докладчик обратила внимание, что выбор терапии должен основываться на характере кашля, его длительности и патогенетических механизмах.

В отношении лечения сухого (непродуктивного) кашля, особенно сопровождающегося синдромом кашлевой гиперчувствительности, Т.В. Туirty упомянула о препаратах периферического действия, таких как леводропропизин (например, Левопронт). Данный препарат, ингибируя передачу сигналов от гиперчувствительных С-волокон, снижает частоту, интенсивность сухого кашля и сокращает его продолжительность почти вдвое, что подтверждено клиническими исследованиями с участием 443 детей. Противокашлевое действие препарата проявляется уже на 1-й день применения (рис. 1) и позволяет уменьшить частоту ночных пробуждений, связанных с приступами кашля. При влажном (продуктивном) кашле с вязкой мокротой предполагается использование мукорегуля-

торов, например карбоцистеина лизина моногидратата (например, Флуифорт), который нормализует реологические свойства слизи за счет прямого действия на бокаловидные клетки и улучшает мукоцилиарный транспорт, обладает противовоспалительным и антиоксидантным действием. Были представлены результаты клинических исследований, демонстрирующие его эффективность и безопасность у детей с 2 лет, а также преимущества перед классическими муколитиками. Так, уже к 4-му дню терапии вязкость мокроты снижается в 3,5 раза (рис. 2), а скорость мукоцилиарного транспорта увеличивается в 1,5 раза. За счет добавления к карбоцистеину аминокислоты лизин удалось улучшить фармакокинетические свойства препарата и повысить его безопасность.

Т.В. Туirty напомнила, что растительные отхаркивающие средства и препараты центрального действия имеют ограниченное применение в педиатрии из-за низкой доказательной базы и риска побочных эффектов, и подчеркнула, что основной акцент в терапии должен быть сделан на индивидуальный подход — дифференциация типа кашля, учет возраста пациента и данных диагностики позволяют не только ускорить выздоровление, но и предотвратить осложнения.

В заключение докладчик отметила, что рациональный выбор терапии, основанный на понимании патогенеза и учитывающий современные клинические рекомендации, способствует не только купированию симптомов, но и значительному улучшению качества жизни детей и их семей.

В рамках симпозиума врач аллерголог-иммунолог к.м.н. **Анна Александровна Алексеева** представила доклад, посвященный персонализированному подходу к иммунотерапии у часто болеющих детей. Она напомнила, что часто болеющие дети — это не диагноз, а группа диспансерного наблюдения, включающая детей с более чем 6–8 эпизодами ОРИ в год, затяжным течением заболеваний (свыше 14 дней) и склонностью к осложненному течению инфекций. Данная проблема приводит к снижению качества жизни, эмоциональному стрессу в семьях и значительным экономическим затратам. Также она отметила, что для иммунной системы детей, особенно с аллергией, характерно смещение баланса в сторону Th2-ответа, что повышает восприимчивость к инфекциям.

Лектор акцентировала внимание на необходимости комплексного подхода к диагностике и лечению инфек-

