



## ОТ РЕДАКЦИИ

## НЕДЕТСКАЯ ПРОБЛЕМА

Александр  
Григорьевич  
РУМЯНЦЕВ

Д.м.н., академик РАН, научный руководитель  
ФБГУ «НМИЦ детской гематологии,  
онкологии и иммунологии имени Дмитрия  
Рогачева» Минздрава России, Москва

## Уважаемые коллеги!

Специальный выпуск нашей газеты выходит в свет летом, в пору отпусков. А она, эта пора, хороша тем, что можно не только отдохнуть, но и в свободное время приобрести новые знания, повысив уровень самоподготовки по актуальным проблемам педиатрии. Ведь образовательный процесс в медицине не прекращается никогда! В этом выпуске газеты затронута дискуссионная тема о том, что атеросклероз не заболевание, а своего рода общебиологический процесс, стартующий еще внутриутробно в организме плода. Поэтому начинать профилактику атеросклероза нужно еще в период гестации. Ведь заниматься предупреждением атерогенеза у младенцев, по мнению авторов статьи, в ряде случаев уже поздно. И это не говоря о детях постарше и подростках с нарушениями липидного обмена!

В газете нашлось место для статьи о нейтрофиброматозе 1-го типа, который встречается достаточно часто — у одного из 2,5–6 тысяч новорожденных, и для материала о синдроме Хантера — орфанном заболевании, которым во всем мире страдают около двух тысяч человек. Обе патологии объединяют два общих момента: зависимость прогноза жизни маленького пациента от как можно более ранней диагностики заболевания и наличие в арсенале педиатра современных препаратов, которые помогают взять обе эти сложные нозологии под контроль, предупредив или ликвидировав связанные с ними осложнения.

На фоне обсуждения фундаментальных вопросов педиатрии текст о правилах ведения медицинской документации может показаться недостаточно глубоким, выпадающим из актуальной повестки, однако эта тема крайне важна для каждого врача и медучреждения, где он работает. Ведь от того, правильно ли заполнена медкарта больного, порой зависит не только репутация доктора, но и его свобода. Неслучайно же вопросы регламентации ведения медкарт содержатся в целом ряде федеральных законов, которые обязан знать каждый педиатр.

# Атерогенные нарушения у детей и подростков

*Невероятно, но факт: заниматься профилактикой атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) у младенцев в ряде случаев уже поздно, ведь оно берет начало еще во внутриутробном периоде. Что же тогда говорить о детях, выросших из пеленок, и подростках: те из них, у кого обнаруживаются расстройства липидного обмена или факторы риска атерогенных нарушений, требуют самого пристального внимания!*

Евгений  
Васильевич  
НЕУДАХИН

Д.м.н., профессор кафедры детских болезней  
№ 2 ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова»  
Минздрава России, почетный профессор  
Тверской медицинской академии, главный  
научный сотрудник ГБУЗ «НПЦ специализиро-  
ванной медицинской помощи детям имени  
В.Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента  
здравоохранения Москвы

Илья  
Геннадьевич  
МОРЕНО

К.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии  
им. академика В.А. Таболина Института  
материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,  
заведующий кардиологическим отделением  
ДГКБ № 9 имени Г.Н. Сперанского, главный  
детский кардиолог Центрального администра-  
тивного округа Москвы

## ПОСЛЕДНИЕ ДАННЫЕ

В российской популяции высока распространенность атерогенных дислипидемий (ДЛП), включая семейную моногенную гиперхолестеринемию (1:173) и полигенные формы семейной ДЛП (1:100–200). Распространенность ожире-

ния, которое сопровождается атерогенной ДЛП, у детей и подростков колеблется на уровне от 4 до 8 %. В Москве, где проживает около двух млн детей до 18 лет, наследственными нарушениями липидного обмена страдают по меньшей мере 33,5 тыс. из них. От 84 до 168 тыс. детей имеют атерогенную ДЛП на фоне ожирения. Кроме того, в помощи липидологов нуждаются несколько тысяч педиатрических пациентов, страдающих вторичными дислипидемиями на фоне эндокринных, нефрологических, а также ревматологических заболеваний.

## С САМОГО ДЕТСТВА

Атеросклероз относится не только к наиболее распространенным патологическим явлениям, но и к наиболее спорным. Казалось бы, он вдоль и поперек изучен: мы знаем, как формируются холестериновые бляшки с последующим разрастанием в них соединительной ткани и кальцинозом стенки сосуда, что приводит к его деформации, сужению просвета вплоть до полной обтурации. Но при этом до сих пор не определена нозологическая сущность атеросклероза! Академики И.В. Давыдовский (1987–1968) и Ю.М. Лопухин (1924–2016) вообще отвергали ее, считая атеросклероз не медицинской, а биологической проблемой. Выдающийся патологоанатом Ипполит Васильевич Давыдовский смотрел на атеросклероз как на естественный возрастной процесс, который берет начало в детстве и которого не избежать никому. Ведь это общебиологическое

явление, закономерный путь развития живого организма от жизни к смерти.

Но если какого-то явления нельзя избежать, это не значит, что его ход нельзя замедлить, занявшись ранней профилактикой. Между здоровьем и болезнью существуют переходные (донозологические) состояния. Таким донозологическим, сопровождающим нашу жизнь явлением может быть атеросклероз — патофизиологический процесс, способный на разных этапах жизни осложняться разными заболеваниями, как правило, сердечно-сосудистыми. Их список всем известен: ишемическая болезнь сердца (стенокардия, инфаркт миокарда, аритмия); цереброваскулярные заболевания (транзиторная ишемическая атака, ишемический инсульт); атеросклероз аорты и артерий (мезентериальных, почечных, периферических и т. д.). При этом признаки атеросклероза в виде липидных пятен или полосок на стенках артерий обнаруживаются уже в раннем детстве.

Как ни парадоксально это звучит, но атеросклероз — педиатрическое заболевание, которое клинически проявляется в более позднем возрасте, а значит, его профилактика должна начинаться с детства. Особое внимание при организации профилактических мероприятий следует уделять выявлению факторов риска (ФР) развития и определению биохимических маркеров атерогенных нарушений.

Окончание на стр. 2 ►

## УЧРЕДИТЕЛЬ

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»  
Генеральный директор:  
Баходур Шарифович Камолов

## РЕДАКЦИЯ

Главный редактор: Александр Григорьевич Румянцев  
Шеф-редактор: С.А. Агафонова

## Редакционная группа:

Д.м.н., академик Л.С. Намазова-Баранова  
Д.м.н., профессор Е.В. Неудакхин  
Д.м.н., профессор Д.В. Ковалёв  
Д.м.н., профессор В.Ю. Воинова  
К.м.н., доцент И.Г. Морено

Выпускающий редактор: И.В. Ковалева

Дизайн и верстка: Е.В. Степанова

Корректор: И.Г. Бурд

Директор по рекламе: А.Г. Прилепская  
Руководитель проекта: О.А. Строковская

АДРЕС РЕДАКЦИИ  
И УЧРЕДИТЕЛЯ

115478, Москва,  
Каширское шоссе, 24, стр. 15  
Тел. +7 (499) 929-96-19

E-mail: abv@abvpress.ru  
www.abvpress.ru

## ПЕЧАТЬ

Отпечатано в типографии  
ООО «Юнион Принт»  
Нижний Новгород,  
Окский съезд, 2, корп. 1  
Заказ № 251728

Общий тираж 10 000 экз.

## РАСПРОСТРАНЕНИЕ

По подписке. Бесплатно.  
Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору  
в сфере связи, информационных технологий и массовых  
коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистра-  
ции ПИ № ФС77-74576 от 14 декабря 2018 г.

Категорически запрещается полная или частичная пере-  
печатка материалов без официального согласия редак-  
ции. Мнение редакции может не совпадать с мнением ав-  
торов. Ответственность за достоверность рекламных  
объявлений несут рекламодатели.

