

Эпилептическая  
энцефалопатия  
4

История  
нейроурологии  
6

Истоки  
пульмонологии  
8

Генетический  
баттл  
9

**КРУГЛАЯ ДАТА:**  
**СТО ЛЕТ ПРОФЕССОРУ**  
**С.Ю. КАГАНОВУ**  
стр. 8

[www.medvedomosti.media/pediatrics/](http://www.medvedomosti.media/pediatrics/)



# ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА  
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ



Бесплатная подписка на газету <http://abvpress.ru/registration> № 5 (30) 2023

## ОТ РЕДАКЦИИ

## ОРФАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ



**Александр  
Григорьевич  
РУМЯНЦЕВ**

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

### Уважаемые коллеги!

По данным Минздрава России, ежегодно медицинскую помощь в стационарах получают более 6 миллионов детей, причем более 400 тысяч находятся на длительном лечении (свыше 21 дня), не имея возможности учиться. А ведь обучение и медико-психолого-педагогическое взаимодействие, как система целенаправленного индивидуального и последовательного влияния на ребенка, определяет ход его психического и личностного развития, социальные перспективы и будущее.

Эффективность объединения медицинских и педагогических технологий при восстановлении здоровья была научно обоснована у нас и за рубежом. В последние 10 лет в России реализуются оригинальные программы обучения и психолого-педагогического сопровождения детей на длительном лечении (система госпитальных школ проектного офиса «Учим-Знаем» школы № 109 Москвы). Минпросвещения и Минздрав России исходя из опыта работы госпитальных школ в федеральных детских научных центрах и многопрофильных больницах в 2019 году утвердили первый документ, законодательно разъясняющий принцип организации образования по основным и дополнительным программам, что позволило распространить технологии обучения детей в стационарах 62 регионов России.

Для этого потребовалось создание системы подготовки педагогов и психологов, а также родителей больных детей в качестве их репетиторов. Новый учебный год медики, педагоги, психологи и соцработники встречают с новым документом по вопросам работы госпитальных школ, утвержденным Минпросвещением и Минздравом, чтобы каждая многопрофильная детская больница могла организовать условия для непрерывного обучения и развития детей в качестве их специализированной педагогической реабилитации.

# Цифровой фенотип:

современная информационно-аналитическая платформа для выявления новых гено-фенотипических связей

*Уникальная информационно-аналитическая платформа «Цифровой фенотип» (ЦФ) разработана на основе сочетанного применения экспертного глубокого фенотипирования ряда редких наследственных инвалидизирующих заболеваний, манифестирующих в детском возрасте, и современных информационных технологий для построения веб-приложений.*



**Мария  
Александровна  
ШКОЛЬНИКОВА**

Д.м.н., профессор, главный внештатный  
специалист — детский кардиолог Минздрава  
России, Москва



**Виктория  
Юрьевна  
ВОИНОВА**

Д.м.н., заместитель директора по трансляционной  
медицине, главный научный сотрудник отдела  
клинической генетики НИКИ педиатрии имени  
академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ  
имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ



**Александр  
Николаевич  
ПУТИНЦЕВ**

К.т.н., зав. отделом информационных  
технологий и мониторинга НИКИ педиатрии  
и детской хирургии имени академика  
Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский  
национальный исследовательский медицинский  
университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава  
России, Москва

Глубокое фенотипирование подразумевает формализованное и максимально полное описание совокупности клинического проявления каждого наследственного заболевания. Это имеет важное значение для анализа и выявления устойчивых гено-фенотипических связей с целью повышения надежности диагностики и прогнозирования характера течения наследственных заболеваний.

Платформа ЦФ позволяет:

- 1) осуществлять ввод формализованных клинических характеристик с оценкой степени выраженности фенотипических признаков;
- 2) вводить результаты генетических исследований;
- 3) формировать поисковые запросы для экспорта в Excel выборочных цифровых данных для последующего анализа.

### ПРОБЛЕМА РЕДКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Пациенты с редкими заболеваниями (а их насчитывается более 8 тысяч) — это сложная проблема для общества и системы здравоохранения. Хотя болезни и редкие, в целом ими страдают около 7 % населения Земли. По данным Всероссийского общества орфанных заболеваний, в России насчитывается более 2 миллионов таких больных. Налицо парадокс: болезни редки, а пациенты — многочисленны!

Дифференциальная диагностика редких наследственных заболеваний, манифестирующих в детстве, во многих случаях крайне сложна из-за многообразия нозологических форм при возможном и даже частом совпадении ряда фенотипических признаков, а также низкой распространенности и высокой вероятности сочетанной патологии при недостаточном клиническом опыте врачей. Несвоевременные диагностика и лечение детей с орфанными заболеваниями приводят к развитию множества осложнений, ранней инвалидизации, а зачастую и к преждевременной смерти. К сожалению, около трети детей с редкими заболеваниями не доживают до 5-летнего возраста.

Причины наследственных заболеваний кроются в генетических нарушениях, для выявления которых эффективно используются современные методы молекулярной биологии, такие как высокопроизводительное секвенирование и био-

информатический анализ. Создание баз данных нескольких сотен и тысяч пациентов детского возраста, содержащих результаты генетических исследований, позволяет на совершенно новом для медицинских исследований уровне выявлять взаимосвязи генетических изменений с фенотипическими проявлениями наследственных заболеваний.

Установление гено-фенотипических взаимосвязей дает возможность более эффективно решать вопросы генетического скрининга и предоставляет существенные клинические преимущества, позволяя выявлять генетические варианты, ассоциирующиеся с тяжелым течением болезни. Обнаружение новых гено-фенотипических связей служит основой для прогнозирования ухудшения состояния пациента и назначения персонализированной терапии, в том числе больным с выявленными каузативными мутациями, у которых тяжелые последствия еще не наступили. Важно последовательно формировать массивы данных, опираясь на формализованные экспертные описания клинических проявлений орфанных заболеваний, для последующего анализа временных рядов и выявления гено-фенотипических корреляций.

### РЕАЛИЗАЦИЯ ПРОЕКТА

В НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева по инициативе его научного руководителя профессора М.А. Школьниковой и академика К.Г. Скрябина в 2018 году были начаты работы по созданию информационно-аналитической платформы «Цифровой фенотип». Были разработаны уникальные экспертные шкалы для глубокого фенотипирования целого ряда наследственных заболеваний, манифестирующих в детском возрасте, включая эпилептические энцефалопатии, первичные цилиарные дискинезии, первичные

Продолжение на стр. 2 ►

## ОРФАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

## Цифровой фенотип: современная информационно-аналитическая платформа для выявления новых гено-фенотипических связей

◀ Продолжение, начало на стр. 1

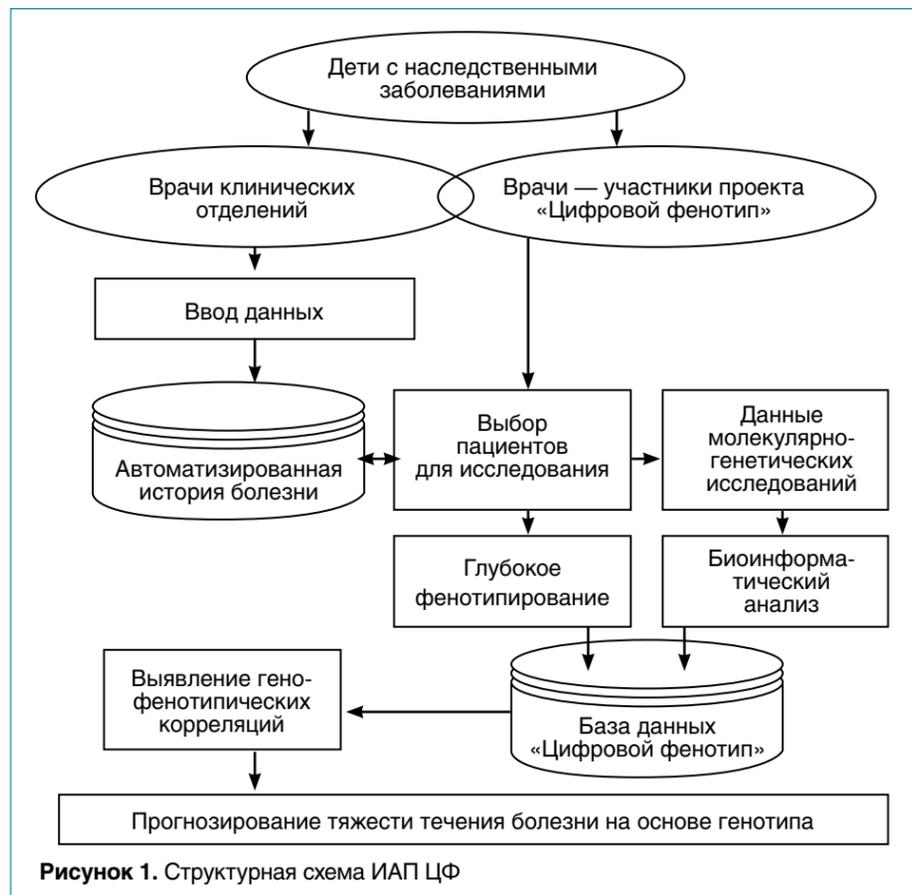


Рисунок 1. Структурная схема ИАП ЦФ

электрические заболевания сердца, синдромы Марфана, Ангельмана, Ретта.

Принцип глубокого фенотипирования, включающий (в зависимости от вида патологии) описание сотен формализованных признаков оценки пациента, был успешно реализован благодаря высокому уровню экспертизы. При этом описание степени выраженности фенотипических признаков пациентов формировалось с использованием номинальных, порядковых и количественных шкал, что позволило оценить признаки с учетом степени их выраженности и объективизировать последующий анализ любыми другими количественными характеристиками.

Не секрет, что именно качественное, а не количественное описание фенотипа служило препятствием к такому анализу. Именно детализированная формализация фенотипа на основании коллективного экспертного мнения в сочетании с математическим инструментом анализа позволила сделать большой шаг вперед в изучении наследственных заболеваний.

Для глубокого фенотипирования также были успешно использованы цифровые данные многих функциональных методов исследования, таких как электрокардиография и холтеровское мониторирование, электроэнцефалография головного мозга. Ранее результаты этих исследований вводились в электронную историю болезни и применялись специалистами для оценки динамики состояния пациента только в виде текстовых заключений. Таким образом, ценная информация о больших субпопуляциях пациентов не могла быть использована для научного анализа. Исключение представляли только диссертационные исследования, охватывающие небольшие группы больных.