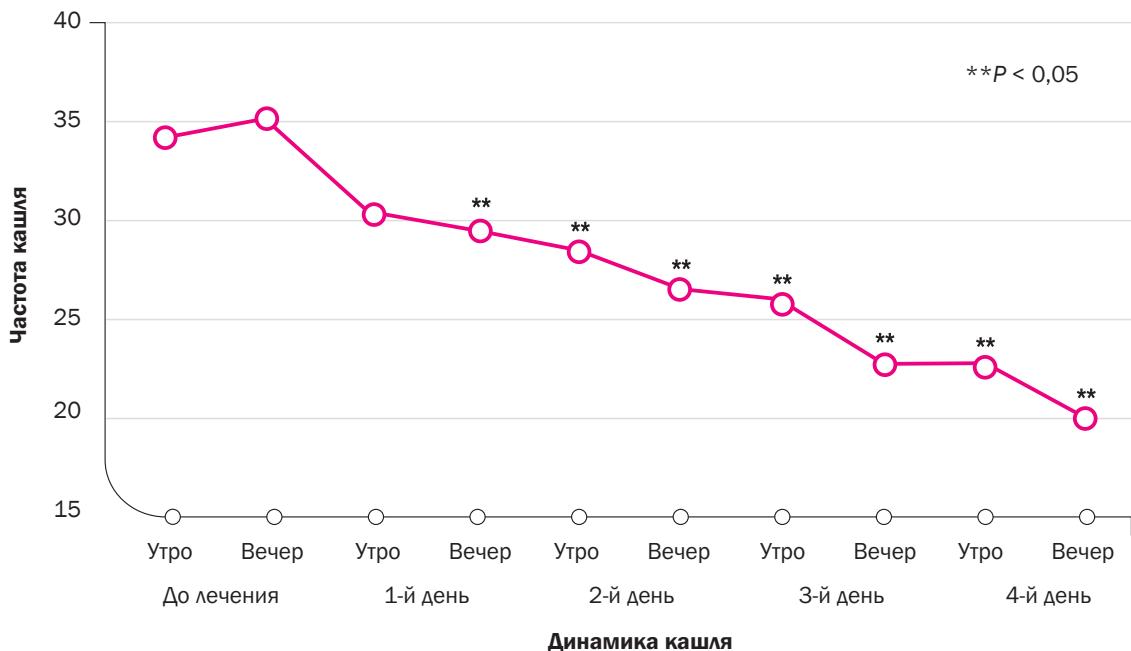


Рис. 1. Динамика приступов сухого кашля в группе, принимавшей леводропропизин

ций: исключение первичных иммунодефицитов у детей с частыми ОРИ, санация хронических очагов инфекции, коррекция режима дня, питания и уровня витамина D. А.А. Алексеева также отметила, что важную роль играют как специфическая профилактика, которая заключается в проведении вакцинации, так и неспецифическая — в виде применения иммуномодуляторов с доказанной эффективностью (по результатам метаанализа — уменьшение частоты инфекций на 40%).

Особое внимание докладчик уделила классификации иммунотропных средств, выделив синтетический иммуномодулятор пидотимод (например, Имунорикс), применяемый во врачебной практике более 30 лет, преимущества которого заключаются в точной молекуллярной структуре, безопасности и отсутствии посторонних примесей, свойственных биологическим аналогам. Пидотимод влияет на врожденный и адаптивный имму-

нитет — стимулирует секреторный иммуноглобулин A, активирует макрофаги, натуральные киллеры и смешает баланс иммунного ответа с Th2 на Th1, что особенно важно для детей с аллергияй.

А.А. Алексеева представила результаты клинических исследований, подтверждающих эффективность пидотимода. Так, в исследовании 2008 г. с участием 120 детей, проведенном итальянскими коллегами, препарат сократил длительность симптомов ОРИ и улучшил фагоцитоз. Еще одно многоцентровое исследование — под руководством профессора Л.С. Намазовой-Барановой — показало снижение количества повторных рецидивов ОРИ практически в 2 раза в первые 2–3 мес после применения пидотимода (рис. 3). В отечественном многоцентровом исследовании у 78 детей с аллергическими заболеваниями прием пидотимода снизил частоту ОРИ в 2 раза, а также уменьшил потребность в проведении