НЕДЕТСКАЯ ПРОБЛЕМА

Атерогенные нарушения у детей и подростков

Окончание, начало на стр. 1

- К наиболее значимым ФР относятся:
- семейная предрасположенность;
  - гиперлипидемия (гиперхолестеринемия);
  - артериальная гипертензия (АГ);
  - сахарный диабет;
  - неблагоприятная экологическая обстановка;
  - малоподвижный образ жизни;
  - пре- и постнатальная гипотрофия;
  - ожирение;
  - курение (которое, к сожалению, не редкость у подростков);
  - эмоциональное перенапряжение (например, на фоне подготовки к ЕГЭ);
  - гипотиреоз.

Пусковая роль в развитии атерогенеза принадлежит окислительному стрессу (ОС), вызывающему энергетические нарушения в клетках, дестабилизацию их мембран, повреждение сосудистого эндотелия, инициацию воспалительных и аутоиммунных процессов, а также метаболических, эндокринных и других расстройств. Патологический процесс приобретает волнообразное прогрессирующее течение с характерной сменой стадий и фаз, что говорит о необходимости ранней коррекции возникающих атерогенных сдвигов. ОС возникает из-за повышенного образования свободных радикалов: активных форм кислорода (АФК) и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Происходит окисление богатых холестерином (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Окисленные ЛПНП активно захватываются эндотелиальными клетками с помощью скавенджер-рецепторов (от англ. scavenger — «мусорщик») и переносятся в субэндотелиальное пространство, где и происходит основной процесс клеточного окисления ЛПНП под влиянием АФК, секретируемых моноцитами и Т-лимфоцитами. В результате развивается эндотелиальная дисфункция, повышается сосудистая проницаемость, усиливается адгезия тромбоцитов и моноцитов к эндотелию. Последние в большом количестве проникают во внутреннюю оболочку сосудов, где превращаются в макрофаги и начинают активно продуцировать цитокины (интерлейкин-1 — ИЛ-1, фактор некроза опухоли — ФНО, тромбоцитарный фактор роста — ТФР и др.), усиливающие воспалительный процесс за счет стимуляции клеточной пролиферации, лейкоцитарной инфильтрации и миграции клеток.

Поглощая окисленные ЛПНП, макрофаги превращаются в нагруженные липидами ксантомные (пенистые) клетки. В результате интима утолщается, гладкомышечные клетки под влиянием ТФР мигрируют во внутреннюю оболочку сосудов, пролиферируют, синтезируют протеогликаны, коллагеновые и эластические волокна, формируя основу атеросклеротической бляшки. Из межклеточного вещества образуется фиброзная покрышка, под которой располагаются секретирующие факторы роста ксантомные клетки. При их распаде освобождается богатая липидами атероматозная масса.

Окисляясь, ЛПНП приобретают антигенные свойства и вызывают повышенную продукцию антител, что ведет к развитию аутоиммунного воспалительного процесса. При этом ОС и воспаление стимулируют друг друга по принципу замкнутого круга. При стрессе активизируются

как защитные (антистрессовые) процессы, так и повреждающие механизмы. Адаптационные реакции в организме осуществляются благодаря альтернативному взаимодействию в первую очередь катаболических и анаболических процессов, направленных на образование и сохранение энергии и взаимодействующих по принципу обратной связи, что можно назвать законом альтернативного взаимодействия. При хроническом стрессе включаются механизмы долговременной адаптации. На первых этапах отмечается умеренное повышение в крови уровня катехоламинов и глюкокортикостероидов (ГКС) и достаточно выраженное уменьшение содержания инсулина. Из-за этого ткани становятся более чувствительными к действию стрессовых гормонов, а состояние резистентности достигается на фоне менее выраженного катаболического повреждения. Преобладание катаболических реакций ведет к истощению защитных механизмов.

реакций у детей с недостаточной и избыточной массой тела.

Характер адаптационно-компенсаторных реакций у детей с недостаточной массой тела изучался нами в ходе исследования функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС). Установлено, что у детей с пре- и постнатальной гипотрофией I и II степени возникает нарастающая симпатикотония, которая при гипотрофии III степени сменяется ваготонией. Так надсегментарный уровень вегетативной регуляции сменяется сегментарным, автономным уровнем.

При оценке функционального состояния коры надпочечников у детей с пре- и постнатальной гипотрофией чаще всего определялись два типа реакции: дисфункция и гиподисфункция коры надпочечников. В первом случае отмечалось повышение уровня ГКС и снижение минералокортикостероидов (МКС), а во втором — отчетливое уменьшение и ГКС и МКС. Первый тип реакции коры надпочечников у детей с I и II степенью гипотрофии можно рассматривать как маркер хронического стресса в ста-

общих липидов, триглицеридов (ТГ), ХС, эфиров ХС и фосфолипидов, при III степени — с повышением уровня неэстерифицированных жирных кислот (ЖК) за счет их плохой утилизации. Под влиянием ГКС усиливается биосинтез фосфолипидов в основном за счет фосфатидилхолина, необходимого для стабилизации клеточных мембран. При II степени гипотрофии, в отличие от I и III степени, установлено достоверное повышение уровня лизофосфатидилхолина при одновременном уменьшении содержания фосфатидилхолина. Это значит, что при II степени гипотрофии отмечаются наиболее выраженные признаки дестабилизации клеточных мембран и наиболее значительное напряжение адаптационно-компенсаторных механизмов. Для сохранения жизнедеятельности клеток организм переключается на новый уровень адаптации за счет децентрализации регуляции и перехода на автономные, эволюционно более древние механизмы регуляции, что мы и наблюдали при III степени гипотрофии. Это позволяет рассматривать ее в целом как проявление хронической стрессовой реакции, осуществляющей энергетическое обеспечение адаптационно-компенсаторных механизмов за счет мобилизации нейтрального жира из жировых депо, что сопровождается развитием атерогенных нарушений.

У детей с целиакией и гипотрофией I и II степеней мы также выявляли дисфункцию коры надпочечников с повышенным синтезом ГКС и пониженным — МКС. Если же у этих детей на фоне аглиадиновой диеты и лечения накапливался избыточный вес, то дисфункция коры надпочечников у них характеризовалась преобладанием секреции МКС. Соотношение лизофосфатидилхолина к фосфатидилхолину у детей с недостаточной и избыточной массой тела было одинаковым и достоверно большим, чем в контрольной группе. У детей с целиакией при смене недостаточной массы тела на избыточную просматриваются две стадии: первая — с преобладанием активности катаболических (энерготропных) процессов, вторая — анаболических (трофотропных). Более глубокое представление о закономерностях развития и течения хронического стресса можно получить при исследовании клеточного энергообмена с определением ферментного статуса лейкоцитов, функции которых в первую очередь зависят от интенсивности окислительного фосфорилирования в митохондриях. Цитохимическим маркером указанного процесса является сукцинатдегидрогеназа (СДГ) — ключевой фермент цикла Кребса. Важную роль в обеспечении окислительного фосфорилирования играет  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназа ( $\alpha$ -ГФДГ), участвующая в челночном механизме переноса ионов водорода из цитоплазмы в митохондрии и осуществляющая связь гликолиза в цитоплазме с биологическим окислением в них. Этот фермент принимает активное участие в биосинтезе ТГ и фосфолипидов. Выраженность катаболических процессов в клетках можно оценивать по активности кислой фосфатазы (КФ)



Рисунок. Уровни регуляции адаптивных процессов с позиции их альтернативного взаимодействия

Ради самосохранения организм мобилизует качественно новые адаптационно-компенсаторные трофотропные реакции. Они направлены на повышение пластических и энергетических ресурсов, реорганизацию тканевых, клеточных и субклеточных структур, изменение метаболических процессов. Анаболическая стадия стресс-реакции, возникающая вслед за катаболической и характеризующаяся длительной активацией синтеза нуклеиновых кислот и белка, способствует развитию долговременной адаптации. Смена стадий развития хронического стресса наглядно демонстрируется результатами наших собственных исследований адаптационно-компенсаторных

дией резистентности. Реакция второго типа, отмечавшаяся у детей с III степенью гипотрофии, говорит об истощении функции коры надпочечников и срыве адаптации — стадии декомпенсации хронического стресса. Целесообразность установленной нами дисфункции коры надпочечников заключается в энергетическом обеспечении механизмов долговременной адаптации с переключением метаболизма преимущественно на липидный обмен. Для детей с гипотрофией характерна гиперлипидемия, которую ряд авторов считают признаком хронического стресса. При I и II степени гипотрофии гиперлипидемия в основном связана с увеличением уровня