Рисунок 2. Формализованное представление данных анамнеза при синдроме Марфана

Рисунок 3. Формализованное представление генетических данных

Институт Вельтищева является ведущим лечебным учреждением федерального уровня, в которое направляют детей из разных регионов России с редкими заболеваниями, сложными с точки зрения постановки диагноза. Каждый год

здесь проходят стационарное лечение от 9 до 14 тысяч детей, сведения о которых фиксируются в автоматизированной истории болезни, доступной врачам, которые участвуют в проекте ЦФ. Структурная схема информационно-аналитической платформы (ИАП ЦФ) представлена на рисунке 1.

ИАП ЦФ, разработанная на основе современных информационных технологий для построения веб-приложений, позволяет осуществлять ввод и проверку корректности вводимых данных, оценку степени выраженности фенотипических признаков, формирование поискового запроса, вывод выборочных данных на экран и экспорт в Excel. В основе технологии проектирования программы ЦФ (свидетельство Роспатента о регистрации программы для ЭВМ № 2021666837 от 20.10.2021) лежит архитектура реляционной модели данных с использованием кроссплатформенного решения на базе стека Laravel — AngularJS — MySQL. Экранные формы структурированы для удобства визуализации, предусмотрены также динамические формы для ввода данных об имеющейся патологии у ближайших родственников ребенка (отец, мать, сибсы).

В процессе наблюдения за пациентом база пополняется визитозависимыми данными, включая вычисленные отклонения от нормы параметров физического развития ребенка с использованием центильных таблиц. Это позволяет анализировать динамику состояния пациентов, разрабатывать и верифицировать мате-

использовании браузеров Google Chrome, Opera, Яндекс, Safari, Edge, Firefox.

При работе с платформой врач, участник проекта, выбирает пациента для пополнения базы данных ЦФ по определенной нозологии. Интеграция с автоматизированной электронной историей болезни позволяет использовать ранее введенную структурированную информацию о больном, включая антропометрию, данные физических обследований, результаты инструментальных и лабораторных исследований, сформировав формализованное представление семейного анамнеза (рис. 2).

Затем осуществляется ввод фенотипических признаков по ранее разработанной шкале цифрового фенотипа для конкретного наследственного заболевания. Результаты молекулярно-генетических исследований при их наличии вводятся сразу или по мере их получения после биоинформатического анализа (рис. 3).

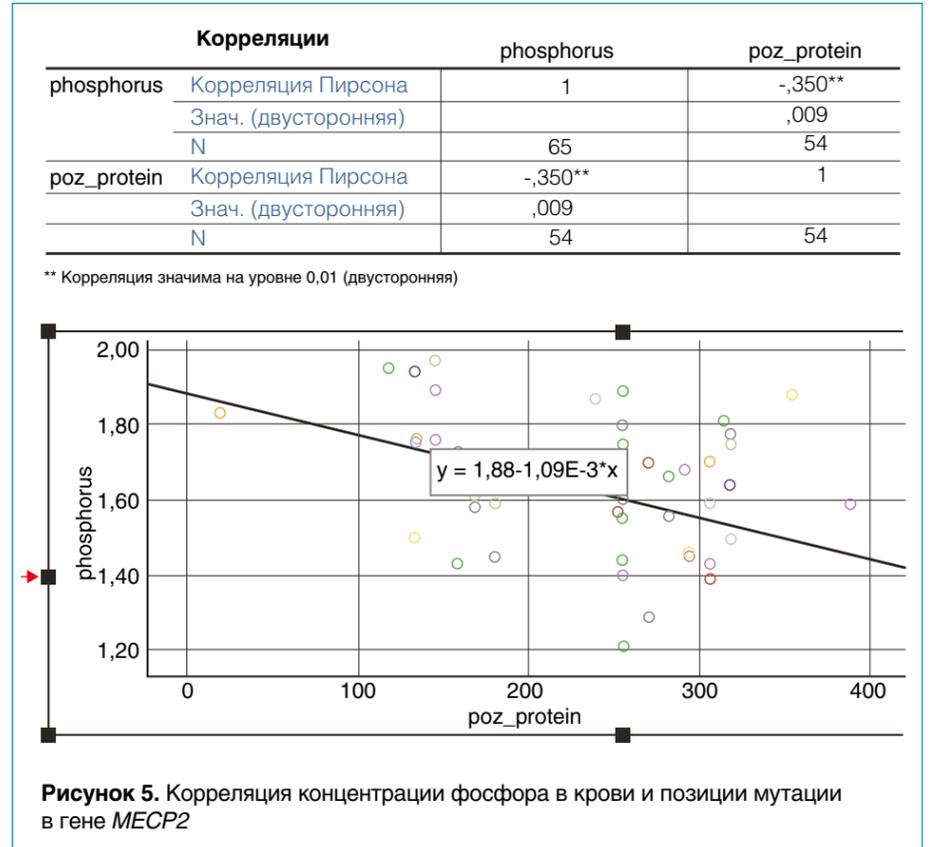
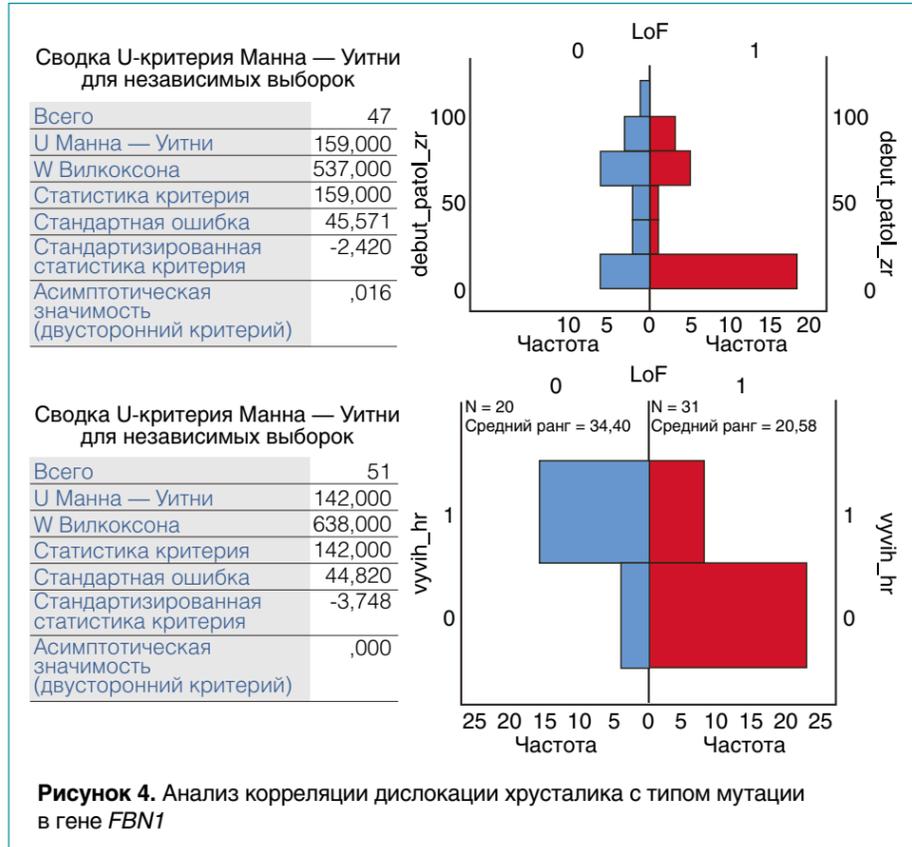
### ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Развитие большинства наследственных форм патологии обусловлено генными мутациями. Нонсенс-мутации, мутации со сдвигом рамки считывания, мутации сайтов сплайсинга, делеции нескольких экзонов и другие перестройки ведут к нарушению синтеза соответствующего белка и потере его функции — Loss of Function (LoF). Миссенс-мутации не нарушают процесс синтеза белка, но оказывают негативный эффект на молекулярные процессы в клетках, нередко вызывая фенотипические проявления болезни.

математические модели прогнозирования тяжести течения изучаемых заболеваний. Платформа ЦФ размещена на веб-сервере института и функционирует в локальной сети. Универсальность веб-интерфейса обеспечивает корректную работу при

Цель гено-фенотипического анализа заключалась в выявлении взаимосвязи фенотипических проявлений моногенных наследственных заболеваний и типа мутаций. Из базы данных ИАП ЦФ была

Окончание на стр. 3 ▶



выделена выборка из 51 пациента с генетически подтвержденным синдромом Марфана, включая 31 ребенка с генетическим дефектом, связанным с полной потерей функции белка (LoF = 1), а у 20 детей изменения в нуклеотидной последовательности ДНК были вызваны миссенс-мутацией (LoF = 0).

Для выявления зависимости сроков манифестации и тяжести течения болезни от типа мутаций для гено-фенотипического анализа был использован статистический пакет SPSS. В результате применения непараметрического критерия Манна — Уитни показано, что при LoF = 1 у детей с синдромом Марфана патология органов зрения (миопия, дислокация хрусталика) манифестирует раньше (уровень значимости = 0,016), чем у больных с миссенс-вариантами. В то же время вывих или подвывих хрусталика имеет место преимущественно у детей с миссенс-мутациями (уровень значимости = 0,001). При этом лишь у 20 % детей из данной группы не было такого признака (рис. 4). Полученные данные позволяют предсказывать раннюю манифестацию дислокации хрусталика у больных с синдромом Марфана с миссенс-мутациями гена *FBN1*.

Результаты анализа корреляций клинических и генетических данных пациентов можно проиллюстрировать на примере другого моногенного наследственного заболевания — синдрома Ретта. Он встречается в основном у девочек и характеризуется регрессом психомоторного развития. Причина патологии — в мутации гена *MECP2*. Применение корреляционного анализа позволило выявить взаимосвязь фенотипического признака, концентрации неорганического фосфора в крови, с генетическим — позицией мутации в гене *MECP2*. Выявлена значимая отрицательная корреляция ( $r = -0,35$ ; уровень значимости = 0,010) концентрации фосфора и позиции мутации (рис. 5).

ИАП ЦФ, разработанная на основе опыта ведущих экспертов в области наследственных заболеваний, позволяет реализовать принцип глубокого фенотипирования в виде формализованного описания нескольких сотен фенотипических признаков пациента, включая оценку степени их выраженности с использованием порядковых и количественных шкал.