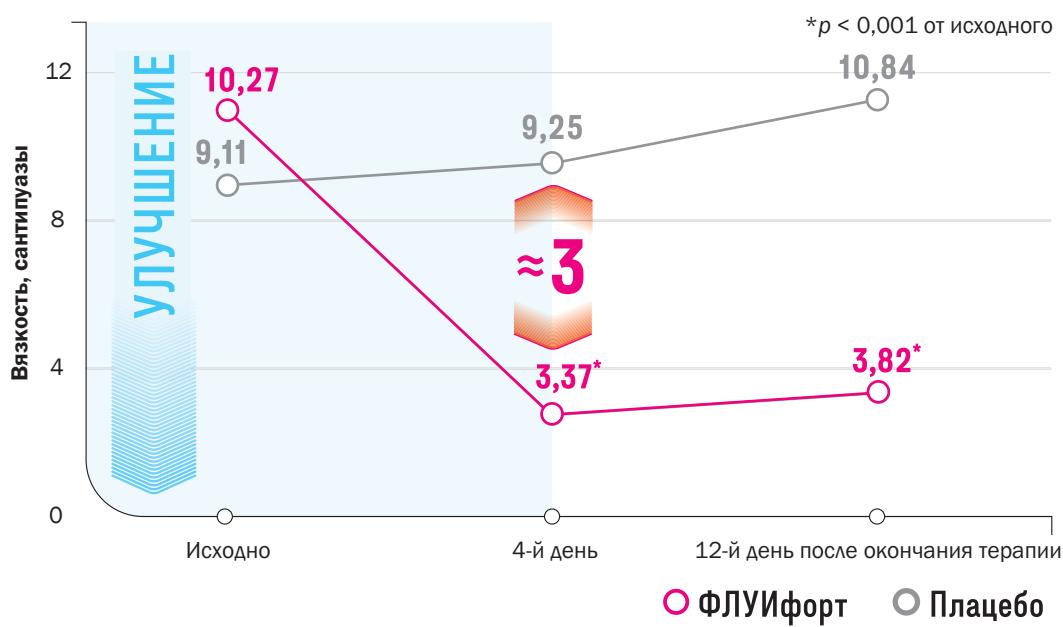


Рис. 2. Динамика вязкости мокроты в сравниваемых группах

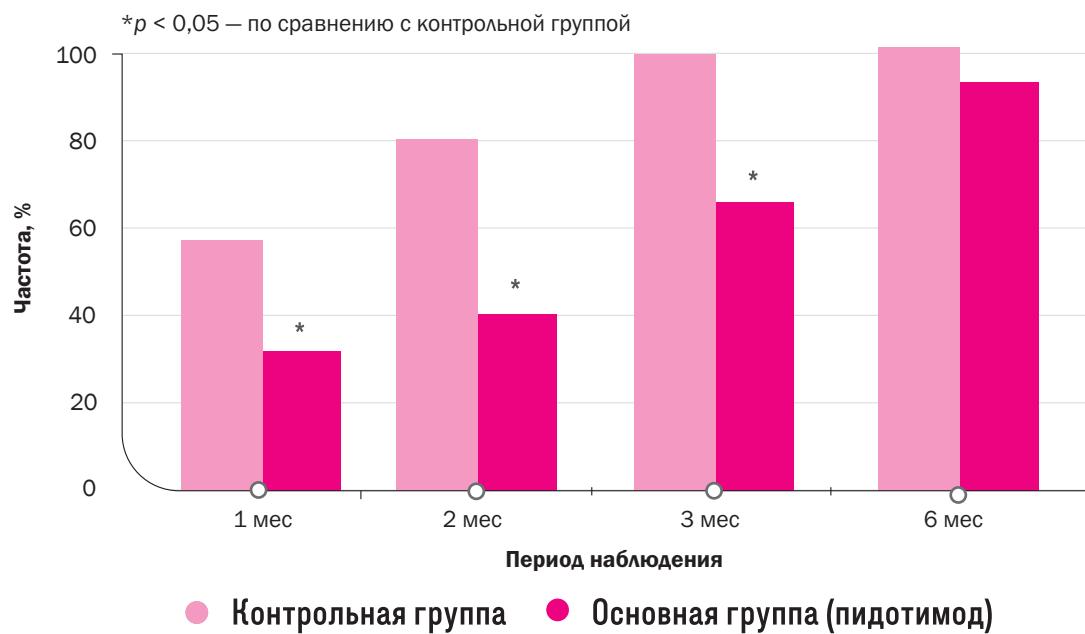


Рис. 3. Динамика заболеваемости острыми респираторными инфекциями в сравниваемых группах за период исследования

антибактериальной терапии и нормализовал уровень IL-8, а в исследовании с участием 132 детей из КНР отмечались рост интерферона гамма (IFN- γ), ускоренное разрешение симптомов ОРИ и снижение уровня провоспалительных цитокинов.