Таблица. Классификация хронического стресса

Стадия	Маркеры	Фазы
Энтеротропная	Дефицит массы тела, симпатикотония, лейкоцитоз, нейтрофилия, лимфопения, гиперсекреция ГКС, гипосекреция минералокортикоидов и инсулина, гипергликемия, гиперлипидемия за счет ТГ, фосфолипидов и эфиров холестерина	Напряженной адаптации
Трофотропная	Ожирение, ваготония, лейко- и нейтропения, лейкоцитоз, гипосекреция ГКС, минералокортикоидов и инсулина, гипоальбуминурия, гипогликемия, гиперлипидемия за счет ТГ, холестерина и свободных жирных кислот	Относительной компенсации Декомпенсации



## НЕДЕТСКАЯ ПРОБЛЕМА

и лактатдегидрогеназы (ЛДГ). КФ — показатель дестабилизации лизосомальных мембран, ЛДГ — индикатор анаэробного гликолиза, катализирующего взаимопревращение лактата и пирувата. При хроническом стрессе повышается активность кислой и щелочной фосфатаз, но снижается активность СДГ и  $\alpha$ -ГФДГ.

Цитохимический анализ активности некоторых митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови по методу Пирса в модификации Р.П. Нарциссова проводился нами у 158 детей с гипотрофией (у 111 — с пренатальной) в возрасте от 1 до 12 мес. Гипотрофия I степени диагностирована у 77, II степени — у 68, III степени — у 13 детей. Контрольную группу составили 23 ребенка с нормальными весовыми показателями. У детей с пре- и постнатальной гипотрофией I–III степени активность СДГ и  $\alpha$ -ГФДГ была достоверно ( $p < 0,05$ ) снижена, а активность КФ — достоверно ( $p < 0,05$ ) повышена. Снижение активности СДГ у детей с гипотрофией свидетельствует об угнетении окислительно-восстановительных процессов, обусловленных накоплением продуктов липидного обмена, в том числе продуктов ПОЛ. Это связано с переключением обмена веществ при гипотрофии с преимущественно углеводного на преимущественно липидный профиль. Однако усиленное привлечение липидов для энергетического обеспечения организма ограничивается депрессией окислительного фосфорилирования, что указывает на механизмы обратной связи на уровне клеточного метаболизма. Снижение активности  $\alpha$ -ГФДГ свидетельствует о нарушении окислительного фосфорилирования, липосинтеза и дестабилизации клеточных мембран при гипотрофии.

Достоверное (в большинстве случаев) различие цитохимических показателей при гипотрофии II и III степеней объясняется переключением регуляции с центрального на автономный уровень, что наблюдалось при гипотрофии III степени. Наши данные указывают на атерогенный характер изменений в организме детей с гипотрофией, ассоциированный с хроническим стрессовым состоянием. Признаки хронического стресса на разных иерархических уровнях мы выявляли и у детей с ожирением. Под наблюдением находились 150 детей и подростков в возрасте от 10 до 15 лет. Из них 83 ребенка были с ожирением, при этом у 65 определялась первичная артериальная гипертензия (ПАГ). Среди 67 детей без ожирения ПАГ зафиксирована у 36, а 31 ребенок (без ожирения и ПАГ) составил контрольную группу. У всех детей, помимо общепринятых лабораторно-клинических и традиционных биохимических показателей, оценивались данные липидограммы крови и углеводного обмена. У большинства детей определялись гормоны щитовидной железы (ТТГ, свободный  $T_3$ , свободный  $T_4$ ), инсулин, С-пептид, адреналин, норадреналин, дигидроксифенилаланин, дофамин, ванилилминдальная и гомованилиновая кислоты. Использовались ЭКГ, кардиоинтервалография (КИГ), суточное мониторирование АД, ЭхоКГ, цитохимический анализ активности некоторых митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови (СДГ,  $\alpha$ -ГФДГ, ЛДГ).

При оценке показателей КИГ, характеризующих состояние вегетативной нервной системы (ВНС), мы по собственной методике выделяли фазы напряженной адаптации (ФНА), относительной компенсации (ФОК) и декомпенсации (ФД). Для ФНА



**Благодаря современным технологиям профилактики и диагностики ряда заболеваний, и таких распространенных, как атеросклероз, и таких редких, как гемофилия, а также инновационным методам лечения в педиатрии и достаточному ее финансированию мы можем вырастить здоровое поколение детей**

характерно одинаковое повышение активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС; для ФОК при высокой активности симпатического отдела — недостаточная компенсаторная активность парасимпатического отдела; для ФД на фоне повышения активности симпатического отдела — снижение активности парасимпатического отдела.

При ПАГ у детей с ожирением симпатикотония встречалась в 1,5 раза чаще, чем без него, а у детей с ожирением без ПАГ — в 2,5 раза чаще, чем без ожирения и ПАГ. При ПАГ у детей как с ожирением, так и без него ФД определялась в 70 % случаев, что связано с некомпенсированной гиперсимпатикотонией. Кроме того, у детей с ожирением достаточно часто (24 % случаев) обнаруживался ФНА как результат усиления ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая «подпитывает» ВНС и обеспечивает ее адаптацию по механизму обратной связи. При ПАГ у детей с ожирением отмечается тенденция к нарастанию образования адреналина и кортизола, а также более высокие показатели средних значений С-пептида, индекса инсулинорезистентности (ИР) и инсулина.

Высокая функциональная активность надпочечников (коркового и мозгового слоев) и щитовидной железы определяют выраженную симпатикотоническую направленность вегетативного гомеостаза у детей с ожирением без ПАГ. Гиперсимпатикотония может быть причиной развития ОС, ИР, гиперинсулинемии и гиперлипидемии. Гиперинсулинемия оказывает рестимулирующее действие на симпатическую нервную систему, замыкая порочный круг формирования ожирения. Помимо стимуляции симпатической нервной системы, инсулин

усиливает продукцию катехоламинов, повышает активность РААС, способствует увеличению содержания в эндотелии сосудов ионов натрия и кальция.

При анализе липидного спектра крови у детей с ожирением (по сравнению с контрольной группой) достоверно выше были показатели общего ХС ( $p = 0,037$ ), ТГ ( $p = 0,03$ ), индекса атерогенности ( $p = 0,004$ ), а меньше — липопротеинов высокой плотности (ЛПВП;  $p = 0,049$ ). Повышение уровня ЛПНП у детей с ожирением оказалось недостоверным. Установлена достоверная взаимосвязь активности лейкоцитарных ферментов у детей с ожирением с основными метаболическими и функциональными показателями. У половины определялась гиперактивация СДГ (ФНА), у 1/3 — гиперактивация, сдерживаемая ее внутренним ингибированием (ФОК), у 1/5 — снижение активности (ФД). В контрольной группе примерно у половины детей отмечалась нормальная активность СДГ, у 1/4 — повышенная и у 1/4 — сниженная.

По данным корреляционного анализа, показатель активности СДГ соотносится с уровнем среднего систолического АД ( $r = 0,6$ ;  $p < 0,05$ ), а также с концентрацией инсулина ( $r = -0,5$ ;  $p < 0,05$ ), С-пептида ( $r = -0,7$ ;  $p < 0,05$ ) и индексом ИР ( $r = -0,5$ ;  $p < 0,05$ ). Можно предположить, что активность фермента угнетается под влиянием вагоинсулярной системы и гипергликемии. Снижение активности СДГ — один из компонентов патогенеза ИР, а последняя — один из факторов атерогенеза. У детей с ожирением установлена прямая корреляция показателя активности  $\alpha$ -ГФДГ с уровнем ТГ ( $r = 0,7$ ;  $p < 0,05$ ) и отрицательная — с уровнем С-пептида ( $r = -0,6$ ;  $p < 0,05$ ) в крови. Это говорит

о дестабилизации клеточных мембран под влиянием ТГ, а следовательно, о снижении чувствительности рецепторов и развитии ИР, что обуславливает компенсаторное усиление образования инсулина. У детей с ожирением повышена активность ЛДГ с развитием метаболического ацидоза, который сопровождается угнетением окислительного фосфорилирования. Активность ЛДГ коррелирует с уровнями С-пептида ( $r = -0,4$ ;  $p < 0,05$ ), ХС ( $r = 0,5$ ;  $p < 0,05$ ) и ЛПНП ( $r = 0,5$ ;  $p < 0,05$ ). Следовательно, в условиях метаболического ацидоза угнетается синтез инсулина и усиливается атерогенез.