Первые результаты выявления гено-фенотипических взаимосвязей на основе статистических методов анализа данных

показали возможность их применения в клинической практике. Если у пациента с патологией соединительной ткани и вовлечением сердечно-сосудистой системы есть эктопия хрусталика, то можно с большой вероятностью предположить диагноз синдрома Марфана с миссенс-вариантом в гене *FBN1*. Обнаружено также, что у детей с мутациями на С-конце белка *MECP2* уровень фосфатов в крови ниже, чем у больных с мутациями на N-конце белка. Данные об уровне неорганических фосфатов у детей с синдромом Ретта важны для понимания причин остеопороза и назначения терапии с целью предотвращения возможных переломов костей скелета. При этом отрицательная зависимость концентрации фосфатов от позиции мутации в гене *MECP2* ранее не была описана.

**ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ**

Анализ корреляций клинических и генетических данных на основе ИАП ЦФ при наличии достаточного количества пациентов в базе данных позволит разрабатывать модели оценки тяжести течения заболевания с учетом генотипа больного, а также определять возможные молекулярные мишени для дифференцированной терапии. Статистический анализ

формализованных фенотипических данных облегчает поиск наиболее вероятных генетических дефектов, позволяет обосновать целенаправленный поиск патогенных мутаций, избежав неоправданных временных и экономических потерь, а главное — потерь здоровья и качества жизни пациентов с наследственными заболеваниями.

Благодаря работе благотворительного фонда «Геном жизни» и расширению спектра генетических исследований появляется все больше пациентов с качественными результатами экзомного и полногеномного секвенирования по всей России, поэтому в дальнейшем мы предполагаем предоставить доступ к ИАП ЦФ врачам из разных территорий страны для ввода и анализа гено-фенотипических данных пациентов с орфанными заболеваниями на региональном уровне. В последующем, вероятно, под эгидой Минздрава, целесообразно формирование интегрированной базы данных по редким болезням, что позволит объединить усилия врачей-исследователей по анализу данных, включая разработку математических моделей прогнозирования тяжести течения заболевания в зависимости от генотипа больного.

**АБВ ПРЕСС**  
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

**НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО —  
СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ**

abvpress.ru  
medvedomosti.media  
netoncology.ru

---

Урология сегодня

НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ

ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ

Московская Эндокринология СЕГОДНЯ

Онкология Сегодня

Акушерство и гинекология

СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ

ОНКОУРОЛОГИЯ

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

НЕЙРОХИРУРГИЯ

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Российский Биотерапевтический Журнал

САРКОМЫ

КЛИНИЦИСТ

ОНКО ПАТОЛОГИЯ

Тазовая хирургия и онкология

MD-ONCO

СА A Cancer Journal for Clinicians. Русское издание

Android iOS

## ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ

# Эпилептические энцефалопатии

Наиболее тяжелые формы эпилепсии приходятся на ранний период жизни, представляя большое испытание для эпилептологов, неврологов и педиатров. При изучении эпилепсии детского возраста особое внимание уделяется энцефалопатиям развития и эпилептическим энцефалопатиям, сложным не только в вопросе постановки диагноза, но и в тактике лечения.



Артем  
Алексеевич  
ШАРКОВ

Невролог, эпилептолог, нейрогенетик, научный сотрудник НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва



Елена  
Дмитриевна  
БЕЛОУСОВА

Д.м.н., профессор Московского научно-исследовательского института педиатрии и детской хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, заслуженный врач России, Москва

## ТЯЖЕЛЫЕ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ

С эпилепсией — одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний — сталкиваются до 1 % людей. Болезнь проявляется избыточной активностью головного мозга с кратковременным нарушением его функции. Не все виды эпилепсии протекают одинаково тяжело. Около 70 % пациентов удается подобрать эффективную терапию. Самые трудные случаи встречаются у детей раннего возраста, о которых и пойдет речь.

В 2017 году была опубликована «Классификация эпилепсий Международной противоэпилептической лиги (МПЭЛ)» с изложением позиции комиссии МПЭЛ по классификации и терминологии. Целевая группа создала отдельную категорию для синдромов, связанных с энцефалопатией развития и (или) эпилептической энцефалопатией (ЭРЭ), или синдромов с прогрессирующим неврологическим дефицитом.

Точная распространенность ЭРЭ в РФ неизвестна, в отдельных литературных источниках доля эпилептических энцефалопатий составляет 7–15 % от всех форм эпилепсии, достигая почти 40 % среди возникающих в первые 3 года жизни. Некоторые формы встречаются более часто, например синдром Драве (заболеваемость которым составляет от 0,5–1,0 случая на 40 тыс. до 1,0 на 15,7 тыс.) или *STXBP1*-ЭРЭ с прогнозируемой частотой 3,30–3,81 на 100 тыс. рождений.

Ядро клинических проявлений ЭРЭ представляет собой сочетание разнообразных эпилептических приступов и нарушения развития как в виде прогрессирующего ухудшения (регресса развития), так

и статичной задержки (так называемого плато развития) психического, моторного и речевого развития.

При этом считается, что к задержке развития ребенка приводит как непосредственно первопричина болезни (ДЦП, генетическая этиология и т.п.), так и агрессивное течение самой эпилепсии.

ЭРЭ могут возникать в любом возрасте, но чаще всего встречаются у младенцев и детей до трех лет, что объясняется особенностями нейрогенеза растущего мозга. Такое негативное влияние патологической активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) и приступов в критические периоды развития головного мозга не только ухудшает уже существующие функции, но и затормаживает возрастное развитие новых (рис. 1).

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЭРЭ

Термин «эпилептическая энцефалопатия» не означает нарушение развития с рождения. Нередко началу эпилепсии и прогрессирующим неврологическим симптомам может предшествовать совершенно нормальное раннее развитие ребенка. Важно на самых ранних этапах заметить, что мы имеем дело с эпилептическими энцефалопатиями, так как своевременно начатое лечение обеспечивает лучшие исходы в отношении развития и качества жизни.

Эпилептические приступы при ЭРЭ крайне разнообразны: короткие вздрагивания (миоклонические приступы), «складывания» или приподнимание рук (эпилептические спазмы), напряжение (тонические приступы) или ритмичные подергивания (клонические пароксизмы) всего тела либо одной конечности, замирания (абсансы) и др. Нередко можно встретить сразу несколько типов приступов (чаще всего инфантильные спазмы и тонические приступы) у одного пациента или же трансформацию одних типов приступов в другие с течением времени, что требует регулярного наблюдения за больными.

Эпилептические энцефалопатии сопряжены с высоким риском синдрома вне-

запной смерти при эпилепсии (SUDEP), что ставит задачу контроля над приступами на первое место. Особую опасность для жизни и здоровья представляют эпилептические статусы, когда приступ не заканчивается самостоятельно и длится дольше 5 минут, что требует надлежащего лечения в как можно более короткие сроки.

Долгосрочный исход ЭРЭ связан как с этиологическими факторами (поиск ответа на вопрос, почему это вообще началось), так и с факторами, связанными с эпилепсией (насколько тяжело протекает болезнь), — возрастом начала эпилепсии, типами приступов, видом электроэнцефалографических нарушений, продолжительностью заболевания. В большинстве случаев прогноз неблагоприятный из-за высокого уровня инвалидизации, повышенного риска SUDEP, по сравнению с другими формами, и фармакорезистентностью.

Тем не менее при некоторых этиологиях и подборе оптимального лечения можно добиться стабилизации болезни и почти нормального уровня интеллекта при долгосрочном наблюдении в более чем 20 % случаев.

## В ПОИСКАХ ПЕРВОПРИЧИНЫ

Вышеперечисленные симптомы могут проявляться практически в любой комбинации — в разном возрасте, с разными типами приступов, с нормальной или грубо измененной ЭЭГ в дебюте болезни, что значительно осложняет постановку четкого диагноза и прогнозирование ее течения. В диагностике широко используются методы ЭЭГ, оценки феноменологии (как выглядит приступ), нейровизуализация с помощью магнитно-резонансной и компьютерной томографии (МРТ и КТ) головного мозга, генетические и метаболические тесты.

Этиология эпилепсий весьма разнообразна и классифицируется по пяти основным направлениям: структурные, генетические, инфекционные, метаболические и иммунные. Однако международный консенсус подчеркивает особый вклад генетических изменений в возник-

новение ЭРЭ. Подтверждение молекулярно-генетического диагноза позволяет не только установить точную причину болезни и ожидаемый прогноз, но и не проводить ненужное дополнительное обследование, а в ряде случаев даже подобрать более эффективное лечение и провести профилактику заболевания в семье.

Концепция генетических или наследственных эпилепсий не определяется исключительно передачей заболевания внутри одной семьи, а основывается на нарушении нормальной структуры наследственного материала (ДНК) в области генов или путем эпигенетического механизма. Другими словами, нарушается «письменная» инструкция, как работать клетке, и это приводит к развитию симптомов болезни.

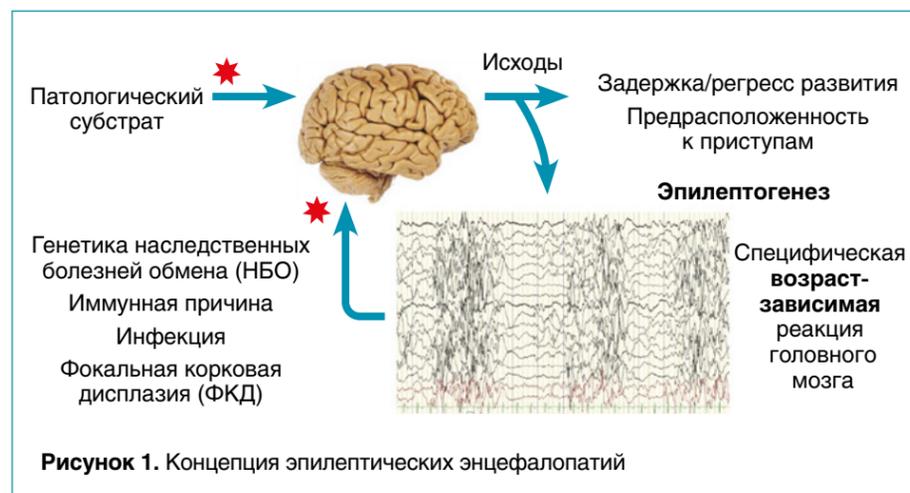
Такие нарушения могут возникать *de novo* (спонтанно, без передачи от родителей) и наследоваться (например, X-сцепленный или рецессивный тип наследования), что делает постановку молекулярно-генетического диагноза крайне важным: *риски повторения болезни в семье могут достигать 25–50 %!* К счастью, сегодня в медицинском арсенале имеются доступные методы профилактики наследственной эпилепсии, а именно — преимплантационное или пренатальное тестирование при планировании следующих беременностей.

## ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Выявляемость генетических причин варьирует на уровне 30–60 %. Выявляемости на 100 % не позволяют достичь биологические и технические ограничения: до сих пор связь с болезнями хорошо изучена не у всех генов, базы данных о патогенных или доброкачественных вариантах нуклеотидной последовательности все время пополняются, меняются методы обработки информации, что требует постоянного обновления подхода к диагностике и пересмотра данных уже проведенных исследований каждые полтора-два года.

Можно сформировать некоторые общие рекомендации по диагностическому алгоритму: при узнаваемом (портретном) фенотипе имеет смысл стартовать с узконаправленных методов (секвенирование отдельных генов, кариотип, мультиплексная лигазная цепная реакция, MLPA); при подозрении на болезнь обмена полезно проведение метаболического тестирования (тандемная масс-спектрометрия, органические кислоты, изофокусирование трансферринов и др.), особенно при эпилептических синдромах с дебютом в первые месяцы жизни и с острой декомпенсацией.

При сочетании ЭРЭ с врожденными пороками и мальми аномалиями развития диагностику следует начинать



с хромосомного микроматричного анализа (ХМА), в процессе которого исследуют все клинически значимые участки генома и определяют избыток или недостаток генетического материала (числовые аномалии, дубликации и делеции части хромосом).

Однако наиболее эффективной стратегией считается использование высокопроизводительного секвенирования (англ. next generation sequencing, NGS), которое подразделяется на две методологически разные группы:

- экзомное секвенирование, когда исследуются белок-кодирующие участки ДНК (экзоны);
- геномное секвенирование, когда равномерно покрывается практически вся ДНК, что позволяет хорошо выявлять большее количество уникальных вариантов как в экзонах, так и в интронах, анализировать митохондриальную ДНК и возможные хромосомные перестройки и тандемные повторы.

Современный диагностический алгоритм (рис. 2) не выделяет какой-либо из вышеперечисленных тестов как единственный и всеобъемлющий метод обследования. При отрицательном результате в одном

из исследований предлагается переходить к следующему из неиспользованных тестов. Верхушкой диагностического алгоритма является полногеномное секвенирование трио, когда обследование проводится в «ядерной семье» (пробанд и его биологические родители).

**ОТДЕЛЬНЫЕ ГРУППЫ ЭРЭ**

Около 80 % наиболее часто диагностируемых генетических эпилептических энцефалопатий требуют подходов к лечению, описанных на рисунке 3. Сегодня в терапии ЭРЭ используют весьма агрессивную тактику с быстрым перебором противосудорожных препаратов и использованием высокодозной гормональной терапии или внутривенных иммуноглобулинов либо специальной кетогенной диеты. Также в некоторых случаях рассматривают хирургическое лечение, например установку стимулятора блуждающего нерва (VNS) или рассечение мозолистого тела (каллозотомия).

За последние 10 лет клинический опыт отдела психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии и детской хирургии имени Ю.Е. Вельтищева позволил нам выделить следующие группы ЭРЭ с наиболее эффективными подходами к терапии:

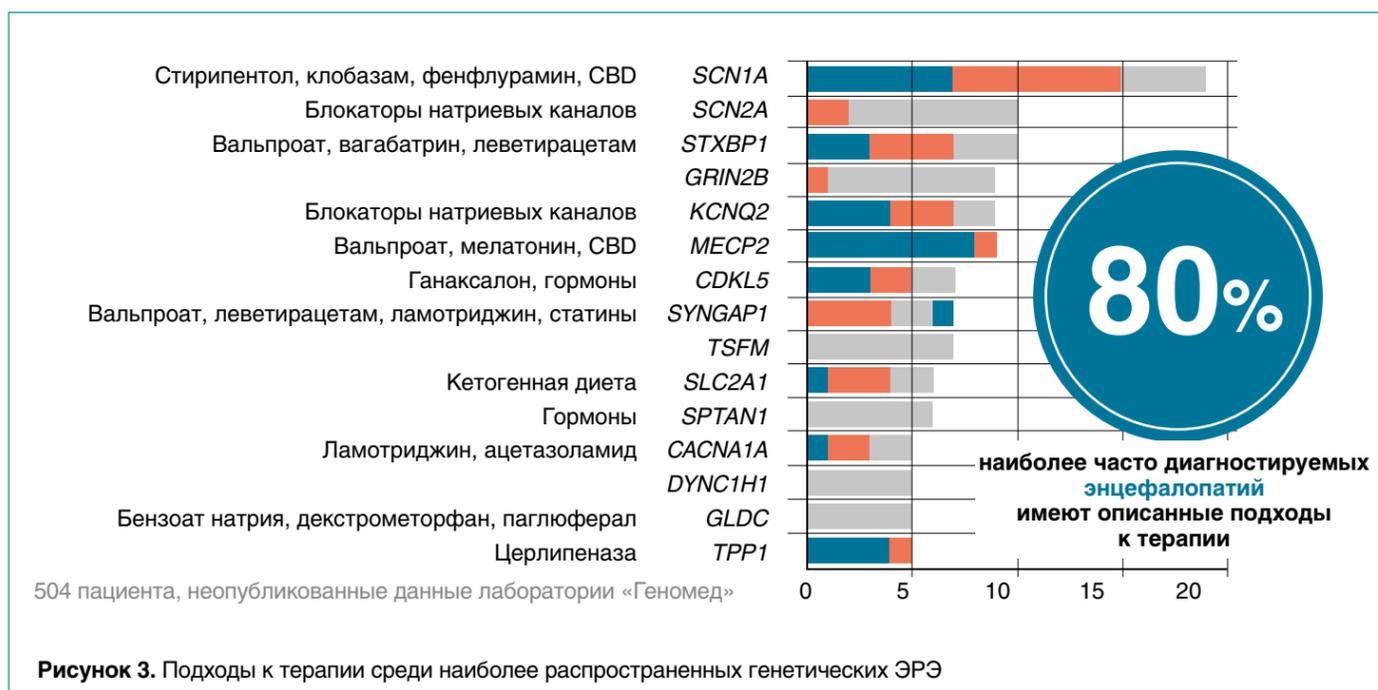
- 1) для *SCN2A/SCN8A*-ЭРЭ ожидается эффективность блокаторов натриевых каналов, которые не следует использовать при *SCN1A*-ЭРЭ из-за значительного риска провокации эпилептических приступов;
- 2) при *TSC1/2* — туберозном склерозе препаратом выбора является вигабатрин;
- 3) *SCN1A*-ЭРЭ зачастую требуют использования ранней комбинированной противосудорожной терапии, наиболее эффективными из доступных в РФ считаются препараты вальпроевой кислоты и клобазам. В качестве дополнительных опций лечения следует рассматривать кетогенную диету и имплантацию стимулятора блуждающего нерва;
- 4) *STXBP1*-ЭРЭ положительно реагируют на препараты вальпроевой кислоты, левитирацетам и вигабатрин;
- 5) при *CDKL5*-ЭРЭ показал эффективность препарат ганаксалон, который исследовался в институте имени Ю.Е. Вельтищева, но пока не прошел окончательную регистрацию и недоступен всем пациентам в РФ;
- 6) при *SLC2A1*-ЭРЭ следует использовать кетогенную диету в первой линии как патогенетическое лечение.

Окончание на стр. 7 ▶

**Пути решения проблем диагностики и лечебного обеспечения ЭРЭ**

- 1 Регистрация высокопроизводительного секвенирования (NGS) в качестве медицинской услуги и ее внесение в клинические рекомендации и стандарты оказания медицинской помощи.
- 2 Создание регистра по отдельным генетическим ЭРЭ.
- 3 Изучение клинико-генетических корреляций для улучшения прогноза течения генетических ЭРЭ, включая ведение цифрового фенотипа пациентов.
- 4 Создание клинических рекомендаций по отдельным ЭРЭ (в первую очередь по синдрому Драве).
- 5 Формирование Федерального центра по редким генетическим эпилепсиям с возможностью оказания помощи как пациентам, так и другим эпилептологическим центрам и клиникам, в том числе в виде повторного анализа исходных данных генетических исследований. В задачу центра также должны входить образовательная и просветительская деятельность по данной проблеме. Центр будет представлять собой консорциум специалистов из разных областей (неврологи, генетики, биоинформатики), объединенных специализированными знаниями по проблеме ЭРЭ.
- 6 Необходимо тесное взаимодействие с фондами, обеспечивающими пациентов дорогостоящей терапией, с одной стороны, и финансовая поддержка разработок в области генотип-ориентированной терапии для отдельных пациентов — с другой.
- 7 Внесение отдельных генетических ЭРЭ в список орфанных заболеваний и их обеспечение своевременной патогенетической терапией.
- 8 Проведение инициативных исследований в институте имени Ю.Е. Вельтищева по поиску новых методов генотип-ориентированной терапии, а также участие в международных клинических испытаниях новых патогенетических препаратов.
- 9 Информирование общественности о данной проблеме, взаимодействие с общественными организациями, объединениями пациентов и их семей.

В последние годы наблюдается неуклонный рост диагностируемых редких генетических эпилепсий, и этот тренд ожидаемо сохранится в ближайшем будущем. Бурно развивающаяся генетическая диагностика позволяет сделать такие исследования более доступными в рутинной клинической практике. Точная диагностика дает возможность оптимизировать тактику ведения пациентов. Лечение генетических эпилепсий, по сути, уже является генотип-ориентированным, когда препараты выбирают исходя не только из клинической картины и типов приступов, но и с учетом молекулярно-генетического диагноза. Лучшее понимание молекулярных механизмов эпилептогенеза уже сегодня позволяет создавать и выбирать надлежащее лечение конкретного пациента.



## АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

# История становления отечественной детской нейроурологии

*Нейрогенный мочевой пузырь — тяжелое последствие пороков развития и травм позвоночника у детей. Дело тут не только в такой неприятной проблеме, как недержание мочи, но и в многочисленных осложнениях с исходом в хроническую болезнь почек.*



Наталья  
Борисовна  
ГУСЕВА

Д.м.н., руководитель Московского городского центра детской урологии-андрологии и патологии тазовых органов ГБУЗ «Детская городская больница № 9 имени Г.Н. Сперанского ДЗМ», профессор кафедры педиатрии имени Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, главный научный сотрудник отдела хирургии детского возраста НИКИ педиатрии и детской хирургии имени акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОВ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

## СТРАТЕГИЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ

Расстройства функции мочевых путей ограничивают жизненные возможности ребенка вплоть до полной его инвалидизации, а проблема нарушенного опорожнения мочевого пузыря не имеет универсального решения. Разработкой стратегии восстановления функции мочевых путей у детей сотрудники отдела детской урологии МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России начали заниматься более 50 лет назад, а главным вдохновителем и идеологом этой деятельности стал Евгений Леонидович Вишневский (1941–2011).