Также были продемонстрированы результаты метаанализа 29 рандомизированных клинических исследований, которые показали, что пидотимод сокращает длительность инфекций, уменьшает потребность в антибактериальной терапии и госпитализации, а его безопасность сопоставима с плацебо. Препарат включен в рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), разрешен с 3 лет и подходит как для лечения, так и для профилактики инфекций верхних и нижних дыхательных путей, а кроме того — мочевыделительной системы. Удобная жидкая форма без сахара и спирта облегчает применение у детей, включая тех, кто испытывает трудности с применением лекарственных средств в таблетированной форме.

В заключение А.А. Алексеева отметила, что пидотимод сочетает доказанную эффективность, безопасность и удобство применения, становясь оптимальным выбором для часто болеющих детей, включая пациентов с аллергией, и подчеркнула, что рациональная иммунотерапия, основанная на персонализированном подходе и данных клинических исследований, позволяет снизить медико-социальную нагрузку и улучшить качество жизни семей.

Второй симпозиум — «Частые вопросы о тонзиллите» — был посвящен вопросам диагностики и лечения различных форм тонзиллита у детей. Открыла симпозиум врач-оториноларинголог к.м.н. **Ирина Валерьевна Зеленкова**, которая подчеркнула необходимость дифференциальной диагностики при жалобах на боль в горле у детей. Она отметила, что основными причинами болевого синдрома могут быть острый или хронический тонзиллит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), абсцессы глотки и травмы, а визуальный осмотр часто недостаточен для точной диагностики, особенно на фоне нерационального применения антибиотиков, которое искажает клиническую картину.

И.В. Зеленкова напомнила, что для детей старше 3 лет с симптомами тонзиллита обязательным является проведение стрептатеста, позволяющего выявить бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА), шкала Мак-Айзека помогает оценить вероятность бактериальной инфекции, но имеет ограничения — например, в случаях, когда инфекционный мононуклеоз может имитировать бактериальную ангину, а антибиотикотерапия, согласно клиническим рекомендациям, назначается только при подтвержденном БГСА или высокой вероятности бактериальной инфекции по шкале Мак-Айзека.

Ключевой задачей симптоматической терапии докладчик назвала купирование боли в горле, которая особенно тяжело переносится детьми. В качестве примера эффективного средства она выделила кетопрофена лизина моногидрат, а именно препарат ОКИ гранулы — нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), разрешенный для системного применения у детей с 6 лет, механизм действия которого основан на ингибировании брадикининов — медиаторов боли, активно высвобождающихся при вирусных инфекциях.

И.В. Зеленкова отметила, что ОКИ гранулы обеспечивает противовоспалительный, анальгетический (длится до 8 ч, что делает оптимальным применение препарата перед сном) и жаропонижающий эффекты, а наличие лизина в составе улучшает всасывание препарата, снижает риск гастропатии и усиливает проникновение действующего вещества в очаг воспаления. Для местной терапии оптимальная топическая форма препарата ОКИ — раствор для полоскания, имеющий в своем составе кетопрофена лизиновую соль, преимуществом которой является быстрое проникновение в ткани ротовоглотки, однако у детей младшего возраста их использование затруднено из-за сложностей контроля процедуры.

Отдельно лектор остановилась на хроническом тонзиллите, подчеркнув его гипердиагностику и избыточное назначение антибиотиков, маскирующее истинную клиническую картину, напомнив, что критериями диагностики служат признаки Гизе, Зака и Преображенского, рубцовые изменения миндалин, спайки между миндалинами и небными дужками, а также казеозные пробки

и регионарная лимфаденопатия. И.В. Зеленкова подчеркнула, что хронизация воспаления возникает из-за нарушения дренажа крипт миндалин, что приводит к застою патологического содержимого и повышает риск осложнений, таких как паратонзиллярный абсцесс — опасное состояние с риском медиастинита и сепсиса, и обратила внимание, что ранее показанием к тонзиллэктомии были 6 и более ангин в год, но сегодня подход стал более индивидуальным.