У детей с ожирением и ПАГ значительно уменьшена эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) и утолщен комплекс интима-медиа общей сонной артерии. Величина этих показателей коррелирует с массой тела ребенка и выраженностью ПАГ. Кроме того, установлена обратная корреляционная связь значения ЭЗВД с индексом ИР и уровнем ЛПВП.

При оценке состояния детей с недостаточной и избыточной массой тела установлены однотипные ответы на разных уровнях организма, отличающиеся фазностью развития. Как у детей с гипотрофией, так и с ожирением при оценке вегетативного гомеостаза часто определяется гиперсимпатикотония, повышение уровня стрессовых гормонов, а также гиперлипидемия, признаки ОС и дестабилизации клеточных мембран. Все это указывает на хронический стресс, в развитии которого можно выделить энерготропную и трофотропную стадии. Высокая симпатико-адреналовая активность у детей с ожирением должна рассматриваться как компенсаторная реакция альтернативной системы, обуславливающая фазовый характер течения стрессовой реакции. На основании данных исследования клинических проявлений, функционального состояния ВНС, эндокринного и метаболического статуса, маркеров стадий и их фаз нами предложена классификация хронического стресса (табл.).

Важнейшую роль в патогенезе хронического стресса играют метаболические расстройства на уровне наиболее древних клеточных структур (митохондрий, клеточных мембран). Изменяясь первыми при патологическом воздействии, они стимулируют включение адаптационных реакций в эволюционно более молодых надстроенных системах: цитокинетической, иммунной, гормональной, вегетативной, центральной нервной (рис.). При хроническом стрессе как патогенетической основе атеросклероза, организация лечебных и профилактических мероприятий должна проводиться с учетом установленных стадий и фаз его развития. Это позволит индивидуализировать подход к выбору метода лечения.

Сейчас много говорят о здоровом поколении детей, которых удалось вырастить благодаря современным технологиям профилактики и диагностики целого ряда заболеваний, в том числе редко встречающихся, а также благодаря инновационным методам лечения в педиатрии и достаточному ее финансированию, когда речь идет о дорогостоящей терапии. Сегодня мы становимся свидетелями того, какой большой путь проделала педиатрия за последние 10 лет. Даже несмотря на то что врачи, возможно, слишком сильно погружены в протоколы, схемы, стандарты, критерии и клинические рекомендации, этот прогресс невозможно не заметить. 🌱



## КАРТА ПАМЯТИ

## Ведение медицинской документации от «А» до «Я»

Деятельность любого медучреждения классифицируется как оказание медицинских услуг. Следовательно, родители маленького пациента, выступающие в качестве его законных представителей и потребителей медицинских услуг, могут высказать свою неудовлетворенность или претензию в адрес лечащего врача или медучреждения. И порой единственным доказательством правоты педиатра может стать медицинская карта, то есть первичная медицинская документация.



Ирина Михайловна ВАЩЕНКО

Заместитель главного врача по клиничко-экспертной работе сети центров репродукции и генетики «Нова Клиник»

К первичной медицинской документации относятся следующие карты:

- амбулаторного больного (форма 025/у);
- больного дневного стационара (форма 003-2/у-88);
- стационарного больного (история болезни, форма 003/у) и др.

В работе используются документы установленного образца, к примеру учетная форма 0/25-у, утвержденная приказом Минздрава России от 15.12.2014 № 834н. Выписки, справки и прочие заключения, выдаваемые на основании первичной документации, относятся к разряду вторичных.

## ТРЕБОВАНИЯ К МЕДКАРТЕ

Медицинские документы должны:

- заполняться на момент осмотра юного пациента. Все записи нужно вести в хронологическом порядке. В них должны присутствовать сведения об изменении его состояния на фоне проводимого лечения. Это позволяет составить корректную картину развития того или иного заболевания;
- иметь пометку о дате и времени, когда был произведен осмотр ребенка или осуществлено медицинское вмешательство. При этом необходима подпись медработника, выполнившего указанные манипуляции, а также информированное добровольное согласие (ИДС) законных представителей юного пациента на медицинское вмешательство;
- при оформлении назначений и рекомендаций — содержать термины, которые будут понятны законным представителям ребенка;
- содержать подпись и дату под записями, которые были сделаны дополнительно, а также под любыми внесенными изменениями и исправлениями;
- содержать понятный текст, то есть нельзя допускать сокращений типа «ЖП не П» («желчный пузырь не пальпируется»).

Особое внимание нужно уделять записям в медицинских документах экстренных больных, а также диагностически сложных пациентов в той части, где необходимо четко отражать изменения в состоянии здоровья ребенка за период наблюдения.

В пункте десять приказа Минздрава от 15.12.1014 № 834н «Об утверждении унифицированных форм медицинской

документации, используемых в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и порядков по их заполнению» сказано: «Записи производятся на русском языке, аккуратно, без сокращений, все необходимые исправления в карте осуществляются незамедлительно, подтверждаются подписью врача, заполняющего ее. Допускается запись наименований лекарственных препаратов на латинском языке».

## РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ОШИБКИ

Избегайте типичных ошибок при заполнении документации:

- неполное заполнение личных данных (отсутствие фамилии пациента, его возраста и т. д.);
- отсутствие информированного добровольного согласия родителей ребенка на медицинское вмешательство (нарушение ст. 20 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»);
- отсутствие данных о перенесенных и сопутствующих заболеваниях, а также о проведенном ранее лечении;

- отсутствие данных об аллергических реакциях;
- отсутствие отражения изменений в состоянии пациента в динамике на фоне проводимых лечебно-диагностических мероприятий;
- отсутствие обоснований корректировки проводимого лечения, назначения новых препаратов и отмены уже принимаемых ребенком лекарственных средств;
- отсутствие обоснования проведения дополнительных методов исследования и описания их результатов;
- небрежное ведение записей, большое число сокращений, признаки искажения сведений (наличие так называемых дописок);
- изложение данных не в хронологическом порядке;
- отсутствие полного клинического диагноза или его несоответствие принятой классификации, отсутствие обоснования диагноза (диагностического суждения, изложения врачом доказательств по данному клиническому случаю) или его несоответствие описанной картине заболевания.