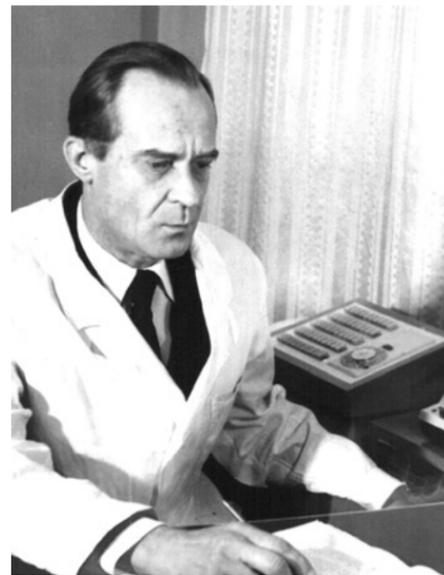
Благодаря ему первые отдельные разработки по лечению и социализации спинальных больных были сведены в единую систему медицинской помощи, которая остается актуальной и в наши дни. Е.Л. Вишневский инициировал создание уникального научно-практического центра «Патология мочеиспускания» на базе детской городской больницы № 9 имени Г.Н. Сперанского в Москве. По инициативе Евгения Леонидовича и при его непосредственной поддержке похожие центры были созданы его учениками и соратниками во Владивостоке, Омске, Петрозаводске и Казани.

Отдел детской урологии возглавлял известный хирург профессор В.М. Державин. Сотрудники отдела — Е.Л. Вишневский, Б.С. Гусев, Л.С. Белый и другие вначале в лабораторном эксперименте, а затем и в клинике начали поиск способов изучения гидродинамики мочевого пузыря. Развивая детскую нейроурологию как фундаментальную науку, эти ученые осознали, насколько несовершенны и поверхностны были имевшиеся тогда представления о функционировании мочевых путей у детей с миелодисплазией. Именно тогда возник сопровождавший всю дальнейшую работу девиз «От изучения — к пониманию, от понимания — к умению», который стал главным для учеников и последователей первой плеяды ученых.

Исследование патогенеза нейрогенного мочевого пузыря было начато ради разра-

ботки достоверной системы уродинамических исследований для детей, в частности фармакоцистометрии. В 1973 году Е.Л. Вишневский защитил кандидатскую диссертацию на тему «Клиническое значение функциональных методов исследования в диагностике инфравезикальной обструкции у детей». Для многих этот этап явился бы финалом научной работы, а для Евгения Леонидовича он, напротив, стал отправным пунктом в большую науку.

Вместе с коллективом отдела Б.С. Гусев и Л.С. Белый провели анализ отдаленных результатов лечения детей с нейрогенным мочевым пузырем, постоянно развивая методы ангиографии и радиоизотопной диагностики. Научный труд продолжался около 10 лет, в результате чего были в совершенстве отработаны методики уродинамических исследований, существенно расширена классификация дисфункций мочевого пузыря, основанная на параметрах его адаптации и характере пузырного рефлекса. Методы радиоизотопной диагностики, разработка которых была начата в детской практике, оказались востребованы и во взрослой урологии. В 1983 году Б.С. Гусев защитил докторскую диссертацию «Методы радио-



**Фото 1.** Профессор В.М. Державин — заместитель директора МНИИ педиатрии и детской хирургии, руководитель отдела детской урологии (1978 год)

изотопной диагностики при заболеваниях органов мочевой системы у детей и взрослых».

В 1983 году Е.Л. Вишневский защитил докторскую диссертацию «Функциональные нарушения нижних мочевых путей у детей (клиника, диагностика, лечение)». А в 1984-м увидел свет первый коллективный печатный труд по результатам проведенной работы — книга-справочник из серии «Библиотека практического врача». Она называлась «Диагностика урологических заболеваний у детей» (авторы: В.М. Державин, Е.Л. Вишневский,

Б.С. Гусев и И.В. Казанская). Сейчас эта книга стала библиографической редкостью и высоко ценится урологами, несмотря на ее солидный возраст.

## НОВЫЕ ПОДХОДЫ

Когда после кончины В.М. Державина встал вопрос о его преемнике на посту руководителя отдела урологии, кандидатура Е.Л. Вишневского не вызывала сомнений. Время подтвердило правильность этого решения. Е.Л. Вишневский руководил отделом урологии и нейро-

Исследование патогенеза нейрогенного мочевого пузыря было начато для разработки системы уродинамических исследований у детей, в частности фармакоцистометрии, под девизом «От изучения — к пониманию, от понимания — к умению», ставшим руководством к действию

получила признание и «взрослого» урологического сообщества.

В 1994 году Е.Л. Вишневскому было присвоено звание профессора, а в 2004-м — заслуженного врача России. Евгений Леонидович по праву считается основателем нового направления в отечественной медицине — детской нейроурологии. На протяжении долгих лет научная и клиническая деятельность Е.Л. Вишневского была посвящена изучению расстройств уродинамики нижних мочевых путей, благодаря чему принципиально изменился подход к диагностике и лечению детей с пороками развития и заболеваниями мочевыделительной системы. Его исследования по патофизиологии недержания мочи и обструктивного мочеиспускания, по мнению коллег, в значительной степени опередили свое время и наполнены глубоким смыслом, который еще предстоит в полной мере осознать его последователям.

Совместно со своим соратником и другом со студенческой скамьи Л.Б. Ивановым он разработал оригинальные неинвазивные методы исследования кровоснабжения мочевого пузыря — реоцистоцерви-



**Фото 2.** Е.Л. Вишневский (слева) и Б.С. Гусев (справа) — научные сотрудники отдела урологии МНИИ педиатрии и детской хирургии (1973 год)

урологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии с 1993 по 2008 год. По количеству и качеству проведенных в отделе научных исследований данный период можно смело назвать «золотым». Основным вдохновителем, энтузиастом и душой всего отдела оставался он — уже большой ученый, но скромный и увлеченный своей работой человек. Под руководством Е.Л. Вишневского защищено 15 кандидатских и пять докторских диссертаций. Евгений Леонидович стал автором 10 изобретений, 180 научных публикаций, в том числе семи монографий, большая часть которых

кографию и реопельвиографию. Отдавая должное научной прозорливости и безупречному методологическому подходу Е.Л. Вишневского, многие урологи присоединились к его работе, собрав уникальный научный материал. В 2005 году на пленуме российских урологов Е.Л. Вишневский впервые выступил с докладом о результатах многоцентрового клинического исследования взрослых и детских урологов, которое было посвящено роли дефицита кровообращения в бассейне сосудов малого таза у пациентов с патологией мочеиспускания. В этом докладе отчетливо просматривались параллели



**Фото 3.** Б.С. Гусев. Радиоизотопная лаборатория (1975 год)



**Фото 4.** Первое отечественное руководство по детской нейроурологии



**Фото 5.** Е.Л. Вишневский выступает на пленуме Российского общества урологов, г. Тюмень (2005 год)



**Фото 6.** Е.Л. Вишневский (слева) и П.П. Продеус (справа) (1998 год)

со многими актуальными проблемами «взрослой» урологии. Пожалуй, Е.Л. Вишневский стал первым ученым, сумевшим разглядеть общие корни совершенно разных, на первый взгляд, урологических заболеваний, поражающих детей и взрослых.

Научные разработки по изучению нейроурологических проблем позволили сформулировать новую стратегию оказания медицинской помощи детям-инвалидам. В 1992 году Е.Л. Вишневский и П.П. Продеус организовали на базе ДГКБ № 9 имени Г.Н. Сперанского уникальный в масштабах страны центр «Патология мочеиспускания», где совершенствовалась и оттачивалась предлагаемая система, которую можно было бы назвать модным ныне словом «инновационная». Впервые в городскую больницу начали поступать для оказания медицинской и реабилитационной помощи дети и подростки вплоть до 18 лет.



**Фото 7, 8.** Сотрудники Центра детской урологии-андрологии и патологии тазовых органов)

Решение вопроса об очередности этапов медицинской помощи принималось на основании консилиума ортопедов, нейрохирургов, урологов и других специалистов. Стараниями Евгения Леонидовича в нашей стране была создана сеть аналогичных клинических центров патологии мочеиспускания, что дало возможность

оказывать систематическую целенаправленную медицинскую помощь тысячам детей с недержанием мочи, иными расстройствами мочеиспускания и значительно снизить частоту инвалидизации пациентов. Более чем 20-летняя история сотрудничества отдела Е.Л. Вишневского с кафедрой урологии, возглавляемой академиком О.Б. Лораном, ознаменовалась внедрением в детскую практику sling-овых операций, а полученные результаты до сих пор вызывают неподдельный интерес детских хирургов и урологов во всем мире. С 2001 года на регулярной основе воспитанники научной школы профессора Вишневского представляли доклады на международных пленумах и съездах специалистов. Многие из них являются членами авторитетных интернациональных научных сообществ — ICCS, SPU, EUPSA и др.

До своей кончины в 2011 году Е.Л. Вишневский руководил центром «Патология мочеиспускания», консультировал больных, отвечал на письма родителей пациентов из других городов, помогал коллегам из самых отдаленных уголков России. В своей научной и практической деятельности профессор Е.Л. Вишневский всегда руководствовался в первую очередь интересами больного.

**СОВРЕМЕННЫЙ ЭТАП**

Центр продолжает свою деятельность на базе ДГКБ № 9 имени Г.Н. Сперанского. Сотрудники центра проводят большую научную и практическую работу. За последние годы вышло несколько руководств по лечению детей с расстройствами мочеиспускания. Оформлено более 10 па-

Научные разработки по исследованию актуальных нейроурологических проблем позволили сформулировать новую стратегию оказания медицинской помощи детям-инвалидам

тентов в Роспатенте на способы лечения детей с нейрогенным мочевым пузырем. Особенно отраднo, что в 2017 году вышло руководство для врачей «Миелодисплазия у детей», составленное всеми сотрудниками кафедр и научных подразделений нашей Родины, которые развивают отечественную детскую нейроурологию.