Также докладчик уделила внимание и ГЭРБ — еще одной частой причине боли в горле: транзиторное расслабление пищеводных сфинктеров, которое встречается у детей после перенесенных ОРИ, приводит к забросу желудочного содержимого в глотку, что может сопровождаться болезненными ощущениями в области горла и шеи. При проведении эндоскопии врачом-оториноларингологом могут быть выявлены косвенные признаки ГЭРБ в виде фибринозного наложения на язычной мин-

далине. Также к методам диагностики ГЭРБ относится ультразвуковое исследование брюшной полости с водно-сифонной пробой, которое имеет преимущества у детей младшего возраста за счет своего простого и доступного применения.

Подводя итог, И.В. Зеленкова обратила внимание, что тактика при боли в горле требует комплексного подхода: исключения ГЭРБ и абсцессов, рационального использования препаратов, в том числе ОКИ, а также предотвращения необоснованной антибиотикотерапии, что снижает риски осложнений, минимизирует гипердиагностику и улучшает качество оказания медицинской помощи детям.

Таким образом, экспертами были обсуждены основные критерии дифференциальной диагностики ОРИ, а также продемонстрированы современные и эффективные подходы к лечению различных острых состояний инфекционного генеза, в том числе у часто болеющих детей.

Симпозиум

«Железодефицитные состояния у детей — скрытые угрозы и очевидные проблемы»

В рамках XXVI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» специалисты обсудили вопросы латентного дефицита железа и железодефицитной анемии у детей и подростков; были освещены фармакологические свойства различных препаратов железа, их эффективность, безопасность и переносимость в педиатрической практике, а также юридические аспекты назначения железосодержащих лекарственных средств.

Симпозиум открыл д.м.н., профессор **Вениамин Михайлович Чернов**, который представил актуальные данные о распространенности латентного дефицита железа (ЛДЖ) и железодефицитной анемии (ЖДА) у детей и подростков: среди всех железодефицитных состояний на долю ЛДЖ приходится около 70%, тогда как ЖДА диагностируется в 30% случаев. Отдельное внимание было удалено группам наибольшего риска по развитию дефицита железа, к которым, по данным Всемирной организации здравоохранения, относятся дети первого года жизни и подростки, что связано с интенсивным ростом в эти периоды и повышенной потребностью в железе. Было упомянуто, что среди детей раннего возраста наиболее подвержены развитию железодефицитных состояний доношенные дети с 4 мес жизни, находящиеся на грудном вскармливании; недоношенные дети; дети с низкой массой тела при рождении. В то время как среди детей подросткового возраста в группу риска относят девушки (из-за менструаций и возможных ограничений в питании); юношей (ввиду высокой физической активности); подростков с перенесенной ранее ЖДА. Докладчик отметил, что принципы лечения ЖДА, сформулированные еще в 1981 г. Л.И. Идельсоном, остаются актуальными до сих пор: возмещение дефицита железа без применения лекарственных средств невозможно; предпочтительным является пероральный путь применения железосодержащих препаратов; лечение ЖДА не должно прекращаться сразу после нормализации уровня гемоглобина (необходимо отслеживать показатели ферритина); применение гемотрансфузий возможно только по жизненным показаниям. В.М. Чернов сделал акцент на том, что современные тенденции лечения ЖДА включают в себя преимущественное применение комплексных препаратов трехвалентного железа, обладающих высокой эффективностью и хорошей переносимостью, особенно при длительном лечении (3–6 мес), использование жидких форм препаратов железа (капли, сиропы) у детей младшего возраста. Лектор напомнил о критериях оценки эффективности терапии ЖДА: повышение уровня гемоглобина в ретикулоцитах, выраженный ретикулоцитарный ответ к 7–10-му дню терапии, нарастание концентрации гемоглобина к 4-й нед лечения, регресс клинических симптомов анемии в течение 1–3 мес от начала терапии, восстановление запасов железа в организме, подтверждаемое уровнем ферритина выше 30 нг/мл, а также о причинах неэффективности: неверная постановка диагноза, некорректный выбор дозировки препаратов железа, недостаточная продолжительность терапии, нарушение абсорбции

железа в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), низкая переносимость препаратов и, как следствие, плохая приверженность лечению. Отдельно было отмечено, что предпочтение в терапии ЖДА следует отдавать трехвалентному железу ввиду лучшего профиля безопасности для ЖКТ, сниженной токсичности по сравнению с препаратами двухвалентного железа и отсутствия риска передозировки благодаря контролируемому механизму всасывания.