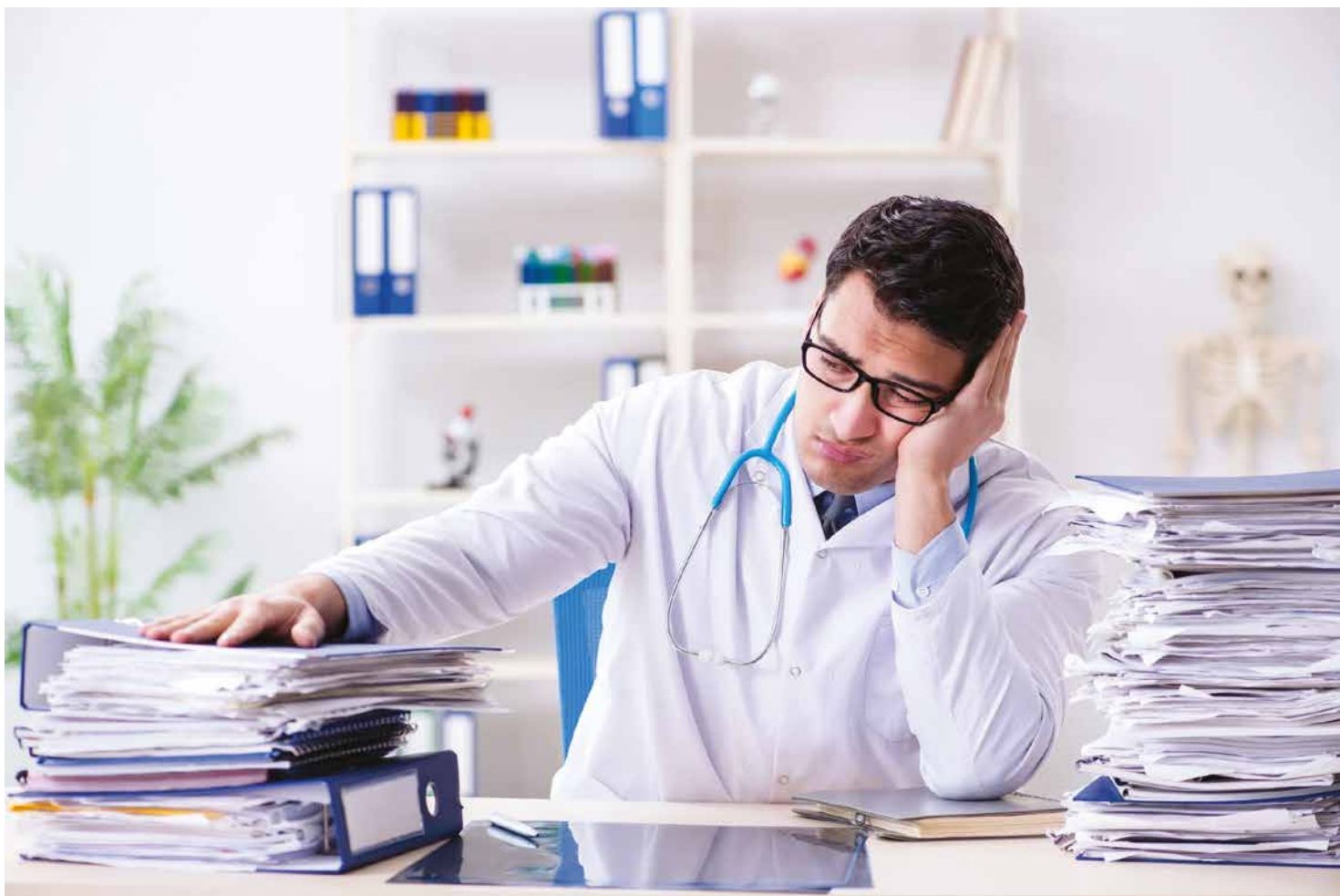
Если грубые дефекты ведения первичной медицинской документации не позволяют оценить качество оказания медицинской услуги, что влечет нарушение прав и законных интересов юного пациента, может наступать уголовная ответственность по ст. 293 УК РФ «Халатность».

А этого не хотелось бы!

## ОТЕЦ МЕДИЦИНСКОЙ КАРТЫ



В 2026 году исполнится 250 лет со дня рождения одного из основателей клинической медицины в нашей стране — **Матвея Яковлевича Мудрова** (1776–1831), который долгое время руководил клиническим институтом и медицинским факультетом Московского университета. Именно он систематизировал процедуру опроса пациента (сбор жалоб и анамнеза) и создал такой документ, как медицинская карта. С тех пор история болезни пациента — главный протокол, в котором стала фиксироваться процедура лечения.



ПРАВОВАЯ БАЗА

Приводим список основных нормативных актов, регламентирующих документооборот в сфере охраны здоровья:

- Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ»;
- Приказ ФФОМС от 01.12.2010 № 230 «Об утверждении Порядка организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию»;
- Приказ Минздрава России от 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»;
- Приказ Минздрава России от 15.12.2014 № 834н (ред. от 09.01.2018) «Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и порядков по их заполнению».

В соответствии с частью 1 статьи 79 Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» медицинская организация обязана:

- п. 11: вести медицинскую документацию в установленном порядке;
- п. 12: обеспечивать учет и хранение медицинской документации, в том числе бланков строгой отчетности.

Электронные карты лишь дублируют бумажные, но не заменяют их. Правильно заполненная медицинская документация способна защитить врача от жалоб и претензий, зачастую не имеющих под собой оснований, а также от судебных исков

БОРЬБА С ДЕФЕКТАМИ

Какие же последствия грозят врачу при несоблюдении требований к ведению документации в ЛПУ и какими эти дефекты бывают?

Пункт 67 Приказа ФФОМС от 01.12.2010 № 230 «Об утверждении Порядка организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию» к ее дефектам помимо всего прочего относит и «...дефекты оформления первичной медицинской документации, затрудняющие работу с ней, препятствующие проведению экспертизы качества медпомощи и создающие невозможность оценить динамику состояния здоровья застрахованного лица, объем, характер и условия предоставления медпомощи (выявляется страховой медицинской организацией при нарушении медицинской организацией правил оформления медицинской документации)».

Конечно, есть существенная разница при экспертной оценке ведения первичной медицинской документации в зависимости от характера дефектов. Даже такие несущественные недочеты, как неполное заполнение паспортной части документации, отсутствие указаний на место проживания больного и т. д., в системе ОМС влекут за собой штрафные санкции со стороны страховой медицинской организации (СМО)

(письмо ФОМС России от 28.06.94 № 3–1354). Если грубые дефекты ведения первичной медицинской документации не позволяют оценить качество оказания самой медицинской услуги, что влечет нарушение прав и законных интересов юного пациента, может наступать уголовная ответственность по ст. 293 УК РФ «Халатность».

ПОДСТАВИТЬ СОЛОМКУ

Как подстраховаться от ошибки с трудным пациентом? Медкарту с юридической точки зрения можно расценивать как часть договора с законными представителями юного пациента, поэтому важно, чтобы после его осмотра кто-то из родителей поставил в ней свою подпись. Тем самым он подтверждает, что предъявленные жалобы на приеме записаны верно, что ребенку проведены определенные манипуляции и т. д. Если речь идет о диагностически сложном пациенте, будет правильно вынести обсуждение вопроса о его ведении на консилиум. Основания для проведения врачебного консилиума:

- ухудшение состояния здоровья пациента;
- тяжелое состояние пациента;
- сложные случаи заболевания;
- затяжное течение заболевания;
- необходимость определения прогноза течения заболевания;
- необходимость перевода пациента с учетом тяжести состояния в другую организацию для продолжения оказания медицинской помощи;
- неэффективность проводимого лечения;
- отказ родителей пациента от оказания медицинской помощи;
- перевод пациента для оказания паллиативной медицинской помощи;
- разрешение конфликтных ситуаций между врачом и законным представителем пациента, возникших в процессе оказания медицинской помощи;
- нарушение пациентом больничного режима.

ПОИСК ВИНОВНОГО

Кто отвечает за пропавшие медицинские карты? Ответственность за их ведение (оформление) лежит на враче, который заполняет данную документацию. Следовательно, именно он несет ответственность за сохранность карты во время курации пациента. Однако вопросы, которые возникают при организации хранения документации в медицинском учреждении (регистратура, архив), решает главный врач. Очень важно иметь разработанный алгоритм действий медицинского персонала, утвержденный внутренним приказом, в случае выявления факта утраты (потери) медицинской карты.

А как долго следует хранить ее? По закону срок хранения медицинских карт составляет 25 лет (письмо Минздрава РФ от 07.12.2015 № 13–2/1538 «О сроках хранения медицинской документации»). На протяжении всего этого времени суд может затребовать карту, если будет рассматриваться дело о претензиях к лечебному учреждению со стороны больного или его родственников. Поэтому руководство ЛПУ обеспечивает архивное хранение медкарт. Электронные карты могут лишь дублировать бумажные, но не заменять их. Правильно заполненная медицинская документация способна защитить врача от жалоб и претензий, которые зачастую не имеют под собой оснований, а также от судебных исков.





# MedInfo@Roche

Актуальная, оперативная, основанная на доказательствах информация о препаратах компании «Рош»

Надежно. Индивидуально. Своевременно.