Сейчас готовится к выходу в свет руководство для врачей под редакцией профессорov И.Н. Захаровой и Н.Б. Гусевой «Методы диагностики органов мочевой



**Фото 9.** Руководство для врачей под редакцией профессорov И.Н. Захаровой и Н.Б. Гусевой «Методы диагностики органов мочевой системы»

системы», в работе над которым участвовал большой коллектив авторов — педиатров, детских хирургов, нефрологов, неврологов, генетиков и врачей других специальностей, продолжающих дело основоположников детской нейроурологии, чтобы помощь детям стала еще более эффективной. 🇷🇺

ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ

**Эпилептические энцефалопатии**

◀ Окончание, начало на стр. 4

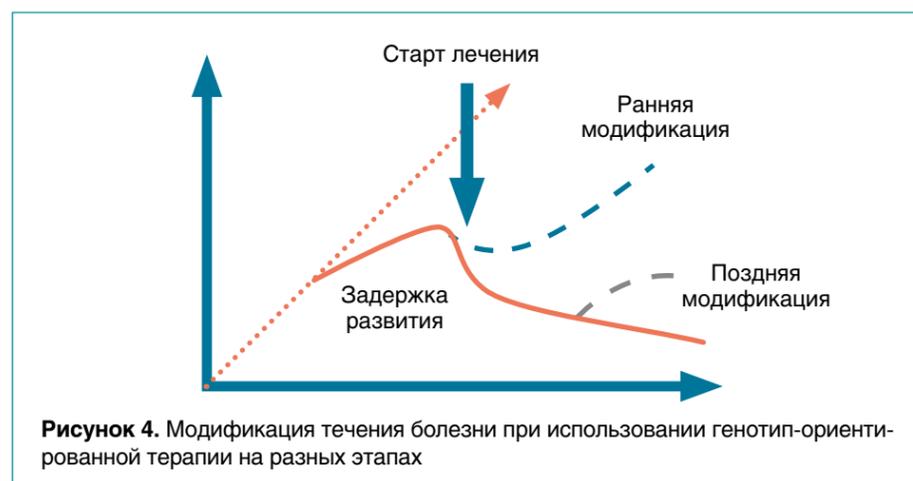
Для других ЭРЭ со специфичной этиологией оптимальные подходы к терапии только изучаются, хотя в литературе можно найти одиночные описания эффективности того или иного препарата.

**ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ**

Кроме отдельных противосудорожных препаратов, активно разрабатываются методики генной терапии, прямо или опосредованно направленные на изменение функции белкового продукта гена. Такие разработки — ресурсоемкие, требуют привлечения большого числа специалистов из смежных областей и нерентабельны, поскольку пациентов, которым необходимо подобное лечение, мало. Это требует отдельного внимания со стороны государства и научных коллективов. Важность

данного направления можно проиллюстрировать историей разработки терапии для спинальной мышечной атрофии (СМА), изменившей течение и исходы заболевания при своевременном начале лечения. Возможность кардинальным образом модифицировать болезнь с помощью генной терапии позволит не только уменьшить нагрузку на систему здравоохранения за счет снижения инвалидизации, но и повлиять на здоровье нации в долгосрочной перспективе.

В мире есть несколько удачно завершившихся примеров патогенетического/этиологического лечения: миласен для нейронального цероидного липофуциноза (НЦЛ) 7-го типа и Бринейра для НЦЛ 2-го типа. Сейчас гораздо больше терапев-



**Рисунок 4.** Модификация течения болезни при использовании генотип-ориентированной терапии на разных этапах

тических опций находится на этапе разработки или ввода в клинические испытания (например, антисмысловые олигонуклеотиды для синдрома Драве). Вот почему крайне важна как можно более ранняя диагностика этиологии ЭРЭ для

начала своевременной терапии и улучшения течения болезни (рис. 4). Подобные исследования, как международные, так и инициативные, проводятся в России на базе института имени Ю.Е. Вельтищева 🇷🇺

## КРУГЛАЯ ДАТА

# К истокам отечественной пульмонологии детского возраста: к 100-летию профессора С.Ю. Каганова

Исполнилось 100 лет со дня рождения выдающегося ученого, заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора Самуила Юрьевича Каганова — одного из основоположников отечественной педиатрической пульмонологии.



Юрий  
Леонидович  
МИЗЕРНИЦКИЙ

Д.м.н., профессор, заслуженный работник здравоохранения России, зав. отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова», руководитель Детского научно-практического пульмонологического центра, зам. председателя совета по этике Минздрава России, Москва



Елизавета  
Сергеевна  
РЫНГАЧЕНКО

Младший научный сотрудник отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Самуил Юрьевич Каганов (фото 1) родился 11 сентября 1923 года в городе Золотоноша Днепропетровской области (Украина). Сразу после окончания в 1941 году средней школы № 379 в Москве он был призван в действующую армию. После короткой учебы в Высшем военноморском училище (1941–1942 годы) участвовал в составе батальона морской пехоты в боях на Северном Кавказе, где у селения Майрамадаг получил тяжелое ранение (фото 2).

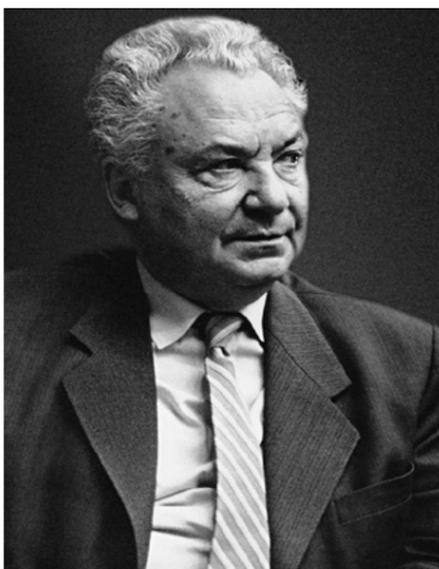


Фото 1. С.Ю. Каганов (1998 год)

В 1948 году с отличием окончил Первый Московский медицинский институт имени И.М. Сеченова. С этого момента вся дальнейшая жизнь С.Ю. Каганова была связана с Московским научно-исследовательским институтом педиатрии и детской хирургии (ныне НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева

ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России), в котором он прошел путь от ординатора до руководителя отдела пульмонологии, оставаясь на этом ответственном посту до 2003 года. В течение ряда лет (1966–1969) Самуил Юрьевич был также заместителем директора института по науке.

Во многом благодаря ему пульмонология детского возраста оформилась в самостоятельное научное направление. Самуила Юрьевича Каганова по праву считают одним из основоположников отечественной педиатрической пульмонологии. Его научные труды посвящены вопросам диагностики, патогенеза, клиники и лечения пневмонии, острых и хронических инфекционно-воспалительных, а также аллергических заболеваний легких у детей, врожденным и наследственным поражениям бронхолегочной системы, организации пульмонологической помощи детям, проблемам клинической фармакологии, функциональной диагностики и экопатологии легких. Кандидатская (1952 год) и докторская (1965 год) диссертации связаны с проблемами хронической пневмонии, ученое звание профессора присвоено было ему в 1966 году.

Значительная часть патологии легких у детей в 1950–1960-е годы поглощалась общим термином «хронические неспецифические заболевания легких». Именно С.Ю. Кагановым и его сотрудниками были заложены и внедрены в практику основы их дифференциальной диагностики, позволившие вычлнить из общей массы целый ряд ранее недиагностировавшихся заболеваний врожденной, наследственной, аллергической и иной природы. Впервые у детей был описан аллергический бронхолегочный аспергиллез, гиперчувствительный пневмонит, начала уже в раннем возрасте диагностироваться бронхиальная астма.

Важным вектором развития функциональной диагностики стала респираторная акустика. Метод бронхофонографии (как одно из ее направлений) зародился при непосредственном активном участии профессора С.Ю. Каганова. Вместе с учеными МЭИ им был получен патент на «Способ регистрации высокочастотных дыхательных шумов». В настоящее время это направление активно и успешно развивается в нашей стране при участии профессора Н.А. Геппе и других исследователей, находя все большее внедрение в практику.

Самуилом Юрьевичем и его сотрудниками разработана и успешно реализована Всероссийская комплексная целевая научно-практическая программа «Снижение смертности детей от пневмонии» (1984–1990 годы), главная задача которой состояла в ликвидации пневмонии как ведущей причины младенческой смертности. Ее показатели снизились тогда в 2,5 раза, что было большим успехом. Так было доказано,

что пневмония является управляемой причиной детской смертности.

В 1973 году на клинической базе Детской инфекционной больницы № 30 (позднее — № 12) Москвы было открыто первое в стране отделение респираторных аллергозов для детей раннего возраста.

Много внимания С.Ю. Каганов уделял воспитанию научных кадров (фото 3). Им создана крупная школа педиатров-пульмологов. При его научном консультировании и (или) руководстве защищено 63 диссертации (в том числе 13 докторских), посвященных актуальным проблемам педиатрической пульмонологии. Среди его учеников — профессора, руководители кафедр медицинских институтов и отделов научно-исследовательских институтов.



Фото 2. Курсант военно-морского училища (1941 год)



Фото 3. Обходы профессора С.Ю. Каганова в клинике (1960-е и 1980-е годы)

Разработанной им классификацией бронхиальной астмы у детей долгие годы пользовались педиатры СССР. При поддержке академика А.Г. Чучалина под руководством С.Ю. Каганова и Н.А. Геппе создана первая национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», позволившая унифицировать подходы педиатров к этому заболеванию (1997 год).

С.Ю. Каганов был инициатором развития нового большого направления — экопатологии в пульмонологии детского возраста.

С.Ю. Каганов — автор более 250 публикаций, в том числе семи монографий и четырех изобретений. Труды С.Ю. Каганова отличаются широким охватом проблем, актуальностью, фундаментальностью, тесной связью с практикой здравоохранения. Его имя хорошо известно как в нашей стране, так и за ее пределами.

По его инициативе Минздравом России на базе отделения пульмонологии института был организован Детский научно-практический пульмонологический центр, начали проводиться ежегодные выездные межрегиональные научно-практические конференции по актуальным проблемам заболеваний органов дыхания у детей и подростков, с 2001 года издается детский пульмонологический ежегодник «Пульмонология детского возраста: проблемы и решения».

Профессор С.Ю. Каганов на протяжении 30 лет (1962–1992) был ответственным секретарем редколлегии журнала «Вопросы охраны материнства и детства», а в 1992–2002 годах — заместителем главного редактора журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии», членом редколлегии журнала «Пульмонология».

С.Ю. Каганов организовал и возглавил пульмонологическую секцию Московского общества детских врачей. Авторитет С.Ю. Каганова всегда привлекал к нему единомышленников, коллег, собиравшихся вокруг своего Учителя.