В следующем докладе д.м.н., профессор **Евгения Валерьевна Ших** продемонстрировала сравнительный анализ фармакологических свойств препаратов двух- и трехвалентного железа. Было показано, что препараты двухвалентного железа имеют ряд недостатков: симптомы поражения ЖКТ, плохая переносимость, неприятный металлический привкус лекарственного средства, окрашивание эмали зубов. В то время как у препаратов трехвалентного железа отмечаются следующие преимущества: контролируемое всасывание, исключающее передозировку, отсутствие раздражающего воздействия на слизистую оболочку ЖКТ, лучшая переносимость по сравнению с препаратами двухвалентного железа и, как следствие, лучшая приверженность терапии. Докладчик рассказала о современных препаратах железо-протеиновых комплексов (например, Ферлатум, Ферлатум Фол), которые представляют собой соединение трехвалентного железа, стабилизированное казеиновым белком. В составе препаратов ионы железа (Fe^{3+}) окружены сукцинилат-анионами и пептидными фрагментами, что обеспечивает защиту слизистой оболочки ЖКТ от раздражающего действия, железо активно всасывается в двенадцатиперстной кишке при участии специфических белков-переносчиков, что способствует высокой биодоступности. Дополнительным преимуществом представленных препаратов является возможность достижения терапевтического эффекта при использовании более низких доз, что особенно важно в педиатрической практике. Е.В. Ших отметила, что эссенциальные компоненты кроветворения, к которым относятся фолиевая кислота, содержащаяся в современных препаратах (например, Ферлатум Фол), способствуют активации эритропозза, предотвращению мегалобластического типа кроветворения и повышают эффективность фармакотерапии. Таким образом, препараты с активными метаболитами фолиевой кислоты имеют более высокую биодоступность и могут достигать более высоких концентраций в плазме крови, а также применяться у пациентов с полиморфизмом генов фолатного цикла, который встречается у 20–75% людей.

Следующий докладчик, врач детский онколог **Алина Ануарбиевна Керейтова**, рассказала о проводимом на базе ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» клиническом постмаркетинговом исследовании эффективности и безопасности применения препарата железа протеин сукцинилат + кальция фолинат пентагидрат (Ферлатум Фол). Из запланированных 120 участников в возрасте от 6 мес до 5 лет на данный момент исследование завершили 86 детей с ЖДА 1-й и 2-й степени, получавших вышеупомянутый препарат трехвалентного железа. У пациентов в 100% случаев отсутствовали жалобы и клинические проявления болезни к концу терапии, отмечались увеличение числа ретикулоцитов на 2–3% по сравнению с исходными на 7–10-й день терапии и прирост концентрации гемоглобина на 10 г/л на 30-й день терапии, отсутствовали нежелательные явления в ходе исследования; в 39% случаев отмечалось повышение концентрации сывороточного ферритина выше 30 мкг/л. Таким образом, подтверждается безопасность и эффективность применения препарата железа протеин сукцинилат + кальция фолинат пентагидрат в терапии ЖДА у детей.