+7 (495) 229-29-99



moscow.medinfo@roche.ru



medinfo.roche.com/ru/ru.html

АО «Рош-Москва»  
101031, Россия, г. Москва  
Трубная площадь, дом 2  
Помещение I, этаж 1, комната 42  
МФК «Галерея Нептун»  
Тел.: +7 (495) 229-29-99  
www.roche.ru

M-RU-00018298, август 2024

## МедВедомости

портал для врачей

www.medvedomosti.media

### ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

урология	кардиология	педиатрия
онкология	неврология	акушерство и гинекология

Доступность материалов — один из главных принципов нашего ресурса

НА ПОРТАЛЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ:

- новости медицины;
- актуальные материалы научного и прикладного характера для практикующих врачей: аналитические материалы, обзоры, интервью с экспертами, рекомендации по лечению и диагностике, алгоритмы, описания клинических случаев;
- свежие выпуски газет;
- справочники для специалистов;
- анонсы медицинских мероприятий;
- архив газет за последние несколько лет;
- рассылка свежих выпусков газет с учетом профессиональных предпочтений.

Доступ с любого устройства

Реклама



## НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИНДРОМЫ

# Нейрофиброматоз первого типа у детей: есть лекарство!

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФМ1) встречается у одного из 2,5–6 тысяч новорожденных. Этот распространенный аутосомно-доминантный синдром вызван мутацией гена *NF1*. Помимо нейрофибром на коже и под ней, а также пигментации в виде кофейных пятен и гамартом радужки (узелков Лиша), появляющихся с пяти лет, у 30–50 % детей возникают плексиформные нейрофибромы (ПН) — опухоли из оболочек нервов, способные оборвать жизнь ребенка до достижения им 15 лет. Современное лечение позволяет избежать такого финала.



Денис Владимирович КОВАЛЕВ

Д. м. н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

## КЛИНИЧЕСКАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ

НФМ1 — мультисистемное генетическое заболевание с развитием опухолей, возраст-зависимыми симптомами, преобладающим поражением кожи и нервной системы и разнообразной клинической картиной. Сегодня мы все еще мало знаем о соответствиях между генотипом и фенотипом больных НФМ1, не обладаем точными методами, позволяющими предсказывать, как будут развиваться симптомы заболевания и какой степени тяжести оно достигнет со временем. Тактика ведения пациентов заключается в мультидисциплинарном наблюдении на протяжении всей жизни и своевременном купировании, в том числе хирургическом, тех или иных проявлений болезни. При этом очень важно как можно раньше поставить диагноз НФМ1, чтобы вовремя начать лечение, не допустив серьезной инвалидизации больных и неблагоприятного развития событий. Ведь опухоли при НФМ1 (отличающиеся гетерогенностью) при прогрессирующем течении могут довольно быстро привести к летальному исходу.

Что касается ПН (развивающихся у каждого второго-третьего пациента и зачастую манифестирующих уже в раннем детстве), несмотря на их доброкачественный характер, свойственный таким опухолям диффузный рост с вовлечением нервных узлов, сплетений и ветвей периферических нервов, высокая васкуляризация и мультифокальное поражение подчас делают невозможным их удаление хирургическим путем и заставляют возлагать надежды на системную терапию. К вопросу о ее эффективности и безопасности мы еще вернемся.

До появления такой терапии ПН (степень тяжести которых зависит от размера и локализации опухоли) приводили к болевому синдрому, зрительным и двигательным нарушениям, дисфункции кишечника и мочевого пузыря, затруднению дыхания, обезображиванию внешности больного. Благодаря своевременному лечению всего этого можно избежать, не просто продлив жизнь ребенка с НФМ1, а существенно повысив ее качество.

## ИСТОРИЧЕСКИЙ ЭКСКУРС

Самые ранние описания НФМ1 содержатся в папирусе Эберса — древнеегипетском медицинском трактате, который датируется серединой XVI века до н. э. (эпохой правления фараона Яхмоса Первого) и содержит извлечения из еще более ранних сочинений. Фенотип больного НФМ1 угадывается в статуэтке из древнегреческого города Смирна на Эгейском море, изготовленной 2347 лет назад, а также в чеканке парфянских царей (247 г. до н. э.) и рисунках некоторых европейских монахов XIII века. В этнологическом Музее культур в Базеле (Швейцария) хранится мумия мальчика 7–9 лет, принадлежавшего к инкам (1480–1650 гг. н. э.) и страдавшего НФМ1. Первый систематический обзор по данной теме сделал ирландский патологоанатом Роберт Уильям Смит (1807–1873) в 1849 году. Однако назвали болезнь не его именем, а в честь ученика известного немецкого ученого Рудольфа Вирхова — Фридриха Даниэля фон Реклингхауза (1833–1910), который первым понял происхождение опухолей кожи и в 1882 году предложил именовать их нейрофибромами (рис.).

## ПАТОГЕНЕЗ И ВЕРИФИКАЦИЯ

НФМ1 относится к факоматозам (греч. *phakos* — пятно), для которых характерно поражение кожи, нервной, зрительной и костной систем. Ген *NF1*, расположенный на длинном плече 17-й хромосомы (17q11.2), — один из самых крупных в нашем геноме (280 кб ДНК, 60 экзонов), отсюда и множество его вариантов (более 2800). Если НФМ1 имеется у обоих родителей, вероятность передачи заболевания



Рисунок. Немецкий патологоанатом Фридрих Даниэль фон Реклингхаузен, описавший НФМ1 в 1882 году

ребенку составляет 75 %, если у одного — 50 %. В 30–50 % случаев НФМ1 родители больного ребенка оказываются здоровыми, а мутация происходит спонтанно, то есть *de novo* во внутриутробном периоде.

Ген *NF1* контролирует синтез белка нейрофибромина, негативно регулирующего сигнальные пути, в которых задействована киназа RAS из семейства

белков, участвующих в передаче молекулярных сигналов внутри клетки. Белки RAS контролируют деление, пролиферацию, миграцию, старение и апоптоз клеток. Восемь из десяти мутаций в гене *NF1* приводят к синтезу нефункционального нейрофибромина (в норме подавляющего процессы роста и деления злокачественных клеток) или к его полному отсутствию, что нарушает работу каскада RAS-MAPK. Постоянная активация RAS способствует быстрому и бесконтрольному делению и пролиферации клеток с развитием доброкачественных и злокачественных новообразований (ЗНО) и метастазированием последних.

Мутация в гене *NF1* со стопроцентной вероятностью даст характерные клинические проявления, но они будут выражены в разной степени у разных больных из-за воздействия генов-модификаторов, усиливающих или, напротив, ослабляющих влияние других генов.

Ежегодно в нашей стране рождаются около 550 детей с НФМ1. Из-за возраст-зависимой манифестации характерных симптомов заболевания диагноз этим пациентам будет поставлен не сразу, а с задержкой, в ряде случаев значительной. По прогнозам, до 70 % таких больных столкнутся с нетяжелым течением заболевания, поэтому специфическая терапия может им и не потребоваться, но остальные 30 % будут в ней нуждаться.

Хотя НФМ1 встречается редко и относится к орфанным заболеваниям, важно, чтобы педиатры любого профиля

Таблица. Критерии диагностики НФМ1 согласно Клиническим рекомендациям Международного консенсуса по нейрофиброматозу (2021)

А: НФМ1 диагностируется у детей здоровых родителей при наличии двух или более признаков:	
I	Больше шести (включительно) светло-коричневых пигментных пятен <sup>1</sup> цвета кофе с молоком: – у детей препубертатного возраста — размером $\geq 5$ мм – в постпубертатном возрасте — размером $\geq 15$ мм
II	Веснушки в подмышечной или паховой областях <sup>1</sup>
III	Больше двух (включительно) нейрофибром любого типа или одна плексиформная нейрофиброма
IV	Глиома зрительного нерва
V	Два или больше пятна Лиша на радужке, обнаруженных с помощью щелевой лампы, или две и больше аномалии сосудистой оболочки глаза — яркие неоднородные узелки, выявленные путем оптической когерентной томографии (ОКТ) либо лазерной сканирующей офтальмоскопии
VI	Типичные изменения костей <sup>2</sup> : дисплазия крыла клиновидной кости, переднелатеральная дисплазия большеберцовой кости или псевдоартроз длинной трубчатой кости
VII	Гетерозиготная патогенная мутация в гене <i>NF1</i> (AF = 0,50), выявляемая в нормальных тканях, например в лейкоцитах или клетках буккального эпителия
В: НФМ1 диагностируется у детей родителей с данным заболеванием при наличии одного и более критериев А	

<sup>1</sup> При наличии только пигментных пятен или веснушек диагноз НФМ1 наиболее вероятен, но следует исключать другие заболевания с похожими клиническими проявлениями (синдром Легиуса и др.); как минимум 1 или 2 пигментных пятна должны быть билатеральными

<sup>2</sup> Дисплазия крыла клиновидной кости не принимается за отдельный критерий, если ПН расположены ипсилатерально (на одной и той же стороне тела)

## НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИНДРОМЫ

помнили об этом диагнозе, ведь, учитывая полиорганный характер поражений, родители больного ребенка могут обратиться к любому специалисту (ортопеду, офтальмологу, неврологу, кардиологу, пульмонологу, онкологу и т. д.) в зависимости от возникшей проблемы. Когда речь идет о семейном случае НФМ1, распознать его не составит труда, достаточно будет найти хотя бы один диагностический критерий у ребенка (табл. 1, раздел В). Если же родители здоровы, Международный комитет экспертов по НФМ1 рекомендует ставить ребенку соответствующий диагноз при наличии двух и более характерных симптомов заболевания (табл. 1, раздел А).

## ТРАНСФОРМАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ

К концу первого года жизни лишь у половины детей без семейного анамнеза уже накапливается достаточно симптомов для диагностики НФМ1, к восьми годам признаки заболевания манифестируют у большинства из них, а к двадцати — у всех. Наиболее опасны, особенно при прогрессирующем течении, опухоли, которыми сопровождается НФМ1.

К самым распространенным доброкачественным вариантам относятся:

- опухоли оболочек периферических нервов (кожные и подкожные нейрофибромы встречаются более чем в 98 % случаев);
- ПН (30–50 %);
- атипичная нейрофиброматозная неоплазия с неизвестным биологическим потенциалом (АНННБП);
- глиомы оптических путей (15–20 %).

Хотя злокачественные опухоли при НФМ1 обнаруживаются значительно реже доброкачественных, все же вероятность их развития у больного ребенка в 5 с лишним раз выше, чем у здорового.

Чаще всего у детей обнаруживаются ЗНО:

- периферических нервов (6–10 %);
- лейкозы, причем наиболее распространен ювенильный миеломонобластный лейкоз;
- саркомы мягких тканей (1,4–6 %).

Во взрослом возрасте спектр возможных ЗНО расширяется (рак молочной железы, двенадцатиперстной кишки, гастроинтестинальная стромальная опухоль, феохромоцитома). Проблема еще и в том, что те же доброкачественные ПН, возникающие у детей раннего возраста и нередко бывающие врожденными, у пациентов 15–40 лет могут приобрести злокачественный характер, трансформировавшись в АНННБП или ЗНО оболочек периферических нервов, которое встречается в 10–15 % случаев, требует высокоинтенсивного комплексного противоопухолевого лечения и угрожает жизни больного.

Но даже если малигнизации (как правило, развивающейся при наличии у пациента делеции гена *CDKN2A/2B*) не случится, медленно и диффузно растущие ПН зачастую приобретают большие размеры и сложную форму. Поскольку подобные опухоли имеют сложную локализацию в области головы и шеи (что чревато серьезными косметическими дефектами), туловища, нижних конечностей, по бокам от позвоночника, то по мере роста они способны сдавливать окружающие ткани и органы — крупные сосуды, дыхательные пути, спинной мозг, все это может представлять угрозу для жизни. Вот почему таким

больным с раннего детства необходим постоянный мониторинг состояния здоровья с регулярными осмотрами для выявления новых опухолей и других симптомов НФМ1, проявляющихся с течением времени, а именно:

- ежегодное обследование у педиатра с обязательным контролем артериального давления;
- ежегодное обследование у офтальмолога для исключения нарушений зрения;
- регулярное наблюдение за развитием ребенка и его когнитивными способностями, поскольку у детей с данным заболеванием часто бывают проблемы с обучением, речью, вниманием;

Диагноз нейрофиброматоза 1-го типа ставится на основании клинических проявлений и по результатам генетического тестирования

- регулярное наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой, нервной, опорно-двигательной и эндокринной систем у кардиолога, невролога, ортопеда, эндокринолога, а также у генетика;
- по показаниям может быть рекомендована регулярная магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и всего тела.

## ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

Существуют два метода лечения ПН — хирургический (радикальное или частичное удаление опухоли) и консервативная терапия (патогенетическая и симптоматическая). Для выбора наиболее эффективной тактики в каждом конкретном случае привлекают мультидисциплинарную команду врачей, которая оценивает целый ряд разносторонних параметров состояния больного, в том числе темпы роста ПН. Быстрым, требующим неотложного лечения считается увеличение опухоли в размерах более чем на 20 % в год (чему обычно сопутствует серьезная симптоматика), а медленным — прогрессирование ПН на 5 % в год (в таких случаях, как правило, требуется только динамическое наблюдение). Имеет значение и возраст: чем младше ребенок (особенно если ему еще нет трех лет), тем более вероятно, что ПН будет прогрессировать, обостряя яркой клинической симптоматикой, а значит, к лечению необходимо приступать как можно скорее.

Поскольку сегодня не существует консервативного лечения, которое могло бы привести к быстрому сокращению объема ПН, сдавливающей сосуды или внутренние органы за счет так называемого масс-эффекта с развитием жизнеугрожающих симптомов, экстренной операции по жизненным показаниям пока альтернативы нет. В остальных же случаях предпочтительнее таргетная и симптоматическая терапия, поскольку результаты хирургических вмешательств далеко не всегда бывают удовлетворительными. Например, из-за отсутствия четких границ опухоли в силу типичного для ПН диффузного роста частота радикальных резекций составляет всего 15 %. Из-за высокой васкуляризации ПН в ходе операции хирург рискует столкнуться с интенсивным кровотечением и другими осложнениями. Подобная опасность сохраняется также при частичных или субтотальных резекциях, которые к тому же ассоциируются с высокой степенью прогрессирования (43 %)

и сопутствующими осложнениями (5–15 %), чаще всего неврологическими. Все это делает консервативную (таргетную) терапию более предпочтительной у пациентов с ПН.

Речь идет об использовании у детей с ПН селективного ингибитора митоген-активируемой протеинкиназы 1-го и 2-го типа (MEK1/2) селуметиниба, показавшего высокую эффективность при удовлетворительном профиле токсичности. Селуметиниб блокирует активность MEK с последующим подавлением роста клеточных линий, активированных через сигнальный путь RAF-MEK-ERK, что является основой патогенеза НФ1.

- купирование или уменьшение степени тяжести жизнеугрожающих симптомов и (или) двигательной дисфункции;
- восстановление повседневной активности и качества жизни на фоне лечения.

Медиана до достижения инициального и наилучшего ответа на терапию селуметинибом равнялась 8 (4–20) и 16 (4–36) циклам по 28 дней, что составило 7,2 и 14,6 месяца соответственно при непрерывном лечении.

Появление в арсенале врачей таргетной терапии селуметинибом произвело настоящую революцию в лечении ПН в педиатрической практике, поскольку позволило, не прибегая к скальпелю, добиваться длительного ответа у семи из десяти детей с данным заболеванием. Качество жизни таких пациентов повысилось не только потому, что им удалось избежать травмирующих операций, но и потому что лечиться они теперь могут амбулаторно.

Благодаря пероральной терапии селуметинибом появилась возможность взять под контроль рост опухоли и ликвидировать связанные с ней осложнения (болевого синдром, нарушения функции органов, дефекты внешности). В лечении ПН сделан большой шаг вперед, результаты которого положительно оценивают и врачи, и пациенты, и их родители.