С.Ю. Каганов награжден целым рядом боевых и трудовых государственных наград, а в 1994 году удостоен звания заслуженного деятеля науки России. Умер С.Ю. Каганов на 82-м году жизни 27 июня 2005 года.

С.Ю. Каганов был прекрасным врачом, предельно внимательным и чутким к больным детям и их родителям. Этого талантливого, кристально честного и мужественного человека сравнивали с «большой глыбой на горизонте отечественной пульмонологии детского возраста». Мудрость, принципиальная требовательность и одновременно доброжелательность рождали к нему в сердцах окружающих людей заслуженное уважение и любовь.

В канун столетия со дня рождения Учителя мы с глубокой благодарностью вспо-



**Фото 4.** С.Ю. Каганов с его учеником Ю.Л. Мизерницким, г. Челябинск (1992 год)



**Фото 5.** С.Ю. Каганов за работой в своем кабинете (2000 год)

минаем его напутствия и чтим память (фото 4). Ученым советом НИКИ педиатрии и детской хирургии утверждена ежегодная премия имени профессора С.Ю. Каганова за значимый вклад в развитие отечественной педиатрической пульмонологии.

Даже будучи вне рамок интернета, в условиях труднодоступных международных баз данных, на основании клинического чутья он предвидел перспективы развития детской пульмонологии намного дальше, чем иные зарубежные эскулапы того времени.

Самуил Юрьевич — ветеран и инвалид Великой Отечественной войны. Он был большим патриотом своей страны, всегда воспитывавшим своих учеников в духе высокого профессионализма и человеческой порядочности. Знавшие его лично всегда отмечали тонкое чувство юмора, коммуникабельность, открытость новым идеям и колоссальное трудолюбие этого Человека с большой буквы (фото 5).



**Фото 6.** Сотрудники отдела пульмонологии института (2023 год)

Добрая память о Самуиле Юрьевиче Каганове бережно сохраняется в сердцах коллег и учеников, всех знавших его, а для последующих поколений врачей его жизнь является ярким примером служения педиатрии.

Несмотря на то что С.Ю. Каганова уже нет с нами около 20 лет, его имя продолжает звучать, высказанные им в свое время суждения о направлениях и перспективах развития пульмонологии детского возраста становятся реальностью на наших глазах, с успехом развивается созданная им школа учеников и последователей.

Усилиями учеников претворяются в жизнь идеи С.Ю. Каганова в отношении развития таких направлений пульмонологии, как респираторная акустика, интерстициальные поражения легких, роль грибковой сенсibilизации в хронической патологии легких у детей, трудные для лечения формы бронхиальной астмы, гиперчувствительный пневмонит, наследственная патология легких, постковидный синдром и др. Разрабатываются новые методы функциональной диагностики.

Многие идеи С.Ю. Каганова оказались провидческими, определившими развитие пульмонологии детского возраста на годы вперед. Продолжает успешно работать созданный им старейший в стране отдел пульмонологии института, успешно развивается столь важное для клинической медицины направление, как педиатрическая пульмонология. Под руководством заслуженного работника здравоохранения России профессора Юрия Леонидовича Мизерницкого, сменившего Самуила Юрьевича Каганова на посту руководителя отдела, защищено более 30 кандидатских и докторских диссертаций, проходит последовательные ступени профессионального роста целая плеяда молодых исследователей (фото 6). Издан ряд актуальных монографий. 📖

Список литературы находится в редакции

## КОНГРЕСС-ХОЛЛ

### Геном против Экзома: новый уровень

В марте текущего года Научно-исследовательский клинический институт (НИКИ) педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева выступил соорганизатором II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Орфанные заболевания: прошлое, настоящее, будущее», которая прошла в конгресс-центре Сеченовского университета.

В организации и проведении мероприятия приняли участие директор института имени Вельтищева Д.А. Морозов, его заместители по научной работе в педиатрии — В.В. Длин, по трансляционной медицине — В.Ю. Воинова, а также заведующий лабораторией молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний имени профессора С.Г. Ворсановой И.Ю. Юров, ведущий научный сотрудник отделения наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой С.Л. Морозов, лаборант-исследователь лаборатории клинической геномики и биоинформатики М.А. Парфененко.

В рамках конференции состоялось обсуждение клинических случаев, современных тенденций развития и инноваций в области генетики. Специалисты НИКИ имени Вельтищева представили два пленарных доклада. Доктор медицинских наук О.С. Грознова подняла вопрос об оптимальности проведения полногеномного секвенирования при наследственных заболеваниях у детей, а профессор В.Ю. Воинова рассказала об опыте и перспективах патогенетического лечения орфанных заболеваний в институте имени Вельтищева. Его научные сотрудники обсудили также темы «Фундаментальные исследования орфанных болезней» и «Молекулярная цито-

генетика — „новое старое“ измерение медицинской геномики. Диагностика наиредчайших болезней». Участие в конференции приняли нефрологи института, представившие ряд докладов на сателлитных заседаниях «Наследственные заболевания в нефрологии», «Синдромальная патология почек», «Нефропатический цистиноз» и «Х-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит».

Молодым ученым-генетикам были присуждены премии за лучшие доклады на конференции. Лауреатами стали лаборант-исследователь лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний имени профессора С.Г. Ворсановой Н.С. Якушев и лаборант-исследователь лаборатории клинической геномики и биоинформатики М.А. Парфененко.

Состоялась интереснейшая дискуссия в формате баттла «Геном против Экзома: новый уровень», в ходе которой ведущие эксперты в области генетики представили преимущества и недостатки двух современных методов диагностики наследственных заболеваний. Специалисты обсудили целесообразность использования полногеномных данных в клинической практике.

Сам баттл проходил следующим образом. Специалисты в области генетической диагностики разделились на две команды — сторонников секвенирования экзома (определения генетических повреждений в ДНК) и апологетов полного секвенирования генома (точного анализа всего генома пациента). Каждая группа привела обоснования своей позиции и привлекла к обсуждению слушателей. Модераторами дискуссии стали главный научный сотрудник отдела клинической генетики НИКИ имени Вельтищева доктор медицинских наук В.Ю. Воинова и старший научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии МГНЦ имени академика Н.П. Бочкова кандидат медицинских наук А.В. Марахонов.

Дебаты явились продолжением и актуализацией дискуссии, которая состоялась между генетиками НИКИ имени Вельтищева, МГНЦ имени академика Н.П. Бочкова и ряда ведущих генетических лабораторий еще в 2019 году. Тогда участники баттла тоже весьма активно обсуждали достоинства и ограничения каждого из методов, в том числе эффективность при постановке диагноза и финансовые затраты.

На конференции также затронули вопросы современных технологий в диагностике орфанных заболеваний, персонализированного подхода к их терапии, медико-генетического консультирования, репродуктивных технологий, реабилитации и многие другие. Состоялись разборы сложных клинических случаев из практики специалистов, круглый стол по прекоцепционному скринингу (генетическому обследованию пар, планирующих беременность, для профилактики рождения детей с наследственными заболеваниями).

# Как правильно написать научную медицинскую статью

Научная статья — это авторское произведение, описывающее результаты исследования, выполненного в рамках научного метода, прошедшее процедуру экспертного рецензирования и опубликованное в профессиональном научном издании. Так как же она пишется?

## шаг | 01 Ответственный подход



“ Перед тем как начать, вспомните об ответственности за то, о чем собираетесь сообщить ”

**Николай Владимирович ЖУКОВ,**  
д.м.н., профессор, руководитель отдела междисциплинарной онкологии ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, главный редактор газеты «Онкология сегодня».

### Ведь публикации:

- ✓ общедоступны (через индексирование, циркуляцию журналов, онлайн-доступ они будут открыты для читателей длительное время);
- ✓ постоянны и неизменны. Вы не сможете переписать или отозвать обратно то, что уже опубликовано, кроме отдельных случаев ретракции текста для исправления данных, но это исключительная процедура;
- ✓ служат источником вторичных публикаций. На ваш материал будут ссылаться авторы других статей, проматериалов компаний и монографий.

## шаг | 02 Выбор названия



Придумайте заголовок статьи. Ведь как вы лодку назовете, так она и поплывет. Заголовок должен быть кратким (не больше 10–12 слов, статьи с длинными названиями реже просматриваются и скачиваются), четким (отражающим главную тему статьи), информативным, быть понятным специалистам из других областей, содержать основные ключевые слова (буквально одно или два) и обходиться без аббревиатур (за исключением общепринятых).

### Названия статей

#### По содержанию:

- ✓ декларативно-описательные;
- ✓ нейтральные (в общих словах);
- ✓ вопросительные (подходят для обзоров и редакционных статей).

#### По грамматической структуре:

- ✓ простое номинативное предложение, например «Передовые методы визуализации в сосудистой хирургии»;
- ✓ простое номинативное предложение из двух частей: «Орфанные заболевания у детей: о трудностях диагностики»;
- ✓ полное предложение с подлежащим и сказуемым: «Мобильные технологии стоят на страже здоровья детей с бронхиальной астмой: технические аспекты и перспективы применения».

## шаг | 03 Аннотация



Составьте аннотацию. Это основной первоначальный источник информации о статье, который живет отдельной жизнью, будучи размещенным вместе с другими метаданными на электронных ресурсах.



**Совет:** *составить аннотацию будет легче после того, как вы напишете статью.*

### Аннотация должна:

- ✓ быть краткой — максимум 1200–2000 знаков с пробелами (150–250 слов) в зависимости от требований конкретного издания;
- ✓ содержать выжимку статьи, дословно не повторяющую предложения из нее;
- ✓ обходиться без сокращений (аббревиатур), которые раскрываются в самом тексте, и ссылок на источники.

Аннотации бывают структурированными (как правило, для описаний оригинальных исследований) в соответствии с требованиями конкретного издания либо неструктурированными. Последние подразделяются на описательные (ограничиваются целями и задачами исследования без акцента на методы, результаты и выводы) и информационные, или справочные (строятся как краткая модель всей статьи).

## шаг | 04 Ключевые слова



Перечислите **ключевые слова** (5–10). Они составляют семантическое ядро статьи, содержат основные концепции и понятия, описывающие исследуемую проблему. Ключевые слова должны отражать дисциплину (область науки), тему, цель и объект исследования.

Избегайте широких, многозначных понятий.