Завершил симпозиум медицинский юрист к.м.н., доцент **Иван Олегович Печерей** с докладом о юридических аспектах назначения препаратов железа. Он напомнил, что, согласно статье 37 Федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», медицинская помощь организуется и оказывается в соответствии с положением об организации медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти; в соответствии с порядками

оказания медицинской помощи, утверждаемыми уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями; на основе клинических рекомендаций; с учетом стандартов медицинской помощи, утверждаемых уполномоченным федеральным органом исполнительной власти. Докладчик упомянул, что существуют клинические рекомендации и федеральные стандарты оказания медицинской помощи при ЖДА у детей и взрослых, которые должны принимать во внимание педиатры в своей практической деятельности. Отдельно было подчеркнуто, что в случае отсутствия упоминания конкретного лекарственного средства в клинических рекомендациях необходимо обратиться к его инструкции по медицинскому применению. Если в ней указаны соответствующие показания и они присутствуют у пациента, назначение такого препарата считается правомерным. Таким образом, при назначении лекарственного средства обязательно следует учитывать его инструкцию по медицинскому применению; назначение препаратов может осуществляться как в рамках клинических рекомендаций, так и на основании показаний, указанных в инструкции.

В заключение эксперты отметили, что железодефицитные состояния остаются актуальной проблемой педиатрии, а современные препараты трехвалентного железа на белковой матрице показывают высокую эффективность и безопасность, обеспечивая хорошую приверженность пациентов терапии. Применение жидких форм и комбинированных препаратов с фолатами открывает новые перспективы для лечения ЖДА у детей.

FDA одобрило новую комбинированную менингококковую вакцину

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило Рептименву, комбинированную вакцину для защиты от менингококковой инфекции для людей в возрасте от 10 до 25 лет.

Вакцина объединяет в себе компоненты, вызывающие иммунный ответ, двух одобренных компанией вакцин — Bexsero и Menveo — для защиты от пяти наиболее распространенных штаммов менингококковых бактерий — A, B, C, W и Y.

Одобрение вакцины было основано на данных позднего исследования с участием около 3650 человек в возрасте от 10 до 25 лет, которые показали, что комбинированная вакцина столь же эффективна, как Bexsero и Menveo, в защите от пяти наиболее распространенных штаммов менингококковых бактерий.

Источник: <http://www.medicus.ru/news/pharma/fda-ssha-odobrilo-kombinirovannuyu-meningokokkovuyu-vakcinnu-gsk-182234.shtml>

FDA одобрило новый антибиотик для лечения ИМП

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило препарат Blujера (гепотидацин) для лечения взрослых женщин (весом 40 кг и более) и детей (12 лет и старше весом 40 кг и более) с неосложненными инфекциями мочевыводящих путей, вызванных бактериями *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii complex*, *Staphylococcus saprophyticus* и *Enterococcus faecalis*.

Это первый в своем классе пероральный антибиотик для лечения инфекций с новым механизмом действия. Препарат содержит гепотидацин — первый в своем

классе триазааценафтиленовый антибактериальный препарат, действие которого направлено на два ключевых фермента, необходимых бактериям *E. coli* для самопропагандирования и выживания.

Одобрение было основано на результатах фазы III исследований EAGLE-2 и EAGLE-3, которые продемонстрировали его высокую эффективность по сравнению с нитрофурантоином (существующая стандартная терапия). Терапевтический успех наблюдался у 50,6% пациентов.

Источник: <https://www.drugs.com/history/blujera.html>

FDA одобрило первый препарат для людей с синдромом Прадера – Вилли

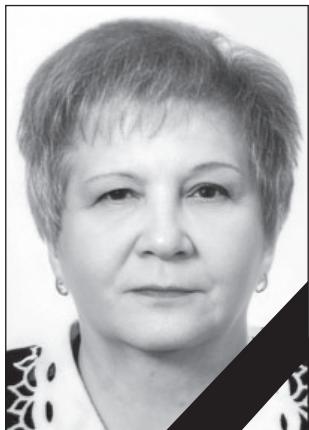
Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило Vykat XR (диазоксид холин) — первое лекарство от неутолимого голода (гиперфагии), связанного с редким генетическим заболеванием — синдромом Прадера – Вилли, для взрослых и детей от 4 лет.