[illegible]



## ОРФАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

## Редкий случай: синдром Хантера

**Синдром Хантера (СХ) — мукополисахаридоз 2-го типа (МПС II), редкое рецессивное X-сцепленное генетическое заболевание из группы лизосомных болезней накопления с дефицитом идуронат-2-сульфатазы (I2S) и накоплением мукополисахаридов в тканях.**

СХ назван в честь английского врача Чарльза А. Хантера (1873–1955), впервые описавшего данную патологию в 1917 году. На момент смерти Хантера в 1955 году общая заболеваемость открытым им синдромом в Великобритании составляла примерно один случай на 132 тысячи мальчиков, родившихся живыми. Сегодня в мире дети с данным диагнозом появляются на свет с частотой один на 100–150 тысяч новорожденных. А всего их на планете насчитывается около 2000. Официальной статистики случаев СХ в России нет, но можно предположить, что она соответствует общемировым данным. При рождении симптомы СХ у ребенка отсутствуют, но затем начинают развиваться, ярко проявляясь уже в раннем возрасте (в среднем в 2–4 года) постепенным увеличением ноздрей, губ, языка. Кожа также утолщается, черты лица грубеют (гаргоилизм), появляется низкий грубый голос. Шея у ребенка с СХ короткая, голова большая (макроцефалия), зубы редкие. Дети с данным диагнозом похожи друг на друга, как братья.

Отмечаются паховые и пупочные грыжи, увеличение живота вследствие гепатоспленомегалии, тугоподвижность суставов, задержка роста, переходящая в низкорослость. У ребенка развивается кифосколиоз, деформации кистей по типу когтистой лапы. Движения становятся затрудненными, походка неуклюжей, а к юношескому возрасту больные с СХ нередко оказываются инвалидами, прикованными к постели. Неврологические нарушения при СХ многообразны: синдром гипервозбудимости, судороги, сопровождающаяся гидроцефалия, спастическая параплегия, задержка речевого развития, прогрессирующая тугоухость. Дети могут быть обидчивы и агрессивны. В зависимости от типа СХ умственная отсталость оказывается небольшой или серьезной. Офтальмолог обнаруживает у таких пациентов помутнение роговицы, атипичный пигментный ретинит. К наиболее поздним признакам МПС II относятся появление шумов в сердце, приобретенные его пороки (чаще митральная недостаточность), кардиомиопатия и др. Летальный исход у больных с СХ обычно наступает от прогрессирующей сердечной или легочной недостаточности. Еще в возрасте до двух лет у таких деток фиксируются шумное дыхание из-за обструкции верхних дыхательных путей и повторные риниты, часто возникают ОРВИ. Для проведения специфической терапии и соответствующего динамического наблюдения необходима своевременная диагностика СХ, а именно клиническое и лабораторное обследование с определением активности I2S. Чаще всего используют лабораторный скрининг-тест мочи на уровень гликозаминогликанов (ГАГ). Фермент I2S участвует в катаболизме ГАГ дерматансульфата и гепарансульфата путем разрушения олигосахарид-связанных сульфатных полиовинов. Из-за отсутствия клеток прогрессивно накапливаются ГАГ, приводя к клеточному перенасыщению,

органомегалии, разрушению тканей и нарушению функции органов.

Поскольку СХ наследуется по рецессивному X-сцепленному типу, встречается он в основном у мальчиков. Сегодня в мире описано всего 5 случаев СХ у гетерозиготных девочек в связи с инактивацией нормальной

X-хромосомы или со структурными изменениями в ней, а также один случай у гомозиготной девочки с точечными мутациями. Генетическая природа заболевания объясняет трудности с его терапией. Существует препарат Хантераз (идурсульфаз бета), способствующий восполнению дефицита I2S в организме пациентов с СХ. На российском

фармрынке этот препарат (рекомбинантный человеческий фермент идуронат-2-сульфатаза) представлен компанией Нанолек. Следует помнить, что СХ относится к группе орфанных заболеваний, лечение которых, согласно действующему законодательству, должно осуществляться за счет средств федерального и регионального бюджетов.



## Хантераз® Нейро

идурсульфаз бета

**Первый в мире** препарат для лечения синдрома Хантера, обеспечивающий доставку фермента непосредственно в желудочки головного мозга<sup>1</sup>



Журкова Н.В., Вашмакдаев Н.Д., Каркашадзе Г.А., Кайтукоев Е.В. Интрацеребровентрикулярная ферментозаместительная терапия у пациентов с нейрональной формой мукополисахаридоза, тип II: в помощь практическому врачу. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(4):266-270.



Резолюция на тему «Современный подход к диагностике и терапии нейропатической формы мукополисахаридоза II типа» по итогам экспертного совета. Педиатрическая фармакология. 2024;21(1):66-69.

<sup>1</sup> Первый в мире препарат для лечения синдрома Хантера, обеспечивающий доставку фермента непосредственно в желудочки головного мозга. Подтверждение основано на результатах исследований: Seo J.H. et al., "Intracerebroventricular enzyme replacement therapy in patients with neuropathic mucopolysaccharidosis type II: Final report of 5-year results from a Japanese open-label phase 1/2 study", Mol Genet Metab. 2023 Dec;140(4):107709. doi: 10.1016/j.ymgme.2023.107709.

Краткая характеристика лекарственного препарата Хантераз® Нейро: Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу для быстрого выявления новой информации по безопасности. Препарат зарегистрирован по процедуре «условной регистрации», и ожидается представление дополнительных данных. **Торговое наименование:** Хантераз® Нейро, 15 мг/мл, раствор для интрацеребровентрикулярного введения. **Действующее вещество:** идурсульфаз бета. Препарат Хантераз® Нейро показан для длительного лечения взрослых и детей в возрасте старше 1 года с синдромом Хантера (мукополисахаридоз II типа, МПС II). **Назначение препарата Хантераз® Нейро** следует рассматривать для пациентов с МПС II, для которых необходимо улучшение симптомов со стороны центральной нервной системы. Препарат Хантераз® Нейро предназначен только для стационарного применения. Препарат Хантераз® Нейро должен вводить врач, обладающий знаниями и опытом интрацеребровентрикулярного введения. **Противопоказания:** Препарат Хантераз® Нейро не следует вводить пациентам с известной гиперчувствительностью к идурсульфазу бета или любому из вспомогательных веществ. Пациентам с аллергическими реакциями после предыдущего введения препарата идурсульфаз бета, содержащего те же компоненты. **Нежелательные реакции:** нежелательные реакции, которые сопровождали установку резервуара (имплантируемого устройства), очень часто – повышение температуры тела; часто – психические нарушения – беспокойство, травмы, интоксикации и осложнения процедур – анемия послеоперационная. Нежелательные реакции, которые сопровождали введение идурсульфазу бета, очень часто – желудочно-кишечные нарушения – тошнота во время введения препарата, рвота, общие нарушения и реакции в месте введения – повышение температуры тела; часто – нарушения со стороны кожи и подкожных тканей – крапивница, общие нарушения и реакции в месте введения – отек в месте установки резервуара (имплантируемого устройства), лабораторные и инструментальные данные – гипербилирубинемия, травмы, интоксикации и осложнения процедур – раневое кровотечение. **Способ применения и режим дозирования:** препарат вводится врачом интрацеребровентрикулярно в дозе 30 мг идурсульфазу бета (2 мл) каждые 4 недели. Требуется имплантация устройства для интрацеребровентрикулярного доступа. Регистрационный номер: ЛП №(008620)-(РГ-РУ) от 27.01.2025. Подробная информация содержится в общей характеристике лекарственного препарата. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Наименование и адрес держателя регистрационного удостоверения: ООО «Нанолек», Россия, 127055, г. Москва, ул. Бутырский вал, д. 68/70, стр. 1, этаж 2, пом. 1, ком. 23-37, тел.: +7 (495) 648-26-87.

Подробная информация содержится в полном тексте инструкции по применению. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по применению.



**НАНОЛЕК**  
ООО «Нанолек» 123112, г. Москва  
Вн. тер. г. Муниципальный округ Пресненский, ул. Тестовская, д. 10, помещ. 1/16  
Тел.: +7 (495) 648 - 26 - 87 Электронная почта: info@nanolek.ru



**GC Biopharma**  
107 Ихён-ро 30-Бонгиль Гихын-гу, Енгин-си, Кёнгидо, Республика Корея  
Тел.: +82-31-260-9300, факс: +82-31-260-9413  
www.gcbiopharma.com

Материал предназначен для специалистов здравоохранения  
RU ХАН.68.14.04.2025 14.04.2025

**syndromehunter.ru**