## шаг | 05 Стиль статьи



“ Научная статья должна быть именно научной, а не наукообразной ”

предостерегает  
**Леонид Юльевич МОРГУНОВ,**

д.м.н., профессор ФГАОУ ВО «РУДН», заведующий эндокринологическим отделением ГБУЗ «ГКБ имени А.К. Ерамишанцева ДЗМ», шеф-редактор газеты «Московская эндокринология сегодня».

Придерживайтесь научного стиля — функционального стиля литературного языка со свойственным ему рядом особенностей: предварительное обдумывание высказывания, монологический характер, строгий отбор языковых средств, тяготение к нормированной речи, активное использование терминов.



Нельзя перегружать статью терминами, даже самые сложные аспекты необходимо излагать максимально просто и доступно для понимания врачей общей практики и других специальностей. Используйте лексическое богатство языка, широко применяя синонимы, избегайте канцеляризма и однокоренных слов.

## шаг | 06 Введение



Опишите общую тему, цели, задачи, теоретическую и практическую значимость своей научной работы. Приведите наиболее авторитетные публикации по теме и обозначьте нерешенные проблемы. Информацию проще подавать по принципу «от общего к частному», следуя изложенному ниже плану.

1. Сформулируйте исследуемую проблему и обоснуйте ее актуальность. Представьте свою научную работу как часть более широкой проблемы.
2. Расскажите, что и как было сделано другими исследователями в данной области, опираясь на обзор литературы.
3. Обозначьте исследовательскую лакуну — проблемную область, в которой:
  - ✓ научные работы еще не проводились, потому что аспект был не замечен или проигнорирован;
  - ✓ результаты разных исследований противоречат друг другу;
  - ✓ нужно продолжить или расширить научные работы, поскольку их было недостаточно.
4. Назовите цели и задачи исследования.
5. Анонсируйте полученные результаты.

## шаг | 08 Результаты



Все три варианта должны дополнять, но не повторять друг друга. Каждый график и таблица описываются в тексте. Текстовое описание содержит сообщение о том, что именно представлено в виде графика или рисунка, в чем состоят характерные особенности данного иллюстративного материала и как следует интерпретировать общие тенденции.

Иллюстрации присылают в указанном издательством формате (фотографии и рисунки прикрепляют к электронному письму отдельными файлами, а не вставляют в текст статьи).

Представьте и опишите экспериментальные или теоретические данные, полученные в ходе исследования, в виде:

- ✓ текста (вербальное представление);
- ✓ таблицы (полувербальное представление);
- ✓ рисунков (визуальное представление).

## шаг | 10 Заключение



Включите в него главные идеи основного текста. Не повторяйте формулировки, приведенные в предыдущих разделах. Часто в этом разделе практически дословно повторяют аннотацию, но это неправильно.

1. Сравните полученные результаты с теми, которые ожидалось изначально.
2. Продемонстрируйте их новизну и практическую значимость.
3. Укажите ограничения, возникшие в ходе исследования.
4. Приведите выводы и рекомендации.
5. Обозначьте основные направления дальнейших исследований в данной области.

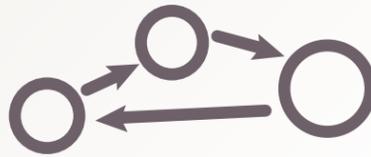
... симптом **является проявлением** характерного **явления**, **лечение** лекарственными средствами привело к **излечению**...

... **больной** жалуется на **боль** в эпигастрии, типичную для данного **заболевания**...

... не стоит злоупотреблять страдательным залогом ("лечимые" вместо "лечащиеся", "используемые" вместо "использующиеся", "касаемо" вместо "касательно", "что касается")...

... и использовать наречие "**значимо**", применяющееся при оценке статистических данных, там, где по смыслу должно стоять "значительно" ("жалоб стало **значимо** меньше")...

## шаг | 07 Материалы и методы



Опишите последовательно использованные материалы и методы, а также обоснуйте выбор данной конкретной методологической базы. На основании этой информации рецензенты и читатели оценивают надежность и достоверность полученных результатов.

1. Опишите общую схему эксперимента (исследования) и исходные материалы для детализации каждого шага, чтобы можно было воспроизвести его по тексту статьи, получив те же результаты.
2. Приведите ссылки на источники и расскажите о модификации стандартных методов.
3. При использовании собственного нового метода дайте необходимые разъяснения.

## шаг | 09 Обсуждение результатов



Проанализируйте полученные результаты.

Обобщите их, сделайте выводы и необходимые пояснения. В отличие от раздела «Введение», развивайте мысль по принципу «от частного к общему» — от описания частных результатов к общим выводам.

- ✓ Можете повторить ключевые моменты из предыдущих разделов (цель исследования, гипотезы, методология).
- ✓ Объясните полученные результаты.
- ✓ Приведите возможные объяснения сходства и противоречий полученных вами данных с результатами других исследований.
- ✓ Обсудите соответствия полученных вами результатов с гипотезами, высказывавшимися на старте исследования.
- ✓ Расскажите об ограничениях исследования, проанализируйте отрицательные результаты.
- ✓ Опишите сферу возможного применения результатов.
- ✓ Оцените научный вклад исследования.
- ✓ Выскажите предположения о направлении будущих исследований.

## шаг | 11 Благодарности



Выразите признательность коллегам, оказавшим помощь в ваших научных изысканиях (желательно с их разрешения). Часто благодарят анонимных рецензентов, чьи замечания позволили улучшить качество работы. Считается обязательным упоминание источников финансовой поддержки, спонсорства фармкомпаний. Необходимо сообщить, за счет каких грантов и контрактов реализовано данное исследование, а также заявить об отсутствии конфликта интересов и наличии информированного согласия пациентов на участие в исследовании.

## шаг | 12 Список литературы

Составьте его, чтобы иметь возможность признавать и использовать идеи других авторов, избежав обвинения в плагиате, а также чтобы продемонстрировать масштаб и глубину исследования и помочь читателю быстро найти источники материалов, на которые вы ссылаетесь.

- ✓ Приводите ссылки на высокоцитируемые источники MEDLINE, PubMed, Scopus, Web of Science с DOI и URL.
- ✓ Не включайте в список неопубликованные данные, старые и «невидимые» в интернете монографии, абстракты, аннотации и диссертации, не рецензируемые издания, ретрагированные (отозванные) статьи.
- ✓ Не превышайте норму самоцитирования — не более 3–5 ссылок для обзора.
- ✓ Соблюдайте правила описания источников литературы в соответствии со стилем, принятым в данном медицинском издании. Обычно используются два стиля: ванкуверский (список по порядку следования ссылки в тексте) и гарвардский (по алфавиту, в тексте — фамилия первого автора и год выхода).

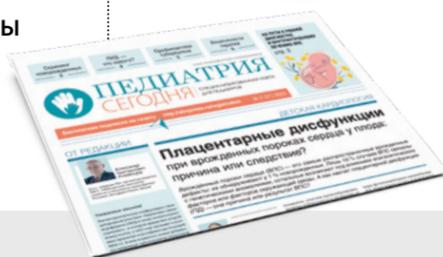


Актуальная информация от ведущих специалистов о новых достижениях и подходах к диагностике и лечению заболеваний у детей, о результатах последних исследований в области педиатрии и законодательной поддержке



## ПОЧЕМУ ГАЗЕТА

- Приближаем науку к читателю!
- Материалы в газетах доступны для восприятия и ориентированы на практических врачей
- Все статьи основаны на научных исследованиях и практическом опыте



ВЫШЛО  
**30**  
НОМЕРОВ  
ОПУБЛИКОВАНО  
БОЛЕЕ  
**300**  
СТАТЕЙ

## СОДЕРЖАНИЕ

- Алгоритмы диагностики и лечения
- Рекомендации экспертов
- Опыт использования лекарственных средств
- Обзоры клинических исследований
- Дискуссионные вопросы

## РАСПРОСТРАНЕНИЕ



Профильные мероприятия и выставки



Мобильное приложение



Электронные рассылки по базе врачей



[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)  
[www.medvedomosti.media](http://www.medvedomosti.media)

## АРХИВ НОМЕРОВ

## НАШИ ЭКСПЕРТЫ

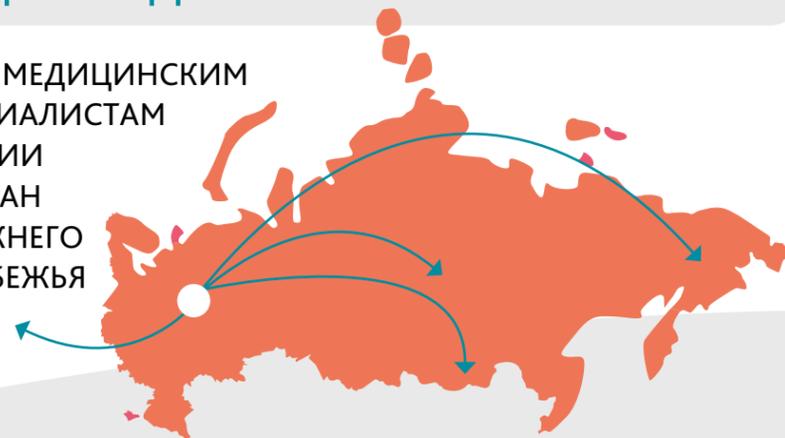
А.А. Баранов | Е.Д. Белоусова | Н.Д. Вашакмадзе  
Е.А. Вишнева | В.Ю. Воинова | Н.Б. Гусева  
В.В. Длин | М.А. Масчан | Ю.Л. Мизерницкий  
Л.С. Намазова-Баранова | Г.А. Новичкова  
А.Н. Пампура | А.Г. Румянцев | А.Н. Сурков  
М.А. Школьников | А.Ю. Щербина и др.



ФОРМАТ: 280 x 420 мм (А3) | ОБЪЕМ: 12–20 полос | ТИРАЖ: 10 000 экз.  
ПЕРИОДИЧНОСТЬ: 6-8 выпусков в год

## ИЗДАНИЕ ДОСТУПНО

ВСЕМ МЕДИЦИНСКИМ СПЕЦИАЛИСТАМ РОССИИ И СТРАН БЛИЖНЕГО ЗАРУБЕЖЬЯ



## НАШИ ПАРТНЕРЫ:



- Конгресс педиатров России
- Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»
- Ежегодный Всероссийский конгресс специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество»
- Московский городской съезд педиатров с межрегиональным и международным участием
- Объединенный конгресс НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в РФ»
- Союз педиатров России
- Благотворительный фонд «Подсолнух» и др.

8 (499) 929-96-19

[info@abvpress.ru](mailto:info@abvpress.ru)

НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО — СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

**АБВ**  
ПРЕСС  
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