Синдром Прадера – Вилли — редкое генетическое заболевание, характеризующееся гиперфагией (чувство сильного, постоянного голода), поведенческими проблемами, когнитивными нарушениями, низким мышечным тонусом, низким ростом (если не проводится лечение гормоном роста), накоплением избыточного жира в организме, задержками развития и неполным половым развитием.

Эффективность препарата была установлена в течение 16-недельного периода рандомизированного исследования отмены в исследовании 2-RWP (исследование C602-RWP) — многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования фазы III. У лиц, рандомизированных для перехода на плацебо, наблюдалось статистически значимое ухудшение гиперфагии по сравнению с лицами, которые оставались на Vykat XR. До участия в рандомизированном периоде отмены все лица получали двойное слепое и/или открытое лечение препаратом средней продолжительностью 3,3 года.

Источник: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-vykat-xr-diazoxide-choline-hyperphagia-prader-willi-syndrome-6483.html>

Памяти Евгении Ивановны Шабуниной (22.03.1942–22.02.2025)



С глубоким прискорбием сообщаем, что 22 февраля 2025 г. на 83-м году жизни не стало известного педиатра и ученого, профессора, доктора медицинских наук Евгении Ивановны Шабуниной.

В стенах Нижегородского института педиатрии (ранее НИИ детской гастроэнтерологии) Евгения Ивановна трудилась более 45 лет. Здесь она прошла путь от младшего научного сотрудника до профессора. С 2000 г. была заместителем директора по научной работе, с 2011 по 2014 г. — директором института, до 2017 г. — главным научным сотрудником.

В 1980 г. Е.И. Шабунина успешно защитила кандидатскую, а в 1991 г. — докторскую диссертацию, посвященную патогенетическому обоснованию иммuno-модулирующей и мембраностабилизирующей терапии при хроническом гепатите у детей.

Она является автором почти 400 научных публикаций, под ее руководством выполнено 5 докторских и 17 кандидатских диссертаций. Научные исследования, проведенные под началом и при непосредственном участии Евгении Ивановны, касались наиболее актуальных проблем детской гастроэнтерологии: хронических болезней печени, билиарного тракта, гастродуоденальной области, патологии кишечника. Она последовательно проводила работу по поиску и внедрению новых научных технологий по диагностике, лечению, профилактике заболеваний органов пищеварения у детей. Ее научные труды по болезням печени внесли весомый вклад в формирование нового научного направления — гепатологии детского возраста.

Велика роль Е.И. Шабуниной в организации и развитии гастроэнтерологической службы нашей страны.

Проведенные под ее руководством научные исследования послужили обоснованием для ряда приказов Минздрава России, регламентирующих профилактику, раннюю диагностику и лечение болезней органов пищеварения у детей. При непосредственном участии Евгении Ивановны на базе института был создан Республиканский центр детской гастроэнтерологии, а также региональные центры муковисцидоза и воспалительных заболеваний кишечника.

Е.И. Шабунина была членом диссертационного совета по педиатрии, внутренним болезням и радиологии при Нижегородской медицинской академии (ныне Приволжский исследовательский медицинский университет), членом редакционных советов журналов «Российский педиатрический журнал» и «Детская гастроэнтерология». За большие заслуги в деле охраны здоровья детей Евгении Ивановне было присвоено звание «Заслуженный врач Российской Федерации», она награждена почетным знаком «Отличник здравоохранения», является лауреатом премии И.Н. Блохиной за работы в области медицинской биотехнологии.

Евгения Ивановна была неравнодушным и творческим человеком, беззаветно преданным своему делу. Высочайший профессионализм, целеустремленность, мудрость, трудолюбие и самоотдача снискали ей заслуженное признание и глубокое уважение коллег, многочисленных учеников, специалистов России. Она навсегда останется примером яркого ученого и наставника. Ее отличали искреннее внимание и желание помочь людям, доброта, скромность.

Светлая память о Евгении Ивановне Шабуниной навсегда останется в наших сердцах.

Коллектив Института педиатрии
Приволжского исследовательского
медицинского университета

К словам прощания с выдающимся российским
педиатром Евгенией Ивановной Шабуниной
присоединяется Союз педиатров России